



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Einfluss des epidermalen cholinergen Systems auf die epidermale Differenzierung, Proliferation und Barrierefunktion

Autor: Dirk Booken
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. H. Kurzen

Ziel dieser Arbeit war es, eine funktionelle Charakterisierung des epidermalen cholinergen Systems *in vitro* zu erstellen.

Basierend auf dem Modell von organotypischen Kulturen (OTK) wurde die Bedeutung der nikotinischen (nAChR) und muskarinischen (mAChR) Acetylcholin-Rezeptoren und die Rolle der Rezeptorsubtypen *in vitro* durch die pharmakologische Stimulation von nAChR und mAChR untersucht. Dabei stellen die OTK ein Epidermisäquivalent dar, in dem immunfluoreszenzmikroskopisch nahezu die gleiche sowie auf mRNA-Ebene weitgehend eine identische Expression der Acetylcholinrezeptoren vergleichbar der menschlichen Epidermis nachzuweisen war. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß auf die epidermale Differenzierung und Barrierebildung sowie auf die Proliferation analysiert. Wir konnten zeigen, dass das epidermale cholinerge System eine wesentliche Rolle für die epidermale Homöostase spielt. Unsere funktionellen Daten demonstrieren einen starken Einfluß von cholinergen (Nikotin, Carbachol, Muskarin) und anticholinergen (Mecamylamin, Atropin, Strychnin) Substanzen auf die Keratinozyten-Differenzierung, Proliferation sowie die Entwicklung einer epidermalen Barriere.

Die Blockade aller AChR durch die kombinierte Behandlung der OTK mit Mecamylamin und Atropin oder die Behandlung mit Strychnin, welches die $\alpha 9$ -nAChR blockiert, verhinderte die Ausbildung eines intakten Epithels. Die Blockade der nikotinischen AChR mit Mecamylamin führte dabei zu einer weniger starken Verzögerung der epidermalen Differenzierung und Proliferation als die Blockade der muskarinischen AChR mit Atropin, gezeigt durch die reduzierte epidermale Dicke und die reduzierte Expression der Marker der terminalen Differenzierung wie K2, K10, ZO-1 oder Claudin 4. In den mit Atropin, Mecamylamin oder Strychnin behandelten OTK konnten wir ferner eine verfrühte intrazelluläre Lipidproduktion in unteren Schichten als Zeichen einer deutlich gestörten epidermalen Barriere nachweisen.

Im Gegensatz dazu führte die Stimulation von nACh-R und mACh-R mit cholinergen Substanzen zu signifikant verbreiterten Epithelien begleitet von einer leicht verstärkten Expression von K2, Claudin 4 und ZO-1.

Unsere Ergebnisse implizieren, dass der $\alpha 9$ -nAChR wahrscheinlich der wichtigste Regulator dieser Vorgänge ist. Des Weiteren scheinen die $\alpha 3$ - und M_3 AChR eine wichtige Rolle bei der epidermalen Differenzierung, Proliferation und Barrierefunktion zu spielen, während wir in unseren Versuchen den in der Literatur beschriebenen Einfluss des $\alpha 7$ -nAChR nicht bestätigen konnten.