

Philipp Gut

Dr. med.

Die Entstehung und Differenzierung von chromaffinen Zellen in Steroidogenic Factor-1 Knock-Out Mäusen

Geboren am 24.3.1980 in Heidelberg

Staatsexamen am 9.10.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Klaus Unsicker

Zu den Herausforderungen der Entwicklungsbiologie gehört es herauszufinden, welche Faktoren zu welchem Zeitpunkt der Entwicklung das Schicksal einer Zelle beeinflussen. Ein beispielhaftes und gut untersuchtes Modellsystem ist die sympathoadrenale Zelllinie, die aus der Neuralleiste entsteht. Ihre Abkömmlinge verteilen sich über weite Strecken im Körper und differenzieren sich zu drei unterschiedlichen Zelltypen: sympathische Neurone, small intensely fluorescent cells (SIF cells) sowie intra- und extraadrenale chromaffine Zellen. Die Schritte der Entwicklung von der sympathoadrenalen Vorläuferzelle zu sympathischen Neuronen und adrenalen chromaffinen Zellen schienen weitgehend aufgeklärt. Die lokale Umgebung, in erster Linie vermittelt durch die Glukokortikoide der Nebennierenrinde, galt als Schlüssel für die Entwicklung zum chromaffinen Phänotyp. Die Analyse von Glukokortikoid Rezeptor Knock-out Mäusen erbrachte allerdings den unerwarteten Befund, dass sich auch ohne die Glukokortikoidsignale die chromaffinen Zellen normal entwickeln. Es blieb allerdings ungeklärt, ob alternative Signale aus der Nebennierenrinde in der Differenzierung zur chromaffinen Zelle eine Rolle spielen. Das Ziel dieser Arbeit war herauszufinden, ob auch in Abwesenheit des Nebennierenkortex die Entwicklung der chromaffinen Zelle möglich ist. Als Modell diente eine Mauslinie mit gezielter Mutation des „nuclear orphan receptor“ steroidogenic factor 1 (Sf1), die während der Embryonalentwicklung weder einen Nebennierenkortex noch Gonaden ausbildet.

Diese Studie an *Sf1*^{-/-} Mäusen konnte zeigen, dass sich auch in Abwesenheit eines Nebennierenkortex chromaffine Zellen weitgehend normal entwickeln. Sie wandern in die Region ein, die im Wildtyp der Nebennierenanlage entspricht und lagern sich an das dort befindliche suprarenale Ganglion an. Die Elektronenmikroskopie zeigt chromaffine Zellen mit allen typischen ultrastrukturellen Eigenschaften, unter anderem den „large chromaffin granules“. Allerdings ist die Zellzahl der chromaffinen Zellen in *Sf1*^{-/-} Mäusen im Vergleich zum Wildtyp an E13,5 und E17,5 um 50% vermindert. Diese Reduktion der Zellzahl lässt sich nicht durch eine erhöhte Apoptoserate oder eine gehemmte Proliferation erklären. Allerdings wird bereits an E12,5 die „adrenale“ Anlage durch weniger Phox2B⁺, TH⁺ sympathoadrenalen sowie SOX10⁺ Neuralleistenzellen besiedelt.

Die Ergebnisse meiner Dissertation lassen vermuten, dass Signale aus dem Nebennierenkortex nicht die entscheidende Rolle bei der Entstehung und Differenzierung des chromaffinen Phänotyps aus sympathoadrenalen Vorläuferzellen spielt. Allerdings scheint die Nebennierenrinde notwendig zu sein für die korrekte Einwanderung von sympathoadrenalen Vorläuferzellen in die adrenale Anlage und/oder deren Ansiedlung.