

Kornelija Srbic  
Dr. med.

## **Funktionelle Charakterisierung der Podienbildung bei Leukämiezellen und normalen hämatopoetischen Vorläuferzellen**

Geboren am 19.09.1976 in Mannheim  
Staatsexamen am 14.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. S. Fruehauf

Hämatopoetische Zellen bilden unterschiedliche Arten von Podien noch unbekannter Funktion aus. Unsere morphologischen und funktionellen Studien mittels SEM-Bildgebung bzw. "Time-Lapse" Videomikroskopie legen nahe, daß die von CD34+ hämatopoetischen Stammzellen (HSC) auf dem Knochenmarksstromabestandteil Fibronectin ausgebildeten Podien charakteristisch für Lamellipodien am führenden Ende der Zelle sind und für Uropodien am hinteren, passiven Ende. Seit kurzem ist bekannt, daß diese beiden zytoskelettalen Strukturen direkt verantwortlich sind für die Fortbewegung von Lymphozyten. Im Bezug auf Leukämiezellen stellt sich die Frage inwieweit die Podien, die von malignen Zellen ausgebildet werden, die Egression dieser Zellen aus dem Knochenmark und deren Aussaat in die periphere Blutbahn erklären können.

In den hier untersuchten Leukämiezellen führte der stroma-derived factor-1 $\alpha$  (SDF-1  $\alpha$ ) zu einem signifikanten, achtfachen Anstieg der Transmigrationsrate (BCR-ABL-positive BV173 Leukämie-Zelllinie;  $p < 0,05$ ) und der Podienbildung in allen untersuchten BCR-ABL-positiven Leukämiezelllinien (BV173, K562, 32Dp210) und in zwei von drei untersuchten BCR-ABL-negativen Zelllinien (HL60, 32D, nicht KG1a).

Wir konnten ferner zeigen, daß es durch die Exposition gegenüber SDF-1  $\alpha$  zu einer Änderung der Genexpression der Chemokinrezeptoren CCR4, CXCR4 und CXCR5 kam. Diese Chemokinrezeptoren werden für die Beweglichkeit der Zelle und ihrer Podienbildung als wichtig erachtet. Hierbei zeigte sich eine negative Rückkoppelung, die in einer Herabregulierung der Genexpression dieser Rezeptoren resultierte.

Es zeigte sich außerdem, daß bei den BCR-ABL-positiven leukämischen Zellen die durch SDF-1 $\alpha$  induzierte Transmigration und Podienbildung jeweils unabhängig war von der Aktivität der BCR-ABL-Tyrosinkinase.

Unsere Ergebnisse stützen somit die Hypothese, wonach die Bildung spezifischer Podien durch hämatopoetische Zellen assoziiert ist mit der Auswanderung dieser Zellen aus dem Knochenmark und der Aussaat in die Blutbahn.

