

Stephanie E. Combs  
Dr. med.

## **TGF- $\beta$ , PACAP und die Entwicklung der sympathoadrenalen Zelllinie**

Geboren am 22.10.1976 in Heidelberg  
Reifeprüfung am 28.06.1996 in Heidelberg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996 bis SS 2003  
Physikum am 07.09.1998 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 30.04.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. K. Unsicker

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss zweier ausgewählter Wachstumsfaktoren auf die Proliferation und die phänotypische Entwicklung chromaffiner Zellen im Hinblick auf die Gesamtheit des sympathoadrenalen Systems zu untersuchen.

Durch *in vivo* Experimente, in denen mit einem Antikörper alle drei TGF- $\beta$ -Isoformen neutralisiert werden konnten, gelang der Beweis, dass TGF- $\beta$ s *in vivo* die Proliferation chromaffiner Zellen der Nebenniere hemmen: Nach Reduktion von endogenem TGF- $\beta$  von E4 bis E8 hatten sich die TH-positiven Zellen nahezu verdoppelt, und der Proliferationsindex verdreifacht. Dies geschah vor dem Hintergrund eines normalen apoptotischen Geschehens.

Der chromaffine Phänotyp jedoch blieb durch den Verlust von TGF- $\beta$  unbeeinflusst..

Die Analyse der TGF- $\beta$ 3-defizienten Maus ergab normale Zahlen chromaffiner Zellen und lässt somit die Aussage zu, dass TGF- $\beta$ 3 keine Funktion in der Proliferationskontrolle chromaffiner Zellen besitzt, die bei Verlust von TGF- $\beta$  nicht durch andere noch im System vorhandene Faktoren kompensiert werden könnte.

Bei der Untersuchung des Einflusses von PACAP auf die Proliferation chromaffiner Zellen und nachfolgend die Catecholaminkonzentration sympathoadrenaler Gewebe und deren Ultrastruktur standen adulte PACAP-I-R-defiziente Mäuse zur Verfügung.

Es konnte gezeigt werden, dass der Verlust der PACAP-Signale durch Verlust des für PACAP hochaffinen PACAP-I-R eine leicht gestiegene Zahl chromaffiner Zellen in der Nebenniere nach sich zieht. Die Catecholaminkonzentration der Nebenniere, i.e. die Konzentration von Adrenalin und Noradrenalin, blieb dabei unverändert.

Die Ultrastruktur der Nebenniere enthüllte einen sehr interessanten Befund: Es fanden sich eine um ein Vielfaches gesteigerte Anzahl synaptischer Terminalen und Nervenfasern innerhalb des Nebennierenmarks, deren Querschnitte auch um den Faktor

4, respektive 2, gestiegen waren. Dies spricht für eine Hyperinnervation der Nebenniere, interpretierbar als Versuch, den Verlust des PACAP-Signals zu kompensieren.

Die Ultrastruktur des Ganglion cervicale superius jedoch blieb vom Rezeptorverlust unbeeinflusst, so wie der Catecholamingehalt dieses Ganglions und des Ganglion coeliacum.

Die vorgelegten Daten liefern somit den ersten Beweise, dass die Proliferation chromaffiner Zellen *in vivo* durch TGF- $\beta$  und PACAP reguliert wird. TGF- $\beta$  wurde im Rahmen dieser Arbeit als erster *in vivo* relevanter Wachstumsfaktor als Inhibitor der chromaffinen Zellproliferation charakterisiert; jedoch weisen Chromaffine Zellen nach Reduktion von endogenem TGF- $\beta$  einen normalen Phänotyp auf.

Schließlich wurde PACAP ebenfalls als ein Inhibitor der Proliferation chromaffiner Zellen identifiziert. Interessantes Ergebnis dieser Analyse ist auch der entdeckte Zusammenhang zwischen PACAP-RI und der strukturellen Innervation der Nebenniere, der darin besteht, dass bei Fehlen des Rezeptors die Axonterminalen an chromaffinen Zellen massiv vermehrt und vergrößert sind.