

Expression von Transportproteinen im ZNS nach epileptischen Anfällen

Prof. Dr. A. Popa-Wagner

(wagnerap@uni-greifswald.de)

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald

Zusammenfassung

Ein Viertel der Epilepsie-Patienten weisen eine Medikamenten-Resistenz auf. Die Resistenz ist nicht spezifisch und ist assoziiert mit ATP-abhängigen Exportpumpen der Zellmembran in der Blut-Hirn-Schranke wie MDR1 und P-glycoprotein. Der Kindling-Status ist ein weit genutztes Modell zur Untersuchung der Epilepsie-Entstehung. Kürzlich haben wir zeigen können, dass das Erreichen des Kindling-Status durch Pentylentetrazol-Behandlung in Sprague-Dawley-Ratten mit einem kritischen Entwicklungs-Interval von 25 ± 1 Tagen assoziiert ist (Schmoll et al., Am J Pathol, 162: 1027-1034, 2003). In diesem Modell konnten wir eine massive Hochregulierung des P-glycoproteins in den Blutgefäßen feststellen sowie eine selektive Expression des breast cancer resistance protein (BCRP), welches auch als Transporter in Stammzellen fungiert, in Epithelialzellen der Blut-Hirn-Schranke. Aus diesen Vorarbeiten ergeht folgendes Ziel des neuen Projektes: Expressionsprofil durch Genchip- und Proteom-Analyse der Komponenten der Signaltransduktionswege, die zur Induktion der MDR1-Expression bei der Entstehung des Kindling-Status führen. Die Ergebnisse könnten zur Identifizierung von Hemmstoffen genutzt werden, die die Hochregulation von Transportern als Folge von medikamentöser Behandlung unterdrücken.

Das Projekt erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pharmakologie, Institut für Biochemie und AG Funktionelle Genomforschung.