

Stephan W. Lindemann
Dr. med.

Regulation der mRNA-Spiegel β_2 -adrenerger Rezeptoren durch inhibitorische Adenosin A_1 -Rezeptoren des Adenylylzyklasesystems in isolierten Gefäßmuskelzellen

Geboren am 25.08.1965 in Bochum

Reifeprüfung am 14.06.1985

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1987 bis SS 1993

Physikum am 14.03.1989 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Mannheim

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 25.11.1993 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Frau Prof. Dr. med. R. H. Strasser

Das Adenylylzyklasesystem hat in der Steuerung der Herz- und Kreislauffunktionen überragende Bedeutung. Es wird über inhibitorische und stimulatorische Rezeptoren sowie die entsprechenden G-Proteine gesteuert. Die Stimulation eines Rezeptors führt zu dessen Desensibilisierung. Es konnte gezeigt werden, daß gleichzeitig antagonistisch wirksame Rezeptorsysteme sensibilisiert werden. So führt die Stimulation von inhibitorischen Adenosin A_1 -Rezeptoren zur gesteigerten Expression β_2 -adrenerger Rezeptoren. Dieser Regulationsprozeß wird als Transregulation bezeichnet. Die vermehrte Expression der β_2 -adrenergen Rezeptoren könnte auf verschiedene intrazelluläre Prozesse zurückzuführen sein: Die Rezeptoren könnten vermehrt externalisiert werden, die Phosphorylierung und der Rezeptorabbau könnte vermindert sein, schließlich - und dies ist das Thema der vorliegenden Arbeit - könnten auch die mRNA-Spiegel der Rezeptoren erhöht sein. Mit dieser Arbeit sollte geklärt werden, ob die Transregulation transkriptionell, also über die mRNA-Spiegel der entsprechenden Rezeptoren gesteuert wird. Hierfür wurden die mRNA-Spiegel β_2 -adrenerger Rezeptoren mittels quantitativer RT-PCR bestimmt. Als biologisches System wurden DDT₁ MF-2 Zellen - isolierte, glatte Gefäßmuskelzellen des Vas deferens des Hamsters - verwendet.

Es konnte in dieser Arbeit erstmals gezeigt werden, daß die Stimulation von Adenosin A_1 -Rezeptoren die Expression von β_2 -adrenergen Rezeptoren über ihren mRNA-Spiegel hochreguliert. Umgekehrt bleiben bei Blockade von Adenosin A_1 -Rezeptoren die mRNA-Spiegel β_2 -adrenerger Rezeptoren stabil. Diese Regulation ist cAMP-unabhängig. Aufgrund dieses Befundes waren die Änderungen der mRNA-Spiegel β_2 -adrenerger Rezeptoren bei Blockade dieses β_2 -adrenergen Systems selbst von besonderem Interesse. Hierbei konnte gezeigt werden, daß die mRNA-Spiegel β_2 -adrenerger Rezeptoren auch unter β -Rezeptorblockade stabil bleiben. Somit wurde bewiesen, daß die Rezeptorstimulation und die Rezeptorblockade unterschiedliche Regulationsprozesse einleiten. Der ge-

naue Mechanismus, wie unter Rezeptorblockade die Information in die Zelle weitergeleitet wird, ist noch unbekannt. Diese Daten belegen, daß sich die auf Proteinebene beobachtete Transregulation nicht auf die mRNA-Spiegel der beteiligten Rezeptoren übertragen läßt.

Die Aspekte der Regulation und Transregulation von β -adrenergen Rezeptoren gewinnen zunehmende klinische Bedeutung in der myokardialen Ischämie, der Herzinsuffizienz und in der Pharmakotherapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung.