



## Cysteinyl leukotrienes and acetylcholine are biliary tuft cell cotransmitters

Maryam Keshavarz, Schayan Faraj Tabrizi, Anna-Lena Ruppert, Uwe Pfeil, Yannick Schreiber, Jochen Klein, Isabell Brandenburger, Günter Lochnit, Sudhanshu Bhushan, Alexander Perniss, Klaus Deckmann, Petra Hartmann, Mirjam Meiners, Petra Mermer, Amir Rafiq, Sarah Winterberg, Tamara Papadakis, Dominique Thomas, Carlo Angioni, Johannes Oberwinkler, Vladimir Chubanov, Thomas Gudermann, Ulrich Gärtner, Stefan Offermanns, Burkhard Schütz\*, Wolfgang Kummer\*



SCIENCE IMMUNOLOGY

März 2022

Institut für Anatomie und Zellbiologie

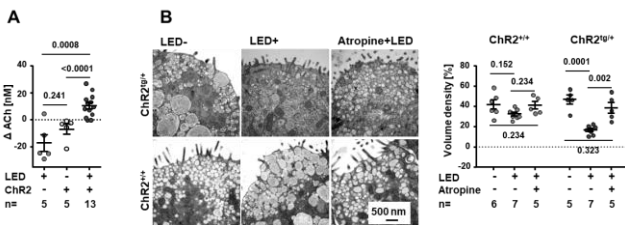
Justus-Liebig-Universität Gießen, Philipps-Universität Marburg

## Cysteinyl leukotrienes and acetylcholine are biliary tuft cell cotransmitters

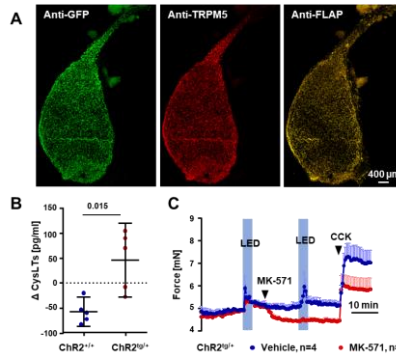
Von Maryam Keshavarz<sup>1</sup>, Burkhard Schütz<sup>2</sup> und Wolfgang Kummer<sup>1</sup>  
 Institut für Anatomie und Zellbiologie, Gießen<sup>1</sup> und Marburg<sup>2</sup>

Die Gallenblase speichert die Gallenflüssigkeit zwischen den Mahlzeiten und entleert sich bei Bedarf in den Zwölffingerdarm; sie ist somit dem Mikrobiom des Darms ausgesetzt. Dies bedingt einen Bedarf an antibakteriellen Faktoren. Welche Funktion hierbei den Bürstenzellen zukommt, war bislang unbekannt.

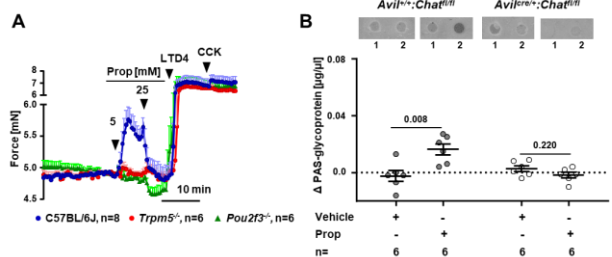
Ein optogenetisches Mausmodell mit Expression des lichtsensitiven Kanals Channelrodopsin-2 ermöglichte die selektive Stimulation der Bürstenzellen. Damit konnte gezeigt werden, dass stimulierte Bürstenzellen gleichzeitig Acetylcholin (ACh) und Cysteinyl-Leukotriene (CysLTs) freisetzen (Abb. 1 und 2). ACh bewirkt dabei über den Rezeptor M3R eine Mukusfreisetzung aus den Epithelzellen, CysLTs über den Rezeptor CysLTR1 eine Kontraktion der Gallenblase (Abb. 2 und 3). Weiterführend konnten wir den bakteriellen Metaboliten Propionat als einen natürlich vorkommenden Stimulus identifizieren, der Bürstenzellen über den SCFA-Rezeptor FFAR2 aktiviert und diese synergistischen Mechanismen zur Bindung und Elimination von Pathogenen auslöst (Abb. 4).



**Abb. 1. ACh aus Bürstenzellen bewirkt Mukussekretion.** (A) ACh-Freisetzung in den Überstand als Reaktion auf LED-Beleuchtung von explantierte Gallenblasen von ChAT-ChR2-EYFP- und Wildtyp-Mäusen (Chr2). (B) Volumendichtemessungen der Muzingranula im apikalen Zytoplasma von Gallenblasenepithelzellen explantierte ChAT-ChR2-EYFP (Chr2<sup>tg/+</sup>) und die Kontrollgruppe (Chr2<sup>+/+</sup>) Gallenblasen mit (LED+) und ohne (LED-) Beleuchtung in Gegenwart (+) oder Abwesenheit (-) des Muskarinblockers Atropin.

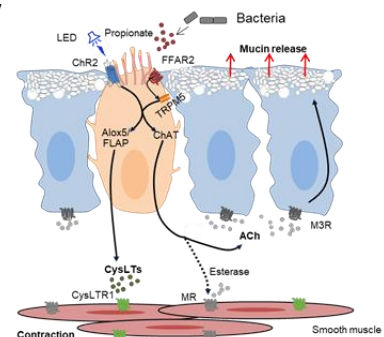


**Abb. 2. CysLT aus Bürstenzellen bewirkt Gallenblasenkontraktion** (A) Dreifache Immun-fluoreszenz, *Clearing*, ChAT-EGFP-Maus. Cholinerge TRPM5<sup>+</sup> Bürstenzellen enthalten Proteine des CysLT-Synthesewegs (hier: FLAP). Optogenetische Stimulation von Bürstenzellen bewirkt CysLT-Freisetzung (B) und eine Gallenblasenkontraktion im Organbad, die durch den CysLTR1-Blocker MK-571 hemmbar ist (C).



**Abb. 3. Propionat stimuliert Bürstenzellen der Gallenblase.** (A) Organbad. Propionat (Prop) kontrahiert explantierte Gallenblasen, jedoch nicht, wenn Bürstenzellen (*Pou2f3*<sup>-/-</sup>) oder ihr Ionenkanal TRPM5 (*Trpm5*<sup>-/-</sup>) fehlen. (B) Propionat führt zur Glykoproteinssekretion in den Überstand explantierte Gallenblasen von Kontrollmäusen (*Avil*<sup>+/+</sup>:*Chat*<sup>fl/fl</sup>), nicht aber bei bürstenzellspezifischer Ausschaltung der ACh-Synthese (*Avil*<sup>Cre/+</sup>:*Chat*<sup>fl/fl</sup>).

## Summary



## Weitere Informationen

<sup>1</sup>Institut für Anatomie und Zellbiologie, Justus-Liebig-Universität, Aulweg 123, 35385, Gießen.  
<sup>2</sup>Institut für Anatomie und Zellbiologie, Robert-Koch-Straße 8, 35037, Marburg.  
[maryam.keshavarz@anatomie.med.uni-giessen.de](mailto:maryam.keshavarz@anatomie.med.uni-giessen.de)  
[schuetzb@staff.uni-marburg.de](mailto:schuetz@staff.uni-marburg.de)  
[wolfgang.kummer@anatomie.med.uni-giessen.de](mailto:wolfgang.kummer@anatomie.med.uni-giessen.de)