

5 Zusammenfassung

Die Entwicklung von selektiven Substanzen für die Aktivierung der löslichen Guanylyl-Cyclase in spezifischen Organen oder Zelltypen ist von großem pharmakologischem Interesse. Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, die Rolle der löslichen Guanylyl-Cyclase als Rezeptor für die erwünschten und unerwünschten Wirkungen von NO-freisetzenden Substanzen wie Glyceroltrinitrat näher zu charakterisieren. Entsprechend wurden einerseits Untersuchungen am Herzen und an Thrombozyten durchgeführt, wo die lösliche Guanylyl-Cyclase an der Vermittlung des antianginösen bzw. schwächer ausgeprägten antiaggregatorischen Effekt von Glyceroltrinitrat beteiligt ist. Andererseits wurden Untersuchungen an der schmerzempfindlichen Dura mater durchgeführt, wo Glyceroltrinitrat über bisher unbekannte Mechanismen Kopfschmerzen auslöst. Es ergaben sich folgende Hauptbefunde: 1. Die lösliche Guanylyl-Cyclase wird am Herzen vorwiegend im kardialen Gefäßsystem exprimiert, in geringerer Ausprägung aber auch in Kardiomyozyten. Es zeigte sich ein Wechsel der Expression von glatten Muskelzellen zu Endothelzellen im Koronarsystem und den Pulmonalarterien während der Entwicklung nach der Geburt. Dies unterstreicht die funktionelle Bedeutung der NO/cGMP-Signaltransduktionskaskade in Endothelzellen von geschlechtsreifen Tieren. 2. Experimentelle Behandlung von Ratten mit Glyceroltrinitrat führt zu einer reversiblen Expressions- und Aktivitätszunahme der Guanylyl-Cyclase an der Dura mater. Dies könnte erklären, warum die Behandlung mit Glyceroltrinitrat in der Mehrzahl der Fälle Kopfschmerzen mit einer Latenzzeit hervorruft. 3. ADP-induzierte Aggregation menschlicher Thrombozyten führt zu einem deutlichen Aktivitätsverlust der Guanylyl-Cyclase und zu grundlegenden Veränderungen der kinetischen Eigenschaften des Enzyms. Darüber hinaus kommt es zur Translokation der Guanylyl-Cyclase vom Cytosol zur Plasmamembran. Die Translokation und Veränderungen der Enzymeigenschaften der löslichen Guanylyl-Cyclase nach Thrombozytenaggregation weist auf eine wichtige Rolle des Enzyms während des Aggregationsprozesses hin.