

## **5. Zusammenfassung**

In den letzten Jahren haben die Purinrezeptoren und ihre Agonisten für die Blutdruckregulation zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Es ist mittlerweile bekannt, dass Purinrezeptoren eine Vasokonstriktion über P2X1, P2X2, P2X4, P2Y1, P2Y2, P2Y4, und P2Y6, eine Vasodilatation über P2Y1 und eine Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen über P2Y1, P2Y2, P2Y4 und P2Y6 auslösen können.

Es ist jedoch bisher nicht bekannt, über welchen der Rezeptoren die Proliferation stattfindet, wie stark proliferativ die Dinukleosidpolyphosphate Ap5A, Ap6A, Gp5G und Gp6G wirken und über welche Signalkaskade diese Proliferation induziert wird.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, diese Fragen zu beantworten.

Nach Anzucht glatter Gefäßmuskelzellen wurden diese mit den Dinukleotidpolyphosphaten XpnX (X = A/G n = 5/6) und den Kontrollen PDGF, ATP und GTP inkubiert und anschließend über inkorporierte Radioaktivität mittels [3H]-Thymidin (2µCi/ml) gemessen, woraus sich ein dosiswirkungs-abhängiger Einbau des [3H]-Thymidins in die DNA der Zellen ergab.

Dabei konnte festgestellt werden, dass Gp5G und Gp6G stark proliferationssteigernde Substanzen sind.

Zum Nachweis der Expression der Rezeptoren wurde die RNA aus den Zellen mittels Trizol® extrahiert, durch reverse Transkription in DNA überführt und dann nach Polymerasekettenreaktion und Gelelektrophorese sequenziert.

Zur Frage, über welchen Rezeptor die Proliferation stattfindet, wurden die Zellen unter Zugabe des P2Y1-Antagonisten MRS 2179, des P2Y1/2/6-Antagonisten PPADS und

des Rho - Kinase -Inhibitors Y-27632 erneut mit Gp5G/ Gp6G stimuliert.

Die Messung der Zellen zeigte, dass PPDAS und Y-27632 die Proliferation vollständig hemmten, während MRS 2179 zu keiner Hemmung führte. Daraus erschloss sich, dass entweder der Rezeptor P2Y2 oder P2Y6 die Proliferation induziert. Welcher dieser beiden genau konnte aber wegen eines fehlenden selektiven Antagonisten bis jetzt nicht geklärt werden.

Über die Funktion der P2X-Rezeptoren kann im Rahmen dieser Arbeit keine Aussage gemacht werden, da sie in der Zellkultur nicht exprimiert werden konnten.

Durch Zugabe des Rho - Kinase - Inhibitors Y-27632 wurde die Frage nach dem Weg der Signalkaskade beantwortet, da es unter dieser Blockade nicht zu einer Proliferation kam.

Dies ist eine vielversprechende Information, da die Rho - Kinase außer zu einer Proliferation bekannterweise auch zur Calciumsensitisation führt, die einen wichtigen Faktor in der Entstehung der Hypertonie darstellt.