

Nicole Wolf
Dr. med.

Kontrolle der Entwicklung des Nebennierenmarks und seiner präganglionären Innervation durch Wachstumsfaktoren: Bedeutung von TGF- β und Neurotrophinen.

Geboren am 2.2.1972 in Saarlouis
Reifeprüfung am 22.5.1991 in Saarlouis
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS1991 bis WS1998
Physikum am 26.8.1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Belfast
Praktisches Jahr in Heidelberg und Montréal
Staatsexamen am 23.11.1998 an der Universität Heidelberg

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

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Lokalisation und mögliche Funktionen ausgewählter Wachstumsfaktoren für chromaffine Zellen der Nebenniere und ihre präganglionäre Innervation aufzuklären.

In der adulten Nebenniere der Ratte konnten die mRNAs der Neurotrophine BDNF und NT-3 mittels *in situ*-Hybridisierung lokalisiert werden. BDNF mRNA fand sich im Cortex in den Zonae reticularis und glomerulosa und in wenigen großen, intramedullär gelegenen Ganglienzellen, NT-3 mRNA in Zellen an der Grenze zwischen Cortex und Medulla. Die mRNAs der Rezeptoren für diese beiden Neurotrophine, trkB und trkC, konnten in der *in situ*-Hybridisierung nicht in der Nebenniere nachgewiesen werden. Die prominenteste Expression von BDNF fand sich in der embryonalen Nebenniere (E 16), vermutlich ist die mRNA in sich entwickelnden corticalen Zellen lokalisiert. In der Seitensäulenregion des Rückenmarks, in welcher die Neurone zur Innervation des Nebennierenmarks liegen, waren mRNAs von BDNF, NT-3, trkB und trkC lokalisiert. Während Signale für NT-3 mRNA im adulten Rückenmark nicht mehr detektierbar waren, konnten die mRNAs für BDNF, trkB und trkC von E 16 an durchgehend in der Seitensäule gesehen werden.

Die multifunktionellen Cytokine TGF- β 1 und - β 3 fanden sich immunhistochemisch in chromaffinen Zellen. Im Western-Blot erwies sich die Medulla auch als positiv für den TGF- β Rezeptor T β RII, ebenso konnte mit immunocytochemischen Methoden der Rezeptor in kultivierten chromaffinen Zellen lokalisiert werden. Auch in PC12-Zellen konnte der T β -RII nachgewiesen werden.

Alle drei Säuger-Isoformen von TGF- β hemmen in Dosen zwischen 2 und 5 ng/ml die IGF-II/FGF-2 induzierte Proliferation chromaffiner Zellen *in vitro*, am deutlichsten inhibiert TGF- β 1. Dabei konnte eine Reduktion der Einbaurate von BrdU um knapp 50 % beobachtet werden. Etwas schwächer wird auch der seruminduzierte Proliferationsanstieg gehemmt. Auf Morphologie und Überleben der chromaffinen Zellen hatte keine der drei Isoformen einen Einfluß. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die proliferationsinhibierende Wirkung der Glucocorticoide nicht auf einer eventuellen Freisetzung von TGF- β beruht.

Im Gegensatz zu TGF- β zeigten TGF- α und CNTF keinerlei Einfluß auf die Proliferation chromaffiner Zellen.

Bei der Untersuchung des proliferationshemmenden Einflusses des VIP-Familienmitglieds PACAP fiel ein starkes Neuritenwachstum an den kultivierten chromaffinen Zellen auf, das in diesem Ausmaß bisher nicht beschrieben worden war. In einer Reihe von Versuchen konnte gezeigt werden, daß diese Aussprossung von Neuriten sehr schnell, binnen 24 Stunden nach Zugabe des Faktors, beginnt, daß PACAP in Kombination mit anderen neuriteninduzierenden Faktoren nicht, wie bisher angenommen, Neuritenwachstum inhibiert, und daß Glucocorticoide das durch PACAP induzierte Neuritenwachstum zu unterdrücken vermögen.

Die vorgelegten Daten enthalten somit den ersten Beweis für Neurotrophin- bzw. Neurotrophinrezeptorsynthese in Nebenniere und Rückenmark-Seitensäule. Sie liefern erstmals Evidenzen für Vorkommen und funktionelle Bedeutung von TGF- β s und PACAP für die Proliferationskontrolle in chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks und liefern damit wichtige neue Erkenntnisse für die Bedeutung von Cytokinen für Entwicklung und Erhaltung des sympathoadrenalen Systems.