

Maximilian Witzel  
Dr. med.

## **Funktionelle Aspekte der H2 und Lewis Y Blutgruppen Expression im Hinblick auf Migration und Adhäsion von Knochenmarksendothelien**

Geboren am 20.11.1980 in Trier  
Staatsexamen am 20.05.2008 an der Universität Heidelberg

Institut: Deutsches Krebsforschungszentrum  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. R. Schwartz-Albiez

Im gesunden Organismus ist Angiogenese ein Vorgang, der nur lokal begrenzt, transient und unter bestimmten physiologischen Bedingungen initiiert wird, wie sie Wundheilung, Entzündung und der weibliche Zyklus bieten. Bereits 1971 postulierte Folkman, dass Wachstum und Metastasierung von Tumoren angiogeneseabhängige Prozesse seien und dass therapeutische Anti-Angiogenese eine neue Option zur Behandlung von Tumoren darstellen könnte.

Angiogenese geht einher mit der Expression spezifischer Antigene auf Endothelzellen, einer Rekonstruktion der Basalmembran und der interstitiellen Matrix. Dieser Prozess ist charakteristisches Merkmal solider Tumoren und hämatologischer Neoplasien.

Während der Angiogenese werden verschiedene Kohlenhydratantigene *de novo* exprimiert. Die Antigene H2 (CD173) und Le<sup>y</sup>(CD174) sowie das Schlüsselenzym ihrer Transkription, die Fukosyltransferase 1, lassen sich durch TNF $\alpha$  und konzentrierte Leukämiezellüberstände in ihrer Expression steigern. VEGF oder bFGF steigern die Expression von CD173 und CD174 nicht, was eine spezifische Signaltransduktion belegt.

Fluoreszenzmikroskopisch zeigt sich eine Konzentration von CD174 auf Zellausläufern, die eine wichtige Rolle im initialen Zell-Zell-Kontakt zwischen Endothelzellen spielen.

TNF $\alpha$  und konzentrierte Überstände von Leukämiezellen steigern *in vitro* die Migration von HBMEC, zudem steigert TNF $\alpha$  die Adhärenz von KG1a Leukämiezellen auf HBMEC. In diesem Zusammenhang bewirken die Koinkubation mit monoklonalen Antikörpern gegen CD173/CD174 oder die Transfektion mit FUT1 spezifischer siRNA eine signifikante Reduktion der Migration von HBMEC und der Adhärenz von Leukämiezellen auf HBMEC.

Die Ergebnisse von Verteilung, Induzierbarkeit und des Einflusses von CD173 und CD174 auf Migration und Adhäsion von Knochenmarksendothelzellen zeigen eine starke Korrelation zwischen Expression und Funktionalität dieser Zuckerstrukturen.

Differentialdiagnostisch sind antiangiogene Moleküle gegen CD173 und CD174 vielversprechend. Inhibitoren der Lewis<sup>y</sup> Antigene oder des Schlüsselenzyms ihrer Synthese FUT1, könnten neue Therapieoptionen eröffnen.