

Zusammenfassung

Die Blut-Hirn-Schranke (BHS) ist eine selektiv-permeable Grenze bestehend aus Endothelzellen, die die Kommunikation zwischen der Peripherie und dem zentralen Nervensystem (ZNS) vermittelt und gleichzeitig verhindert, dass zirkulierende Stoffe unselektiv in die Extrazellulärflüssigkeit des ZNS gelangen. Die akute Umstellung auf eine fettreiche Ernährung geht mit raschen Veränderungen der molekularen Architektur der BHS, ihrer Durchlässigkeit und der Glukoseaufnahme im Gehirn einher. Insbesondere reicht eine dreitägige Verfütterung eines fettreichen Experimentalfutters (HFD) aus, um die Expression des Glukosetransports Glut1 in vaskulären Endothelzellen (VECs) der BHS von Mäusen zu reduzieren und die Glukoseaufnahme im Gehirn zu verringern. Die molekularen Mechanismen dieser Veränderungen sind derzeit jedoch noch unzureichend definiert. Um diese besser zu verstehen, haben wir nach akuter HFD Verfütterung eine Einzelkernsequenzierung und ein ribosomales Profiling des Transkriptoms in VECs der BHS von Mäusen durchgeführt. Bemerkenswerterweise geht die schnelle Reduktion der Notch-Signalübertragung nach HFD Fütterung der Verringerung der Glut1-Expression in VECs der BHS voraus. Die Aktivierung von Notch durch den Notch Liganden Delta-like 4 (Dll4) in kultivierten VECs, die mit Serum von HFD-gefütterten Mäusen behandelt wurden, stellte die Glut1 Expression und die Glykolyse wieder her. Zudem verhinderte die induzierbare Expression von Notch-IC in BHS-VECs die HFD-abhängige Verringerung der Glut1 Expression und der hypothalamischen Glukoseaufnahme *in vivo*. Darüber hinaus zeigen HFD-gefütterte NotchIC^{BBBVEC}-Mäuse eine verringerte *Caveolin-1* Expression, Caveolae-Bildung und BHS-Permeabilität, die den hypothalamischen Insulintransport, die Insulinwirkung und die systemische Insulinsensitivität verändern. Insgesamt konnte in dieser Dissertation eine kritische Rolle der Notch-Signalübertragung in den BHS-VECs bei kurzfristigen Ernährungsumstellungen nachgewiesen werden. Darüber hinaus deuten die Daten dieser Dissertation darauf hin, dass die pharmakologische Modulation von Notch zur Umkehrung der hypothalamischen Glukoseaufnahme während der HFD-Ernährung eine neuartige Strategie zur Verhinderung von Fettleibigkeit darstellen könnte.

