

Tobias Boch Dr. med.

Vergleichende Transkriptomanalyse von hämatopoetischen Stammzellen aus der postnatalen Leber und dem Knochenmark sowie Untersuchung der Rolle von SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) im hämatopoetischen System

Promotionsfach: NCT (Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen)

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer.nat K. Podar

An die Erforschung von hämatopoetischen Stammzellen werden große Erwartungen gerichtet. Um ihr großes medizinisches Potential ausschöpfen zu können, bedarf es einer genauen Kenntnis ihrer Biologie. Unsere initiale Motivation war es, anhand eines globalen Genexpressionsvergleichs, mögliche Unterschiede im Transkriptom von HSCs während des ontogenetisch bedeutsamen Wechsels aus der Lebernische in die Knochenmarknische zu identifizieren und dadurch Einsicht in die molekularen Mechanismen zu gewinnen, mit denen HSCs diesen bedeutsamen Entwicklungsschritt vollziehen. Dieser Osteotropismus von HSCs ist von enormer klinischer Relevanz, da beispielsweise auch bei Stammzelltransplantationen im Rahmen von Hochdosismethoden die transplantierten Stammzellen ihren Weg ins Rezipientenknochenmark finden und dort eine voll funktionsfähige Hämatopoese rekonstituieren. Unser cDNA-Microarray zeigte, dass sich das Transkriptom von SLAM-HSCs aus der Leber P0-2 und aus dem Knochenmark P5-7 nur marginal unterscheidet und insgesamt nur geringe Genexpressionsunterschiede aufzeigt.

Sämtliche Gene mit einem Genexpressionsunterschied ≥ 2 unterzogen wir einer Genontologie-Analyse. Diese ergab, dass v.a. solche Gene eine unterschiedliche Expression aufweisen, die im Zusammenhang stehen mit Knochen- und Knorpelentwicklung sowie der Modulation der Extrazellulärmatrix. SPARC, ein Vertreter aus der Gruppe der matrizellulären Proteine, zeigte eine ca. 9-fach höhere Expression in HSCs aus dem Knochenmark. In mehreren Arbeiten konnte eine Rolle von SPARC bei der Metastasierung von Tumorzellen gezeigt werden. Weiterhin scheint SPARC auch bei myelodysplastischen Syndromen ätiologisch bedeutsam zu sein. Da die genaue Bedeutung von SPARC in der Hämatopoese noch nicht tiefgehend untersucht worden war, entschlossen wir uns daher, die Rolle von SPARC im hämatopoetischen System funktionell weiter zu analysieren. Anhand eines SPARC-Knockout-Mausmodells konnten wir die in-vivo-Konsequenzen eines SPARC-Verlustes auf die Hämatopoese untersuchen. Wir fanden dabei heraus, dass ein Verlust von SPARC zunächst keinen Einfluss auf die Hämatopoese unter homöostatischen Bedingungen hat. Zellzahlen und Zellzyklusanalysen unterschiedlicher Stammzell- und Progenitorpopulationen waren unverändert. In einem kompetitiven Transplantationsexperiment erwiesen sich SPARC-Knockout-HSCs als gleichwertig in ihren Eigenschaften zur Rekonstitution des blutbildenden Systems. In Zusammenschau unserer eigenen Ergebnisse und der Literatur dürfte SPARC für die normale Hämatopoese entbehrlich sein.