

Frauke Deimling  
Dr.med

## **Die Entwicklung chromaffiner Zellen aus der sympathoadrenalen Zelllinie: Beiträge zur Rolle von Glukokortikoiden**

Geboren am 16.11. 1972  
Reifeprüfung am 23.6.1992  
Studiengang der Medizin vom WS 1992 bis WS 1999  
Physikum am 31.8.1994 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Mannheim  
Staatsexamen am 03. 11. 1999 an der Universität Heidelbegr

Promotionsfach: Anatomie  
Doktorvater : Prof. Dr. med Klaus Unsicker

Chromaffine Zellen des Nebennierenmarks sind Abkömmlinge von sympathoadrenalen (SA) Progenitorzellen der Neuralleiste. Meine Arbeit leistet einen Beitrag zur Analyse von Glukokortikoidrezeptor (GR) - defizienten Mausmutanten. Diese Mutanten wurden generiert, um das entwicklungsneurobiologische Dogma zu testen, daß chromaffine Zellen ohne Glukokortikoid-Signalisieren nicht entstehen können. Erste Analysen einer von Cole et al. (1995) hergestellten Mutante hatten suggeriert, daß die Zahl adreneraler chromaffiner Zellen reduziert sei. Dies berechtigte zu der Vermutung, daß möglicherweise eine chromaffine Subpopulation, z.B. die adrenerg (Phenylethanolamin-N-methyltransferase (PNMT) -positive) sich ohne GR nicht entwickeln könnte. Ich suchte daher nach immuncytochemischen Markern, die möglichst putativ noradrenerge und adrenerge chromaffine Vorläuferzellen vor Expression des entscheidenden Markers PNMT, d.h. vor E 15.5, unterscheiden konnten. Alle in die Nebennierenanlage bei E 13.5 einwandernde SA Zellen sind immunpositiv für das Oberflächenepitop HNK-1, Tyrosinhydroxylase (TH), den Transkriptionsfaktor cPhox-2, und GAP-43. Sie sind bereits negativ für den basic helix-loop-helix Transkriptionsfaktor MASH-1. Etablierte Marker der SA-Frühentwicklung bei der Ratte (SA-1, B 2) waren an der Maus nicht einsetzbar. Zwischen E 13.5 und dem Zeitpunkt E 15.5, wenn erstmalig PNMT-Immunreaktivität in einigen Zellen detektierbar wird, sind alle chromaffinen (Vorläufer)-

Zellen TH-, cPhox-2 und GAP-43-positiv. Mit Zunahme der Zahl PNMT-positiver Zellen verringerte sich diejenige der GAP-43-positiven Zellen. Mit cPhox-2 konnte ein wichtiger TH-unabhängiger Marker für catecholaminerge Zellen charakterisiert werden. Mit dessen Hilfe wurde nicht nur die qualitative, sondern auch die quantitative Charakterisierung der chromaffinen Zellpopulation in den Mutanten erleichtert: Die fehlende Glukokortikoid-Wirkung führt weder zum Untergang chromaffiner (Vorläufer)-Zellen noch zum Untergang einer Subpopulation dieser Zellen. Zusammen mit weiteren Ergebnissen aus der Analyse der GR-Mutanten (Finotto et al. 1999: keine Expression des Neuron-spezifischen Markers Peripherin, keine Expression von PNMT und Secretogranin II) zeigen meine Befunde, daß die Wirkung von Glukokortikoiden nicht für die Entstehung, jedoch für einige Differenzierungsmerkmale des chromaffinen Phänotyps verantwortlich sind. Dies bedeutet, daß ein Kapitel der Entwicklungsneurobiologie neu geschrieben werden muß.