

Acetylcholin, freigesetzt aus trachealen Bürstenzellen nach ihrer Aktivierung, führt zur Steigerung der mukoziliären Clearance.

## Tracheal brush cells release acetylcholine in response to bitter tastants for paracrine and autocrine signaling

Monika I. Hollenhorst\*, Innokentij Jurastow\*, Rajender Nandigama\*, Silke Appenzeller, Lei Li, Jörg Vogel, Stephanie Wiederhold, Mike Althaus, Martin Empting, Janine Altmüller, Anna K. H. Hirsch, Veit Flockerzi, Brendan J. Canning, Antoine-Emmanuel Saliba and Gabriela Krasteva-Christ



The FASEB Journal

FASEB J. 2020 Jan;34(1):316-332. doi: 10.1096/fj.201901314RR

December 2019

Institut für Anatomie und Zellbiologie

Universität des Saarlandes

## Acetylcholin aus trachealen Bürstenzellen wirkt parakrin und autokrin in den Atemwegen

von Monika Hollenhorst und Gabriela Krasteva-Christ  
 editiert von XXX (XXX)

Die Atemwege sind eingeatmeten Bakterien, Viren und sonstigen Partikeln konstant ausgesetzt, so dass ein effektives Erkennungs- und Abwehrsystem nötig ist, um Lungenentzündungen und andere Erkrankungen des Respirationsstrakts zu vermeiden.

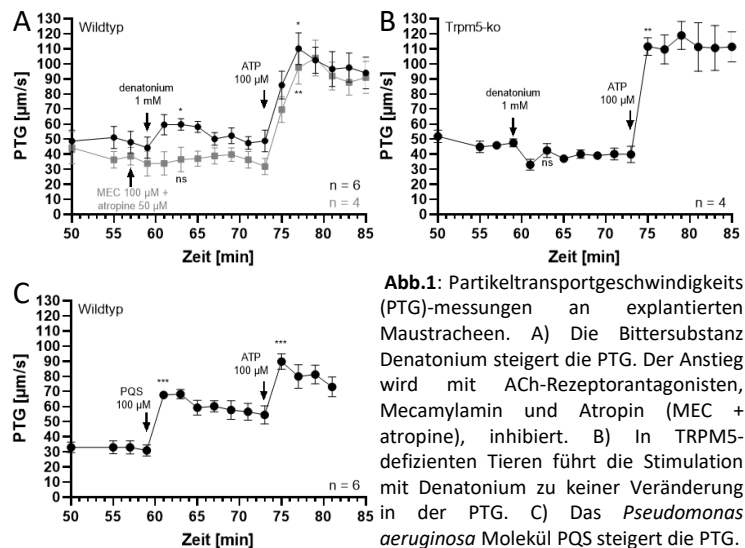
Pneumonien stellen weltweit ein hohes Gesundheitsrisiko dar, gerade auch, weil es vermehrt zu Antibiotikaresistenzen von Bakterien kommt. Daher ist es essentiell, dass eingeatmete Pathogene frühzeitig erkannt werden und körpereigene Abwehrkräfte stimuliert werden. Ein wichtiger angeborener Immunabwehrmechanismus ist die mukoziliäre Clearance. Hierbei werden die Bakterien in einer die Atemwege bedeckenden Mukusschicht eingefangen und mithilfe des gerichteten Zilienschlags der zilienträgenden Epithelzellen aus den Atemwegen heraus transportiert.

Ein wichtiger Kandidat für die Erkennung der eingeatmeten Bakterien ist ein anderer Typ von Epithelzellen, die Bürstenzellen. Dieser Zelltyp kommt in den Atemwegen vor und ist mit einer Maschinerie ausgestattet, die bitter-schmeckende Stoffe detektiert. Interessanterweise besitzen viele Moleküle, die von diversen Bakterien ausgeschüttet werden, Bitterstoffcharakteristika und können so von den Bürstenzellen erkannt werden.

In der vorgestellten Arbeit haben wir mittels Einzelzellsequenzierung das Profil der Bürstenzellen entschlüsselt. Außerdem haben wir herausgefunden, dass eine Aktivierung der Bürstenzellen mit Bittersubstanzen zu einer Freisetzung des aus dem Nervensystem bekannten Signalmoleküls Acetylcholin (ACh) führt. Das ausgeschüttete ACh wirkt in einer Rückkopplungsschleife autokrin auf die Bürstenzellen selber und moduliert dabei möglicherweise die Bürstenzellaktivierung. Andererseits wirkt das ACh parakrin auf die benachbarten zilienträgenden Zellen, die für eine effektive mukoziliäre Clearance

essentiell sind (Abb. 1A). Die ACh-Ausschüttung sowie die Steigerung des Transports von Partikeln auf der Oberfläche der Luftröhre war abhängig von der Expression einer intakten Geschmackstransduktionskaskade für die Erkennung von Bitterstoffen, insbesondere vom TRPM5-Kanal (Abb. 1B). Bakterielle Moleküle aus dem *pqs*-System des Lungenpathogens *Pseudomonas aeruginosa*, wie beispielsweise PQS, führten auch zu einer TRPM5-abhängigen Steigerung der mukoziliären Clearance (Abb. 1C).

Unsere neuen Erkenntnisse zeigen, dass Bürstenzellen eine wichtige Rolle für die Früherkennung von Bakterien spielen. Ihre Stimulation setzt eine Aktivierung der angeborenen Immunität in Gang, um diese Bakterien aus den Atemwegen heraus zu befördern. Dadurch kann möglicherweise eine Infektion vermieden werden.



**Abb.1:** Partikeltransportgeschwindigkeits (PTG)-messungen an explantierten Mausemtracheen. A) Die Bittersubstanz Denatonium steigert die PTG. Der Anstieg wird mit ACh-Rezeptorantagonisten, Mecamylamin und Atropin (MEC + atropine), inhibiert. B) In TRPM5-defizienten Tieren führt die Stimulation mit Denatonium zu keiner Veränderung in der PTG. C) Das *Pseudomonas aeruginosa* Molekül PQS steigert die PTG.

### Weitere Informationen

Institut für Anatomie und Zellbiologie  
 Universität des Saarlandes  
 Gebäude 61, Kirrbergerstr. 100  
 66424 Homburg  
[Gabriela.Krasteva-Christ@uks.eu](mailto:Gabriela.Krasteva-Christ@uks.eu)  
[Monika.Hollenhorst@uks.eu](mailto:Monika.Hollenhorst@uks.eu)