



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Schnelle Aldosteroneffekte auf den intrazellulären cAMP-Gehalt
glatter Gefäßmuskelzellen aus Schweinekoronarien**

Autor: Andreas Günther
Institut / Klinik: Institut für Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. M. Wehling

Klassische Steroideffekte sind durch ihren langsamen Wirkeintritt charakterisiert und können durch Inhibitoren der Transkription und Proteinsynthese inhibiert werden. Sie entfalten ihre Wirkung nach Diffusion durch die Zellmembran und Bindung an einen im Zytosol lokalisierten Rezeptor. Der Ligand-Rezeptor-Komplex transloziert in den Zellkern und moduliert dort die Transkription bestimmter Gene und damit die Proteinsynthese.

Neben diesen genomischen Wirkungen werden mittlerweile für alle Steroidklassen schnelle, nichtgenomische Effekte beschrieben, die sich nicht durch das klassische Modell der Steroidwirkung erklären lassen. Inhibitoren der Transkription und Proteinsynthese sind nicht in der Lage diese Effekte zu hemmen. Das Ziel dieser Arbeit war es, intrazelluläre Signalsysteme zu charakterisieren, die durch schnelle Aldosteroneffekte beeinflusst werden. Inspiriert durch Studien, in denen eine schnelle Östradiol-induzierte cAMP-Erhöhung in glatten Muskelzellen gezeigt wurde, sollten in dieser Untersuchung mögliche Aldosteron-vermittelte Effekte auf den intrazellulären cAMP-Spiegel gezeigt werden. Da man vermutet, daß der schnelle cAMP-Anstieg in die koronardilatierenden und damit kardioprotektiven Östrogenwirkungen involviert ist, wurden die Untersuchungen an glatten Gefäßmuskelzellen aus Schweinekoronararterien durchgeführt. In dieser Arbeit konnte innerhalb weniger Minuten ein Aldosteron-induzierter cAMP- und pCREB Anstieg in glatten Gefäßmuskelzellen aus Schweinekoronarien gezeigt werden. Gekennzeichnet sind diese Effekte durch eine hohe Aldosteronspezifität gegenüber anderen Steroiden. Antagonisten des klassischen Mineralokortikoidrezeptors sowie Hemmstoffe der Transkription und Proteinsynthese können diese Effekte nicht inhibieren. Die halbmaximale Wirkkonzentration liegt im Bereich physiologisch vorkommender Plasmaspiegel beim Menschen. Aufgrund dieser Charakteristika sind die gezeigten Aldosteronwirkungen als spezifische, nichtgenomische Steroidwirkungen zu klassifizieren, vermutlich über membranständige Rezeptoren vermittelt. Damit konnte ein weiterer wichtiger „Second Messenger“ (cAMP) identifiziert werden, der an den nichtgenomischen Aldosteroneffekten beteiligt ist. Der schnelle cAMP-Anstieg in PCVSMC könnte eine Rolle bei der Gefäßtonusregulation und somit auch bei der Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen spielen.

Aldosteronstimulation führt auch zu einer raschen Phosphorylierung des CREB am Serinrest 133. Der Anstieg des pCREB in PCVSMC deutet darauf hin, daß nichtgenomische Steroideffekte über Änderungen des intrazellulären Signalings, genomische Transkriptionsprozesse beeinflussen. Dieses Ergebnis ist somit konsistent mit der Vorstellung, daß genomische und nichtgenomische Steroideffekte miteinander interagieren, wie dies auch im „Zwei-Stufen-Modell“ der Steroidwirkung postuliert wird. Möglicherweise modulieren Steroide über einen nichtgenomischen Signalweg durch Aktivierung von Transkriptionsfaktoren ihre eigenen genomischen Wirkungen im Sinne eines intrazellulären „Cross-Talks“. Weitere Untersuchungen werden notwendig sein, um die physiologische Relevanz des Aldosteron-induzierten pCREB-Anstiegs zu klären. Von besonderem Interesse wäre dabei, die Identifizierung derjenigen Gene, deren Expression durch pCREB moduliert wird.