



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Charakterisierung des nikotinischen Acetylcholinrezeptors $\alpha 7$ an
Thrombozyten**

Autor: Angelika Schedel
Institut / Klinik: Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie
Doktorvater: Prof. Dr. P. Bugert

Nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChR) bilden funktionelle Liganden-gesteuerte Ionenkanäle, die neben ihrer Funktion im zentralen Nervensystem auch im sogenannten extra-neuronalen System eine bedeutende Rolle spielen. Zahlreiche Daten sprechen für eine weite Verbreitung des nAChR vom $\alpha 7$ Typ in nicht-neuronalen Zellen, darunter auch in Blutzellen. In der vorliegenden Arbeit konnte der nAChR $\alpha 7$ erstmals in Thrombozyten und deren Vorläufern eindeutig auf RNA- und Proteinebene identifiziert werden. Der nAChR $\alpha 7$ Kanal ist vermutlich über positive Feedbackmechanismen in die Thrombozytenaktivierung involviert. Hinweise für eine funktionelle Beteiligung der nAChR $\alpha 7$ Rezeptoren an der Thrombozytenfunktion lieferte die kalziumabhängige GPIIb/IIIa Koaktivierung durch nAChR $\alpha 7$ -selektive Agonisten und die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch nAChR $\alpha 7$ -selektive Antagonisten. Schliesslich konnte der nAChR $\alpha 7$ auch eindeutig als Kalziumkanal an Thrombozyten charakterisiert werden. Durch nAChR $\alpha 7$ -selektive Agonisten konnte ein signifikanter Kalziumeinstrom über die nAChR $\alpha 7$ -Kanäle induziert werden, der sich durch ebenfalls selektive Antagonisten blockieren lässt. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass der nAChR $\alpha 7$ -Kanal, ähnlich wie der ATP-gesteuerte P2X₁-Kanal zum Rezeptor-vermittelten Kalziumeinstrom (ROCE) in Thrombozyten beiträgt. Der Kalziumeinstrom über den cholinergen Rezeptor nAChR $\alpha 7$ stellt einen neuen Signaltransduktionsweg bei der Thrombozytenaktivierung dar. Diese Erkenntnisse tragen zum besseren Verständnis der Ca²⁺-abhängigen Prozesse im Thrombozyten bei, die zur Verstärkung der Stimulation beitragen und nach wie vor noch nicht vollständig aufgeklärt sind. Das cholinerge System ist bei der Entstehung einer Reihe bedeutender neurologischer und psychischer Erkrankungen beteiligt und wurde somit schon intensiv als Target für die Medikamentenentwicklung für z.B. Alzheimer Erkrankung, Depressionen und Schizophrenie untersucht. In der vorliegenden Arbeit und in zahlreichen Berichten wurde eine Veränderung der Thrombozytenfunktion beim Einsatz von psychoaktiven Substanzen beobachtet. Mit der gewonnenen Erkenntnis über die Beteiligung von nAChR an der Bildung und Funktion von Thrombozyten, eröffnen sich neue Möglichkeiten für die therapeutische Modulation der Thrombozytenentstehung und Thrombozytenfunktion.