

Mario Schubert

Dr. med.

Einfluss regioselektiv modifizierter Heparansulfate auf den Erhalt und die Expansion primitiver hämatopoetischer Stammzellen und Vorläuferzellen.

Geboren am 13.10.1973 in Heidelberg

Staatsexamen am 21.11.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Reinhard Schwartz-Albiez

Die humanen hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) sind seit Jahrzehnten das Subjekt intensiver Erforschung. Trotzdem konnten viele Fragen noch nicht hinlänglich beantwortet werden. So ist es weitgehend unklar, inwiefern extrinsische Faktoren die Zellteilung und –differenzierung beeinflussen; Insbesondere lag das Augenmerk dieser Arbeit bei spezifischen Strukturen der extrazellulären Matrix und Stammzellnische: den Heparansulfaten und Glycosaminoglykanen.

In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass regioselektiv modifizierte Heparansulfate (rmHS) unter klinisch applizierbaren, einheitlichen Kulturbedingungen in der Lage sind, sowohl die myeloischen (LTC-IC), wie auch die lymphatischen (NK-IC) Progenitoren aus CD34+/CD38- Nabelschnurblutzellen in einer fünfwöchigen Langzeitkultur ohne Stromasupport zu erhalten. Gezielt an der N-Position desulfatierte und reacctylierte rmHS waren darüber hinaus in der Lage, die Progenitoren beider Differenzierungslinien signifikant zu expandieren.

In der anschließenden biochemischen Analyse der eingesetzten Heparansulfate konnten konkrete Hinweise auf den möglichen Wirkmechanismus der rmHS gewonnen werden, durch Bindung an verschiedene, kulturrelevante Wachstumsfaktoren wie Flt-3L oder TPO, den Erhalt der lymphatischen und myeloischen Progenitoren zu fördern. Auch die weitere Erkenntnis, dass dieser Wirkmechanismus nicht von der Anwesenheit von Serumproteinen abhängt, ist für die weitere Entwicklung hin zur klinischen Applikation in serumfreien *in vitro* - Kultursystemen von Bedeutung.

Insgesamt sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien, z.B. für die Behandlung der post-Transplantations-Neutropenie und den damit verbundenen Risiken, durch gezielte Beeinflussung der Expansions- und Differenzierungskinetik hämatopoetischer Stammzellen in einer *in vitro* - Kultur mit Supplementierung regioselektiv modifizierter Heparansulfate, höchst ermutigend.