

Alexandra Allmendinger
Dr. med.

Die Rolle der Rezeptortyrosinkinase c-Ret in der Entwicklung des Nebennierenmarks

Geboren am 02.06.1978 in Duisburg
Staatsexamen am 24.06.2004 an der Universität Heidelberg

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

C-Ret kodiert für eine RTK, welche als ein wesentlicher Faktor der Signalübertragung bei der embryonalen Entwicklung der Niere, des enterischen und auch des sympathischen Nervensystems identifiziert wurde .

Durch Untersuchungen der c-Ret Knockout Maus wurde für c-Ret eine wichtige Rolle in der Entwicklung der Ganglien des sympathischen Nervensystems bekannt (Enomoto et al. 2001). Die Expressionsmuster von c-Ret in den Zellen des Nebennierenmarks während der Embryonalentwicklung legten die Vermutung nahe, dass auch die Entwicklung der aus den gleichen Vorläuferzellen entstehenden chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks von c-Ret beeinflusst wird.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Rolle von c-Ret in Bezug auf Migration, Proliferation und Differenzierung der Vorläuferzellen der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks der Maus zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen anhand von Analysen der c-Ret Knockout Maus, dass c-Ret keinen wesentlichen Faktor in der Entwicklung der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks darstellt.

So war die Zellzahl der TH-positiven Zellen im Bereich des Nebennierenmarks im Vergleich von Wildtyp und c-Ret Knockout in den Stadien E13.5 und P0 unverändert. Auch die Ultrastruktur der chromaffinen Zellen sowie die Struktur und Anzahl der synaptischen Enden präganglionärer Neurone im Bereich des Nebennierenmarks zeigten bei der c-Ret Knockout Maus im Vergleich zum Wildtyp keine Auffälligkeiten. Als einzige Störungen der Differenzierung konnte im Stadium P0 eine Reduktion der PNMT exprimierenden Zellen und eine Reduktion des Adrenalingehalts der Nebenniere um circa 30% festgestellt werden.

Demnach erwiesen sich die Migration der Vorläuferzellen und die Differenzierung zu chromaffinen Zellen, abgesehen von geringen Defiziten der adrenergen Differenzierung, auch in Abwesenheit von c-Ret als nicht beeinträchtigt.

Diese Ergebnisse zeigen einen erheblichen Unterschied in der Bedeutung von c-Ret für die Entwicklung der beiden nahe verwandten Zelllinien des sympathischen Nervensystems auf.