



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

**DIE WIRKUNG DES ACETYLCHOLINESTERASEINHIBITORS
DONEPEZIL AUF DIE MEGAKARYOPOESE**

Autor: Florian Lorenz
Institut / Klinik: Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie
Doktorvater: Prof. Dr. P. Bugert

Acetylcholinesteraseinhibitoren finden Einsatz in der Therapie psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen. Ihre Wirkung ist für die Behandlung von Demenz vom Alzheimer Typ und Myasthenia Gravis nachgewiesen und gut erforscht. Ihre Wirkung auf andere Zellsysteme im menschlichen Organismus ist jedoch weniger gut verstanden. Die Entdeckung des nikotinischen Acetylcholinrezeptors $\alpha 7$ auf Megakaryozyten legte den Verdacht nahe, dass diese Substanzen auch einen Einfluss auf die Megakaryopoese haben. Bisherige Experimente sowohl mit Agonisten und Antagonisten des Rezeptors führten ausschließlich zu einer Hemmung der Megakaryopoese. Um die Bedeutung des nikotinischen Acetylcholinrezeptors $\alpha 7$ auf Megakaryozyten genauer zu untersuchen und die Wirkung der Acetylcholinesterase-Inhibitoren auf die Megakaryopoese zu verstehen, wurden in der vorliegenden Arbeit Zellkultur-basierte Experimente durchgeführt. In diesen Experimenten konnte ein konzentrationsabhängiger Effekt von Donepezil auf die Megakaryopoese nachgewiesen werden. In der höchsten Konzentration von $10\mu\text{M}$ wurden sowohl Proliferation als auch Differenzierung gehemmt, in der niedrigsten Konzentration von 100nM die Differenzierung verstärkt. Diese Effekte wurden sowohl auf mRNA- als auch auf Protein-Ebene und phänotypisch verfolgt. Nikotin zeigte keinen Effekt auf CB-MK Zellen in der untersuchten Konzentration. Die Ergebnisse sind ein eindeutiger Hinweis auf die Wirkung von Donepezil auf die menschliche Megakaryo- und Thrombopoese und damit auf Plättchenzahl und -funktion. Wie sich dieser Effekt in behandelten Patienten auswirkt, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.