

Karin Bureau
Dr. med.

Die Rolle der Rezeptor-Tyrosin-Kinase Ret in der cholinergen Differenzierung sympathischer Neurone

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie
Doktorvater: Prof. Dr. Klaus Unsicker

Die Entwicklung von sympathischen Neuronen und deren Diversifizierung in unterschiedliche Phänotypen ist ein klassisches Modell für neuronale Differenzierung. Durch die Expression ihrer spezifischen Transmitter, Noradrenalin bzw. Acetylcholin, können noradrenerge und cholinerge Neurone in sympathischen Ganglien unterschieden werden. Während der Gruppe der „bone morphogenetic proteins“ eine führende Rolle in der noradrenergen Differenzierung nachgewiesen werden konnte, ist bisher nicht vollständig geklärt, welche Faktoren für die Entwicklung der cholinergen Neurone verantwortlich sind. In sympathischen Ganglien des Hühnerembryos wurde eine Co-Expression von cholinergen Merkmalen, wie der Cholin-Acetyltransferase (ChAT) und dem vesikulären Acetylcholin-Transporter (VACHT), mit der Rezeptor-Tyrosin-Kinase Ret beobachtet. Dies legte die Vermutung nahe, dass Ret eine Rolle in der Differenzierung cholinergere sympathischer Neurone spielt. Um diese Hypothese zu prüfen, wurden mit Hilfe der In-Situ-Hybridisierung Ganglia stellata von Mäusen mit einer inaktivierenden Mutation des Ret-Rezeptor-Proteins untersucht.

Zusätzlich zu Veränderungen der Ganglienposition und einer Reduktion der Gangliengröße und -zellzahl zeigt sich eine drastisch verminderte Expression cholinergere Signale in Mäusen mit homozygoter *ret*^{-/-} Mutation. Im Vergleich zum Wildtyp ist die Dichte der ChAT- und VACHT-positiven Zellen im *ret*^{-/-} Ganglion stellatum um über 80 % verringert. Die Expression von ChAT- und VACHT-mRNA in Motoneuronen des Rückenmarks ist von der *ret*-Mutation nicht betroffen. Ebenso wenig wirkt sich die Mutation auf die Expressionslevel der Tyrosinhydroxylase, dem Markerenzym der noradrenergen Ganglienneurone, aus. Dies lässt sich sowohl in neugeborenen Mäusen als auch in Mäusen im späteren Embryonalstadium (E 16) beobachten. Am Embryonaltag 13 bzw. 14 zeigt sich eine schwache Expression von ChAT- und VACHT-Signalen ohne offensichtliche Unterschiede zwischen Wildtyp- heterozygoten *ret*^{+/-} und homozygoten *ret*^{-/-} Tieren.

Die vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass die Aktivität der Rezeptor-Tyrosin-Kinase Ret eine bedeutende Rolle in der Entwicklung cholinergere sympathischer Neurone spielt. Die Beobachtungen in früheren Embryonalstadien lassen darauf schließen, dass die Ret-Aktivität nicht für die initiale Induktion cholinergere Merkmale in sympathischen Neuronen verantwortlich ist. Unabdingbar ist sie jedoch für die Entwicklung von cholinergere sympathischen Neuronen im Laufe der späteren Embryonalzeit und der frühen Postnatalzeit. Die Reduktion der Expression cholinergere, jedoch nicht noradrenerger Merkmale im Ganglion stellatum von homozygoten *ret*^{-/-} Mäusen deutet darauf hin, dass die Ret-Aktivität spezifisch für die cholinerge Differenzierung ist. Der massive und spezifische Effekt der *ret*-Mutation hebt den Signalweg, an dem Ret beteiligt ist, als Schlüsselkomponente in der Entwicklung und Diversifizierung von sympathischen Neuronen hervor.