

5 Zusammenfassung

Ca²⁺-aktivierte K⁺-Kanäle (K_{Ca}) nehmen eine bedeutende Rolle in der Kontrolle endothelialer Funktionen wie der Regulation des Gefäßtonus und der Zellproliferation ein. In der vorliegenden Studie wurde eine Methode für die Einzelzell-RT-PCR-Analyse in Kombination mit der Patch-clamp-Technik etabliert, um die Expression und Funktion von K_{Ca} einzelner Endothelzellen innerhalb des Zellverbandes von intakten humanen Mesenterialarterien (MA) *in situ* zu charakterisieren. Zusätzlich wurde in dieser Arbeit geprüft, ob sich die K_{Ca}-Expression und -Funktion im Endothel in erkranktem Gewebe verändert, wofür ein Vergleich der MA von Patienten mit einem Adenokarzinom des Kolons (Tumorpatienten) und der einer Kontrollgruppe mit inaktiver Divertikulitis durchgeführt wurde.

Mittels kombinierter Patch-clamp-Messungen und molekularbiologischen Untersuchungen konnten K_{Ca}-Ströme identifiziert und charakterisiert werden, die auf der Expression des K_{Ca}-Gens hIK1 beruhten. Die Expression und Funktion von hIK1 war jedoch auf eine Subpopulation der Endothelzellen beschränkt. Dieses heterogene Funktions- und Expressionsprofil könnte auf eine Spezialisierung einzelner Zellen innerhalb der Endothelzellschicht hindeuten.

In den Endothelzellen der Tumorpatienten war die hIK1-Expression signifikant um das Zweieinhalbfache im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Ausschließlich bei Tumorpatienten und lediglich in hIK1-positiven Zellen konnte zusätzlich der MK_{Ca} elektrophysiologisch nachgewiesen und eine dazu korrespondierende Expression des K_{Ca}-Gens hSlo detektiert werden. Die Expression der beiden Kanäle könnte miteinander gekoppelt sein.

Die erhöhte K_{Ca}-Expression in den HMAEC der Tumorpatienten führte zu einer 2,7-fach gesteigerten Bradykinin-induzierten endothelialen Hyperpolarisation des Membranpotentials im Vergleich zur Kontrollgruppe, so dass wiederum eine Korrelation von RT-PCR- und Patch-clamp-Daten zu erkennen war. Die Hyperpolarisation wurde nur durch Blockade des hIK1 und nicht des MK beeinflusst. Die gesteigerte Expression und Funktion von K_{Ca} lässt eine veränderte Funktion des Endothels in MA von Tumorpatienten annehmen und könnte eine wichtige Rolle bei

Angiogeneseprozessen spielen und möglicherweise einen neuartigen therapeutischen Angriffspunkt bilden.