

# Doktoranden im Dienst der Wissenschaft »auf Tour«

Vereinigung der Freunde und Förderer unterstützt Kongressbesuch

Ein biochemisches Dogma wackelte, als Geoffrey Burnstock, Autonomic Neuroscience Institut, London, im Jahre 1972 seine Hypothese über ATP-sezierende Nerven (»concept of purinergic nerves«) in *Pharmacological Reviews* veröffentlichte. Heute ist diese Hypothese allgemein anerkannt und



Kirsten Menke, 29, Susanne Horner, 27 und Matthias Ganso, 29, Doktoranden des Pharmakologischen Institutes für Naturwissenschaftler der Universität Frankfurt, auf dem »7th International Symposium on Adenosine and Adenine nucleotides« im Mai 2002 bei Brisbane, Australien.

konnte von vielen Wissenschaftlern untermauert werden. Demnach dient ATP keinesfalls nur als Energiespeicher im Zellinneren, sondern auch als Botenstoff, der an Oberflächen von Zellen (Rezeptoren) bindet, um dort seine »Signalwirkung« zu entfalten. Diese Wirkungen des ATP waren auch Thema des »7<sup>th</sup> International Symposium on Adenosine and Adenine nucleotides« im Mai 2002 bei Brisbane, Australien.

Die Entwicklungsgeschichtlich sehr alte Verbindung ATP (Adenosintriphosphat) kann im Organismus durch spezielle Enzyme (Nukleotidasen) abgebaut werden, wobei neue, biologisch hoch wirksame Verbindungen wie ADP (Adenosindiphosphat) oder Adenosin entstehen. Auch die Abbauprodukte binden an spezielle Rezeptoren, an denen sie ihrerseits wirken. Aktuell sind 19 solcher Rezeptoren bekannt, die molekular-biochemisch und pharmakologisch untersucht werden. Man unterscheidet Adenosinbindende P1- und ATP- oder ADP-bindende P2-Rezeptoren, wobei letztere wiederum aus zwei Untergruppen P2X und P2Y bestehen.

An der pharmakologischen Untersuchung von P2-Rezeptoren hat unser Team unter der Leitung von Prof. Dr. Günter Lambrecht, Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler, wichtige Beiträge geleistet. Wir haben in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Nickel, Universität Bonn, und Dr. Hans Georg Bäumert, Universität Frankfurt, chemische Substanzen beschrieben, die die ATP-Wirkungen an P2-Rezeptoren

hemmen: Fünf in unserem Labor entwickelte Substanzen finden weltweite experimentelle Anwendung. Darüber hinaus versuchen wir, die in verschiedenen Körpergeweben vorkommenden P2-Rezeptoren mit pharmakologischen Mitteln zu bestimmen. Dies wird durch eine interessante Eigenschaft der P2-Rezeptoren erschwert: Die einzelnen, untereinander verschiedenen P2X-Proteine liegen auf den Oberflächen von Zellen nicht getrennt vor, sondern bilden Dreier-Einheiten unbekannter Zusammensetzung, die in ihrer Mitte einen Kanal durch die Zellmembran bilden, der für Ionen durchlässig ist. Deshalb ist es schwierig, mit Hilfe der beobachteten pharmakologischen Effekte auf die Zusammensetzung der Kanäle zu schließen. Eine weitere Herausforderung stellen die Nukleotidasen dar. Diese Phosphat-abspaltenden Enzyme können die biologische Wirkung von ATP vielfältig modulieren. Deshalb suchen wir nach spezifischen Substanzen, die den Abbau von ATP verhindern und dessen Wirkung im pharmakologischen Modell verstärken, denn nur wenn der Abbau gehemmt oder zumindest verlangsamt werden kann, können Substanzen wie ATP zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden. In der Therapie humaner Erkrankungen werden derzeit bereits P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten (Clopidogrel, Ticlopidin) und – im Rahmen von klinischen Studien – einige P2Y<sub>2</sub>-Agonisten eingesetzt.

Auch bei der Blutgerinnung spielen ATP und seine Abbauprodukte eine besondere Rolle. Freigesetzt aus zellulären Bestandteilen des Blutes oder aus zerstörten Gewebszellen gelangt ATP in die Blutbahn und kann seine Wirkung als Botenstoff entfalten. ATP führt an Kalzium-durchlässigen P2X-Kanälen zu einem Signal, das im Gehirn die Wahrnehmung »Schmerz« auslöst und bewirkt eine Verengung des beschädigten Blutgefäßes. Zeitgleich bauen Enzyme des Blutgefäßgewebes ATP zu ADP ab, das im Gegensatz zu ATP stark gerinnungsför-

dernd wirkt, indem es die Aggregation der Blutplättchen über zwei verschiedene P2Y-Rezeptoren aktiviert. Die ADP-bedingte Aktivierung der Blutplättchen wird von Clopidogrel und dem Ticlopidin durch Hemmung der so genannten P2Y<sub>12</sub>-Rezeptoren verhindert. Die Folge: Die vollständige Blutgerinnung bleibt aus. Hieraus ergeben sich vielfältige Einsatzmöglichkeiten für die Thrombose- und Herzinfarktprophylaxe. Unser Arbeitskreis um Prof. Dr. Günter Lambrecht optimiert unter anderem P2Y<sub>1</sub>-Antagonisten bezüglich ihrer Struktur und Wirkung, da auch die Aktivierung des zweiten P2Y-Rezeptors auf Blutplättchen, des P2Y<sub>1</sub>-Rezeptors, durch ADP für die Blutgerinnung bedeutsam ist.

Ein weiteres therapierelevantes Beispiel betrifft die Integrität von Schleimhäuten. Die genau regulierte Viskosität von Schleim auf den mittleren Atemwegen oder des Auges ist eine wichtige Voraussetzung für die Säuberung und den Schutz von Schleimhautoberflächen. Mit Hilfe eines abbaustabilen P2Y<sub>2</sub>-Agonisten könnte es in Zukunft gelingen, einen alternativen Weg zur Verflüssigung von Schleimen zu entwickeln, um Erkrankungen wie Mukoviszidose, chronische Bronchitis und trockene Augen behandeln zu können. Auch hier arbeitet unsere Gruppe an einem pharmakologischen P2Y<sub>2</sub>-Rezeptormodell. Auf dem Kongress bei Brisbane 2002, auf dem sich rund 300 Wissenschaftler aus aller Welt trafen, präsentierten die Doktoranden unseres Arbeitskreises um Prof. Dr. Günter Lambrecht, Susanne Horner, Kirsten Menke und Matthias Ganso, einen neuen P2X<sub>1</sub>-Antagonisten, der seitdem weltweit erhältlich ist. Die Reisekosten wurden von der Vereinigung von Freunden und Förderern der Johann Wolfgang Goethe-Universität übernommen. ♦

Der Autor

**Matthias Ganso** ist Doktorand am Pharmakologischen Institut für Naturwissenschaftler.