



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Der Einfluss von mesenchymalen Stromazellen auf die  
Thrombozytenaktivierung**

Autor: Philipp Netsch  
Institut / Klinik: Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie  
Doktormutter: Prof. Dr. Med. Dr. rer. nat. K. Bieback

Wegen ihrer vielfältigen Eigenschaften ist die therapeutische Anwendung mesenchymaler Stromazellen (MSC) von großem wissenschaftlichem und klinischem Interesse. In den bisherigen klinischen Studien erwies sich die Applikation als sicher und weitgehend nebenwirkungsfrei. Es gibt jedoch einige Berichte über thromboembolische Ereignisse nach der Infusion von MSC. In vitro Studien untersuchten in diesem Zusammenhang bisher hauptsächlich die plasmatische Gerinnung und zeigten sowohl pro- als auch anti-koagulatorische Einflüsse der MSC. Um die Sicherheit der MSC Anwendung weiterhin zu untersuchen, wurde in dieser Arbeit der Einfluss von MSC auf die zelluläre Gerinnung untersucht.

Dazu wurde die Thrombozytenaktivierung in Anwesenheit von MSC impedanzaggregometrisch und durchflusszytometrisch quantifiziert. Es wurden MSC aus Lipoaspirat, Nabelschnurblut und Knochenmark eingesetzt. Die verschiedenen MSC wurden außerdem mit menschlichen Endothelzellen der Nabelschnurvene (HUVEC) und Zellen der Tumorzelle HeLa als thrombozyteninhibierende, bzw. -aktivierende Zellpopulation verglichen.

In der Durchflusszytometrie führten HeLa Zellen wie erwartet zu einer Aktivierung der Thrombozyten. Interessanterweise führten Nabelschnurblut MSC zu einem ähnlichen Ergebnis. Im Gegensatz dazu reduzierten MSC aus Knochenmark und Lipoaspirat sowie HUVEC die induzierte Thrombozytenstimulation unabhängig von den eingesetzten Agonisten. Die Impedanzaggregometrie konnte die beschriebenen Ergebnisse nicht nachweisen.

Durchflusszytometrisch wurden weiterhin cyclooxygenase- und CD62P abhängige Interaktionen von MSC und Thrombozyten als mögliche Wirkmechanismen untersucht. Hier zeigte sich kein Zusammenhang mit den beobachteten Effekten. Durch die Blockade der Ectonucleotidasen CD39 und CD73 konnte dagegen gezeigt werden, dass durch CD73 konvertiertes Adenosin für die Thrombozyteninhibition durch MSC verantwortlich ist.

Die Daten belegen, dass die durch MSC aus Lipoaspirat und Knochenmark verursachte Hemmung der Thrombozytenaktivierung durch Adenosin, welches durch MSC exprimiertes CD73 gebildet wird, vermittelt wird. Dadurch werden die klinischen Daten, die der MSC Applikation eine hohe Sicherheit bescheinigen, weiter unterstützt. Interessanterweise scheinen sich MSC aus Nabelschnurblut in diesem Aspekt von MSC anderer Quellen zu unterscheiden. Der extrazelluläre Adenosinstoffwechsel gewinnt durch diese Ergebnisse weiter an Relevanz für die Wirkmechanismen von MSC.