

Lorena Esposito
Dr. med.

Die Expression neuronaler Marker in neuroendokrinen Progenitorzellen

geboren am: 21.07.1977 in Rodalben

Staatsexamen am 21.06.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. K. Unsicker

Aus den Ergebnissen der Arbeiten von Anderson und Axel (1986) und Vogel und Weston (1990) lässt sich nicht eindeutig die Schlussfolgerung ziehen, dass neuronale Charaktere in Progenitorzellen, die die Vorläufer für chromaffine Zellen darstellen, herunterreguliert werden. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war daher die Analyse des Expressionsmusters der neuronalen Marker Neurofilament 160, Synaptotagmin I und Neurexin I im Verlauf der embryonalen Entwicklung in chromaffinen Zellen der Hühnchennebeniere. Zusätzlich wurde die Vesikelgröße in embryonalen catecholaminergen Zellen der Vogelnebeniere untersucht. Ebenfalls von Interesse war, ob im Laufe der embryonalen Differenzierung Änderungen in der Expression neuronaler Marker mit Änderungen in der Ultrastruktur chromaffiner Zellen korrelieren.

Unsere Daten zeigen, dass für die neuronalen Marker NF 160, Syt 1 und Neu 1 in chromaffinen Zellen der Nebenniere eine Heterogenität im Expressionsmuster besteht. Man kann zwischen zwei Zellpopulationen differenzieren, einer großen Population an Zellen mit schwacher Expression, vorwiegend im Organinnern lokalisiert, und einer kleinen Population an Zellen mit einem hohen Expressionslevel für die genannten Marker. Diese Population lässt sich hauptsächlich in der Nebennierenperipherie nachweisen. Ein überraschendes Ergebnis war, dass die Heterogenität in der Expression von NF 160 bereits bei E5 aufgezeigt werden

konnte. Dieses Ergebnis war daher unerwartet, da man aufgrund der Ergebnisse von Vogel und Weston (1990) an Nebennierenzellen von Wachtelembrionen die Vorstellung besaß, dass eine Herunterregulierung in der Expression neuronaler Marker erst in der zweiten Embryonalwoche erfolgt.

Die elektronenmikroskopischen Analysen zeigten bei E9 und E18 zwei in der Größe ihrer Vesikel differierende Zellpopulationen. Bei E5 war lediglich eine Zellpopulation vorhanden, die Populationen mit unterschiedlichen Vesikelgrößen scheinen sich erst zwischen E5 und E9 herauszudifferenzieren. Von E5 zu E18 erfolgte eine deutliche Zunahme in der Vesikelanzahl. Zudem zeigte sich bei E18, dass die Zellpopulation großer Vesikel in ihrer Zahl gegenüber der Population kleinerer Vesikel deutlich dominiert. Die elektronenmikroskopisch nachweisbare Zellpopulation mit großen Vesikeln entspricht wahrscheinlich den Zellen, die in der in-situ-Hybridisierung eine schwache Expression neuronaler Marker aufweisen, während die Zellpopulation mit kleinen Vesikeln wahrscheinlich mit den Zellen übereinstimmt, die eine starke Expression neuronaler Marker zeigen. Bei diesen Zellen mit einer deutlichen Expression neuronaler Charaktere handelt es sich wahrscheinlich um neuronale Zellen.

Aus den vorliegenden Daten kann postuliert werden, dass sich eine chromaffine Progenitorpopulation im Bereich der embryonalen Nebenniere differenziert. Diese Progenitorpopulation hat bereits wichtige Differenzierungsschritte in Richtung eines chromaffinen Phänotyps durchlaufen und exprimiert dementsprechend neuronale Marker nur in geringem Maße. Die vereinzelt Zellen in der Nebenniere mit einem hohen Expressionslevel für neuronale Marker sind möglicherweise aus einer eigenen, neuronalen Progenitorpopulation hervorgegangen. Das klassische Modell der SA-Entwicklungslinie wird durch die vorliegenden Daten in Frage gestellt.