

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Analyse der Genexpressionsprofile in den Blut-Hirnschrankenkapillaren von 13 Wochen alten SHRSP und SHR durchgeführt. Das Ziel dieser Untersuchungen bestand in der Identifizierung von veränderten Signaltransduktionswegen bzw. von Genen, die bereits vor dem Auftreten erster neurologischer Symptome in den SHRSP ein verändertes Expressionsmuster aufweisen und somit möglicherweise in die Pathogenese des Schlaganfalls in diesen Tieren involviert sind.

Insgesamt konnten acht cDNAs isoliert werden, die ein differentielles Expressionsmuster in den Blut-Hirnschrankenkapillaren von SHRSP und SHR aufzeigen.

Zwei der in SHRSP stärker exprimierten cDNAs (BM247 und BM259) wurden bisher noch nicht in den öffentlich zugänglichen Datenbanken beschrieben. BM247 trägt eine FCH-Domäne und übt möglicherweise eine Rolle in der Umordnung des Aktin-Zytoskelettes aus. Da eine Reorganisation des Zytoskelettes Einfluß auf die Integrität und Permeabilität der *tight junctions* hat, könnte BM247 für die in unserer Gruppe beobachteten morphologischen Veränderungen der *tight junctions* in den SHRSP mit verantwortlich sein.

BM259, der zweite unbekannt Klon, zeigt auf Proteinebene keine Merkmale, die nähere Aufschlüsse über eine mögliche Funktion erlauben.

Der in den SHRSP ebenfalls stärker exprimierte Klon BM267 wurde als der Sulfonylharnstoffrezeptor SUR2B identifiziert und stellt die regulatorische Untereinheit von ATP-sensitiven Kaliumkanälen dar. Inwieweit die erhöhte Expression des SUR2B-Transkriptes mit einer beschriebenen Störung des Kaliumhaushaltes in den Tieren zusammenhängt, bleibt allerdings noch zu untersuchen.

Cystatin- β , Ubiquitin B und Galectin-9 zeigen in den SHRSP ebenfalls eine erhöhte Expression. Alle drei Gene spielen eine Rolle in Proteindegradationsprozessen. Obwohl in den SHRSP nach dem Auftreten eines Schlaganfalls über erhöhte lysosomale Aktivität berichtet wurde, liegen bisher noch keine Erkenntnisse darüber vor, ob auch in den präsymptomatischen Tieren verstärkt lysosomale Prozesse ablaufen.

Cyclophilin A gehört zur Familie der Immunophiline und stellt den Rezeptor für den Immunsuppressor Cyclosporin dar. Darüber hinaus ist CyPA in den Peroxidstoffwechsel der Zelle involviert. Möglicherweise sind erhöhte Konzentrationen an Peroxid für die verstärkte Expression von CyPA in den SHRSP verantwortlich.

RGS5 ist in die Regulation von G-Protein-vermittelten Signalprozessen involviert und zeigt als einziges der identifizierten Gene eine verminderte Expression in den SHRSP. Im Gehirn wird RGS5 vorwiegend in den Endothelzellen der Blut-Hirnschrankenkapillaren und im fene-

6. Zusammenfassung

strierten Endothel des Plexus choroideus exprimiert. Auch das Renin-Angiotensin-System sowie PKC sind an der Regulation der RGS5-Expression beteiligt.

Untersuchungen mit einem RGS5-GFP-Fusionskonstrukt ließen auf eine Verteilung von RGS5 im Zytoplasma und im Kern von humanen Endothelzellen schließen. Eine Stimulierung der Zellen mit cAMP führte zu einer Translokation von RGS5 an die Membran und verstärkt in den Zellkern. Da cAMP die Barriereigenschaften und damit die Permeabilität von Endothelzellen verbessert, könnte die Translokation von RGS5 an die Membran ein Hinweis darauf sein, daß RGS5 mit *tight junction*-assoziierten Proteinen interagieren und das Permeabilitätsverhalten der Zellen moduliert.