

Uta Margareta Demel

Dr. med.

### **Interleukin-1-induced activation of quiescent hematopoietic stem cells *in vivo***

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Christof von Kalle

Infektionen stellen durch den Verlust von Blut- und Immunzellen eine Stresssituation für das hämatopoetische System dar. Für den Ersatz dieser Zellen sind adulte hämatopoetische Stammzellen verantwortlich, die sich unter homöostatischen Bedingungen in einem ruhenden Zustand befinden. Neue Studien haben gezeigt, dass proinflammatorische Zytokine hämatopoetische Stammzellen zur Regeneration der verlorenen Blutzellen in einen Zustand der aktiven Proliferation versetzen können. Hierbei spielen die Signalmoleküle Interleukin-1 $\alpha$  und Interleukin-1 $\beta$  eine wichtige Rolle. Unter inflammatorischen Bedingungen wird Interleukin-1 $\alpha$  überwiegend aus Endothelzellen sowie Thrombozyten freigesetzt, wohingegen Interleukin-1 $\beta$  von Monozyten und Makrophagen in den Systemkreislauf ausgeschüttet wird. Darüber hinaus sind erhöhte Interleukin-1 Spiegel bei einer Vielzahl von autoinflammatorischen Krankheiten zu finden, die häufig mit einer hämatopoetischen Dysfunktion assoziiert sind. Dennoch ist über die Wirkung von Interleukin-1 $\alpha$  und Interleukin-1 $\beta$  auf hämatopoetische Stammzellen bisher wenig bekannt.

Ich konnte zeigen, dass sowohl Interleukin-1 $\alpha$  als auch Interleukin-1 $\beta$  die Proliferationsrate hämatopoetischer Stammzellen *in vivo* erhöhen. Dieser Effekt war abhängig vom Interleukin-1-Rezeptor und zudem transient, da die Stammzellen nach drei bis vier Tagen in den Ruhezustand zurückkehrten. Des Weiteren zeigte sich in kompetitiven Knochenmarkstransplantationen keine Beeinträchtigung der Selbsterneuerungskapazität der Stammzellen nach einer einmaligen *in vivo* Stimulation durch Interleukin-1. Durch die Transplantation von Interleukin-1-Rezeptor Knockout Knochenmark in die Knochenmarksnische einer Wildtyp Maus und umgekehrt wurde deutlich, dass die Interleukin-1-Rezeptor Signalkaskade in der Knochenmarksnische nicht zur Stammzellaktivierung durch Interleukin-1 beiträgt. Zudem konnte ich durch Stammzellanalysen aus Mäusen mit unterschiedlichen Verhältnissen von Wildtyp und Interleukin-1-Rezeptor Knockout Knochenmark zeigen, dass Interleukin-1 $\alpha$  und Interleukin-1 $\beta$  die Stammzellaktivierung über einen direkten Weg vermitteln, der durch indirekte über verschiedene Immunzellen vermittelte Signalwege unterstützt wird. Des Weiteren zeigte sich, dass die auf Interleukin-1 folgende Stammzellproliferation über das Interleukin-1-Rezeptor Adapterprotein MyD88 sowie das

Oberflächenantigen Sca-1 vermittelt wird. Der Proliferationseffekt konnte zudem mit einer Aktivierung des NF $\kappa$ B Signalwegs in Verbindung gebracht werden. Zuletzt konnte ich zeigen, dass der durch Interleukin-1 vermittelte Stammzellaktivierung eine große Rolle in der Reaktion des hämatopoetischen Systems auf bakterielle Infektionen zukommt. Nach einer Stimulation mit Lipopolysaccharid, einem Bestandteil der bakteriellen Zellwand, konnten erhöhte Spiegel von Interleukin-1 in Blut detektiert werden. Damit einhergehend zeigte sich eine stark reduzierte Stammzellaktivierung, wenn zeitgleich zur Lipopolysaccharid Applikation mit einem Interleukin-1 Inhibitor behandelt wurde.

Zusammenfassend wird ein starker Effekt von Interleukin-1 $\alpha$  und Interleukin-1 $\beta$  auf ruhende hämatopoetische Stammzellen *in vivo* deutlich, was auf eine unverzichtbare Rolle für Interleukin-1 in der inflammationsgetriggerten Aktivierung der Hämatopoese hindeutet. Im Einklang mit früheren Studien weisen meine Daten darauf hin, dass die Stammzellaktivierung ein generelleres Phänomen ist, das die Antwort auf systemisch wirksame Entzündungen darstellt und eine Vielzahl von Zytokinen involviert. Zudem zeigt meine Arbeit mögliche Vorteile eines frühzeitigen Einsatzes von Interleukin-1 Inhibitoren in der Behandlung von Patienten mit autoinflammatorischen Syndromen. Im Gegensatz zu einer Langzeit-Exposition gegenüber Interleukin-1 ist bei kurzer Stimulationsdauer weder die Selbsterneuerungskapazität der Stammzellen beeinträchtigt, noch der Stammzellpool erschöpft.

Abschließend gesprochen liefert meine Arbeit neue Erkenntnisse über die Rolle von hämatopoetischen Stammzellen in der Kontrolle von systemischen Infektionen und verdeutlicht zudem die Funktion von proinflammatorischen Zytokinen in der Regulierung der Zellzyklusaktivität von hämatopoetischen Stammzellen.