

1.8 Zielsetzung

Differenzierte, kontraktile glatte Gefäßmuskelzellen sind wesentliche Voraussetzung für die Aufrechterhaltung von Blutdruck und Blutfluß. Während chronischer Gefäßveränderungen aufgrund von Hochdruck und Atherosklerose proliferieren glatte Gefäßmuskelzellen und durchlaufen eine phänotypische Modulation zum dedifferenzierten Phänotyp. Dieser ist gekennzeichnet durch eine Zunahme der extrazellulären Matrixproduktion und einen Verlust der kontraktilen Funktion. *In vivo* sind dedifferenzierte GMZ in der Lage in einen kontraktilen Phänotyp zu redifferenzieren.

Serum steigert *in vitro* die Expression kontraktiler Proteine in neonatalen glatten Gefäßmuskelzellen der Ratte, was als Nachweis für einen Redifferenzierungsprozess stehen kann. RNase-Protection-Assays in neonatalen glatten Gefäßmuskelzellen der Ratte haben Thrombin als eine Serumkomponente herausgestellt, die zur Steigerung der SM-MHC-Transkription führt (Reusch et al., 2001). Auf Promotorebene des SM-MHC-Promotors konnten Serum-Response-Faktor-bindende *cis*-Elemente detektiert werden (Madsen et al., 1997), die die transkriptionelle Aktivierung des SM-MHC-Promotors in neonatalen glatten Gefäßmuskelzellen regulieren. Dagegen sind die oberhalb vom Promotor ablaufenden Rezeptor-aktivierten Signalwege die den Phänotyp glatter Gefäßmuskelzellen modulieren noch unvollständig charakterisiert.

Trotz der großen Bedeutung von Veränderungen des Phänotyps glatter Gefäßmuskelzellen während der Atherogenese ist nur wenig über die zugrundeliegenden Mechanismen und daran beteiligte Faktoren bekannt. Aus therapeutischer Sicht ist das Verständnis der Mechanismen, die zum Verlust des differenzierten Phänotyps glatter Gefäßmuskelzellen führen, Grundvoraussetzung zur Entwicklung von Strategien, die diese Prozesse inhibieren.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, nachzuweisen, dass Thrombin als Serumkomponente *in vitro* an der Differenzierung neonataler glatter Gefäßmuskelzellen der Ratte beteiligt ist und die Signalmoleküle zu detektieren, die entscheidenden Anteil an der Signalkaskade vom Protease-aktivierten Thrombin-Rezeptor zum SM-MHC-Promotor haben.