



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

**Funktionelle Analyse und Charakterisierung cholinergere
Rezeptoren der humanen Mastzelllinie HMC-1**

Autor: Julia Caroline Radosa
Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. H. Kurzen

Das extraneuronale cholinerge System gewann in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung. Grundstein hierfür war die Beobachtung, dass sowohl der „parasympathische“ Botenstoff Acetylcholin (ACh) als auch die „cholinergen“ Rezeptoren im Organismus nicht nur an der motorischen Endplatte der peripheren Nervenfasern zu finden sind, sondern auch in nahezu allen „extraneuronalen“ Gewebsverbänden. Basierend darauf entstand die Vorstellung eines „extraneuronalen“ Systems, welches mittels ACh als lokalem Mediator über auf non-neuronalen Zelltypen exprimierten cholinergen Rezeptoren, regulierend auf Differenzierungs-, Proliferations-, Migrations- und Adhäsionsvorgänge einwirkt. Aufgrund der engen anatomischen Beziehung zwischen Mastzellen und freien Nervenendigungen, liegt die Vermutung nahe, dass auch die Mastzellfunktion durch das extraneuronale System beeinflusst wird. Um dies zu untersuchen wurden in der vorliegenden Arbeit die Effekte der Cholinergika Acetylcholin, Cholin, Muskarin und Nikotin auf die Mediatorfreisetzung der HMC-1 Mastzelllinie und die Antagonisierbarkeit dieser Effekte mittels funktioneller Assays getestet. Repräsentativ wurde aus jeder der drei Phasen der Mediatorfreisetzung eine Substanz ausgewählt (Histamin, LTB₄, TNF α).

Erstmals konnte die Expression funktionaler nikotinischer Rezeptoren auf humanen Mastzellen direkt nachgewiesen werden. Desweiteren konnten wir eine direkte Stimulierbarkeit der Histaminausschüttung durch Acetylcholin, Cholin und Nikotin zeigen. Diese Stimulation wird über einen Ca²⁺ - abhängigen Signalweg und durch nikotinische Acetylcholinrezeptoren vermittelt. Weiterhin zeigte sich die direkte Antagonisierbarkeit der cholinerg-induzierten Histaminfreisetzung durch spezifische nikotinische Hemmstoffe. Durch Verwendung von für einzelne Rezeptorsubtypen spezifischen Inhibitoren konnten die an der cholinerg-vermittelten Mediatorfreisetzung beteiligten Rezeptoruntereinheiten identifiziert werden. Hauptverantwortlich sind dabei die $\alpha 7^*$ und die $\alpha 9/\alpha 10$ Subtypen. Die Ausschüttung von LTB₄ und TNF α wurde durch die verwendeten Cholinergika nicht stimuliert. Diese Grundlagenexperimente haben auch klinische Relevanz. Sie tragen zu einem besseren Verständnis ätiopathologischer Zusammenhänge mastzell-assoziiertes Erkrankungen wie der Psoriasis, der Colitis ulcerosa und neurogener Entzündungsreaktionen bei und ermöglichen die kausale Einbettung des Zusammenhanges zwischen Nikotinkonsum und Inzidenz bzw. Verlauf dieser Krankheiten. Besonders interessant ist der Nachweis der direkten Antagonisierbarkeit der Mediatorfreisetzung, da daraus neue Ansätze für die Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze entstehen könnten. Da es sich bei den verwendeten Antagonisten um Pharmazeutika handelt, welche bereits für die klinische Anwendung zugelassen sind, liegt die Erprobung dieser Substanzen zur Therapie mastzell-assoziiertes Krankheiten in klinischen Studien nahe. So liegt die Antwort auf das „Rätsel um die Funktion der Mastzellen“, wie ihr Entdecker Paul Ehrlich es einst nannte, zwar bis heute – 130 Jahre nach der Erstbeschreibung – immer noch im Dunkeln, ein vielversprechender Grundstein zur Lösung dieses Rätsels ist jedoch gelegt.