



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

**Einfluss chronischer Nikotinexposition auf die  
Thrombozytenfunktion und die Expression nikotinischer  
Acetylcholinrezeptoren**

Autor: Anip Sarin  
Institut / Klinik: Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie  
Doktorvater: Prof. Dr. P. Bugert

Rauchen gilt als die wichtigste Ursache vermeidbarer Mortalität und Morbidität in Industrieländern und als größter singulärer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Diese Prädisposition beruht auf vielfältigen Wirkungen des Zigarettenrauches auf Gefäßendothel, Thrombozytenaktivierung sowie auf die plasmatische Gerinnung. Die direkte Wirkung von Nikotin als Hauptbestandteil des Zigarettenrauches und dessen chronischer Einfluss auf Thrombozyten wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Die Identifizierung des NNCS mit seinen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren und hier insbesondere der Nachweis des  $\alpha 7$ nAChR als funktioneller  $Ca^{2+}$ -Kanal auf Thrombozyten geben daher erste Hinweise auf mögliche Ligand - Rezeptor - vermittelte Signaltransduktionswege.

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit konnte erstmals mittels Vollblutaggregometrie gezeigt werden, dass Thrombozyten von Rauchern eine erhöhte Aktivität im Vergleich zu Nichtraucherthrombozyten aufweisen und dass diese Aktivitätsunterschiede zum Teil über den nAChR $\alpha 7$  - Rezeptor vermittelt sein könnten. Dabei zeigten Untersuchungen der Thrombozytenfunktion in der Vollblutaggregometrie eine erhöhte Grundaktivität der Thrombozyten von Rauchern ebenso wie eine erhöhte Aktivierbarkeit der Raucherthrombozyten durch die klassischen thrombozytären Agonisten ADP und U46619 (Thromboxan $A_2$ ): Weiter konnte nachgewiesen werden, dass aus der Blockade des nAChR $\alpha 7$  - Rezeptors durch die spezifische Antagonisten  $\alpha$ BGT und MLA eine verminderte Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten resultiert und die unterschiedliche Aktivierbarkeit von Raucher- und Nichtraucherthrombozyten im experimentellen Setting der Vollblutaggregometrie nahezu aufhebt.

Außerdem konnte in Genexpressionsanalysen gezeigt werden, dass alle bereits auf nicht-stimulierten Thrombozyten nachgewiesenen nAChR - Untereinheiten ( $\alpha 4$ -,  $\alpha 7$ -,  $\beta 1$ - und  $\beta 2$ ) ebenso wie der für die Thrombozytenaggregation wichtige ADP - Rezeptor P2Y $12$  und die beiden Untereinheiten des Fibrinogenrezeptors GPIIb/IIIa in Raucherthrombozyten auf mRNA-Ebene deutlich stärker exprimiert werden als bei Nichtrauchern. Ob sich diese Expressionsunterschiede auch auf Proteinebene widerspiegeln, konnte in der vorliegenden Arbeit - vermutlich methodenbedingt - leider nicht gezeigt werden. Auch konnten keine signifikanten Unterschiede in der Oberflächenexpression verschiedener thrombozytärer Aktivitäts- und Degranulationsmarker in der Durchflusszytometrie nachgewiesen werden.

Die gesammelten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit geben somit Hinweise darauf, dass die in der Literatur beschriebene stärkere Thrombozytenaktivität bei Rauchern auch über das nichtneuronale cholinerge System (NNCS) vermittelt wird und dass dabei allen voran der nAChR $\alpha 7$  - Rezeptor eine wichtige Rolle spielen könnte. Damit können das NNCS und speziell der nAChR $\alpha 7$  - Rezeptor als entscheidende Komponenten der Pathophysiologie des Rauchens betrachtet werden und stellen somit auf zellulärer Ebene möglicherweise einen neuen Ansatz im Verständnis der Pathophysiologie thromboembolischer Ereignisse bei Rauchern dar.