

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß normale, humane Keratinozyten (NHK), die in chemisch definiertem, Ca^{2+} -armem Medium kultiviert wurden und eine hohe Proliferationsrate bei gleichzeitig geringer Differenzierungstendenz aufweisen, eine hohe Dichte an β_2 -Adrenozeptoren exprimieren. Anhand von Radioligandenbindungsstudien mit dem hydrophilen Radioliganden (-)-[^3H]-CGP-12177 wurde eine durchschnittliche, exprimierte β_2 -AR-Dichte von $414 \text{ fmol}/10^7$ Zellen ($24935 \text{ AR}/\text{Zelle}$); $\text{SD} \pm 69,1$; $n = 86$ und eine Dissoziationskonstante von $0,1272 \text{ nM}$; $\text{SD} \pm 0,0544$ nachgewiesen. Die ermittelte β_2 -AR-Dichte liegt aufgrund der speziellen Kulturbedingungen, des niedrigen Differenzierungsstatus und der hohen Proliferationstendenz der kultivierten Keratinozyten über der bisher bekannten β_2 -Adrenozeptordichte von ca. $7000 \text{ AR}/\text{Zelle}$ auf humanen Keratinozyten. Hingegen exprimieren permanente, transformierte, epidermale Zelllinien (z.B. A431, HEL) eine z.T. weitaus höhere Dichte von bis zu $50000 \text{ AR}/\text{Zelle}$. Die ermittelte Dissoziationskonstante, als Maß für die Affinität des β_2 -Adrenozeptors zum bindenden Liganden, liegt im Größenordnungsbereich vergleichbarer Studien.

Es konnte gezeigt werden, daß die exprimierte β_2 -Adrenozeptordichte keine starre Größe darstellt, sondern einer dynamischen Regulation unterliegt. Entsprechend anderen Gewebearten (Herz, Lunge, Blutzellen) reagiert das epidermale β -Adrenozeptorsystem auf eine kontinuierliche Agonistenexposition mit einer konzentrations- und zeitabhängigen Erniedrigung und auf einen Agonistenentzug (entspricht einer Inkubation mit einem β -Blocker ohne PAA) mit einer Erhöhung der exprimierten AR-Dichte (homologe Regulation).

Das β -Adrenozeptor-cAMP-System gilt neben dem $\text{IP}_3/\text{DAG}/\text{Ca}^{2+}/\text{PKC}$ -System als eines der Schlüsselsysteme in der Vermittlung, Koordinierung und Regulation der epidermalen Proliferation und Differenzierung. Ein dysfunktionelles, β -adrenerges Signaltransduktionssystem wird als eine der pathogenetischen Ursachen der Psoriasis vulgaris, einer mit epidermaler Hyperproliferation und Dedifferenzierung einhergehenden Dermatose, diskutiert, deren komplexe, multifaktorielle Pathogenese bis heute nur unvollständig verstanden wird.

Die Inkubation mit verschiedenen Antipsoriatika zeigte einen sehr unterschiedlichen Einfluß der Agenzien auf die exprimierte β_2 -Adrenozeptordichte. Hingegen konnte in nahezu allen Gruppen keine signifikante Veränderung der Dissoziationskonstanten ermittelt werden (Ausnahme: Alprenololinkubation). Die Inkubation mit Hydrokortison und Dexamethason führte zu einer Erhöhung der β_2 -Adrenozeptordichte, die sowohl von der glukokortikoiden Potenz des Steroids als auch der Konzentration und der Inkubationsdauer abhängig war (heterologe Regulation). Koinkubationsversuche mit Isoprenalin, einem potenten β -Adrenozeptor-Agonisten, zeigten, daß der Agonisten-induzierte Desensibilisierungsprozeß durch Glukokortikoide abgeschwächt und die Rekonstitution eines desensibilisierten β_2 -Adrenozeptorsystems beschleunigt werden kann.

Hingegen führten Retinoide im hier verwendeten Keratinozytenmodell zu einer konzentrationsabhängigen Erniedrigung der exprimierten β_2 -Adrenozeptordichte, während Ca^{2+} -Ionen, die in vitro mit der Induktion einer epidermalen Zelldifferenzierung und Proliferationsinhibition assoziiert werden, keinen signifikanten Einfluß auf die exprimierte β_2 -Adrenozeptordichte erkennen ließen. Der therapeutisch wirksame Mechanismus dieser beiden Agenzien scheint nicht direkt an das epidermale β_2 -Adrenozeptorsystem gekoppelt zu sein. Dies impliziert, daß die von jeher als multifaktoriell angesehene Pathogenese der Psoriasis vulgaris nicht allein in einer defekten, epidermalen β -Adrenozeptor-cAMP-Kaskade begründet ist.

Das hier verwendete epidermale Keratinozytenmodell stellt ein in vitro-Kultursystem dar, in dem unter definierten Bedingungen das epidermale, β -adrenerge Regulationsverhalten studiert werden kann. Die Erkenntnisse aus den Inkubationsversuchen eröffnen neue Möglichkeiten in der Entwicklung von innovativen, zielgerichteten, therapeutischen Optionen.
