

Constantin Kühl  
Dr. med.

## **Differenzielle Genexpression und funktionelle Analysen von lineage<sup>-</sup>/c-kit<sup>+</sup>-Stammzellen des Knochenmarks nach Kokultur mit Kardiomyozyten**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Norbert Frey

Trotz aller Fortschritte in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen besteht der dringende Bedarf, neue Therapieoptionen zur Regeneration des Herzmuskels zu entwickeln. Die Verwendung exogener und endogener Stammzellpopulationen stellt eine faszinierende Option dar, die in der Therapie hämatologischer Erkrankungen bereits etabliert ist.

Lineage<sup>-</sup>/c-kit<sup>+</sup>-Stammzellen des Knochenmarks haben sich in verschiedenen Modellen des Herzinfarktes und der Herzinsuffizienz als reiche Quelle an parakrinen Faktoren mit potentiell kardioprotektiver Wirkung bewiesen. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte eine systematische Analyse der Genexpression von lin<sup>-</sup>/c-kit<sup>+</sup>-BMSC nach Konditionierung durch die Kokultur mit Kardiomyozyten. Hierbei zeigten sich die Aktivierung anti-apoptotischer und pro-angiogener Transkripte. Durch einen bioinformatischen Ansatz konnten über die Veränderung des Stammzelltranskriptoms aussichtsreiche Kandidaten in der Stammzell-vermittelten kardialen Regeneration über parakrine Signalmechanismen identifiziert werden.

Exemplarisch konnte eine Aktivierung der potentiell kardioprotektiven Faktoren CCL12, MIF, FN1, und Gja5 bestätigt werden. In Zellkulturmedien nach Kokultur fand sich eine gesteigerte Sezernierung von CCL12-Protein. Zusätzlich zeigte sich in den Kardiomyozyten nach Kokultur eine erniedrigte Rate an apoptotischen Zellen in der Annexin-V-/PI-Färbung. Die Stimulation von Kardiomyozyten mit konditionierten Zellkulturüberständen der Stammzellen führt zu einer verstärkten Phosphorylierung der kardialen Proteinkinase Akt, dies stellt möglicherweise einen zentralen Mechanismus der parakrinen Myokardprotektion durch Stammzellen dar. Hinweise für eine kardiale Transdifferenzierung der Stammzellen nach Kokultur fanden sich keine.

Welche Bedeutung den identifizierten Proteinen einzeln oder ihrem Zusammenspiel zukommt, muss in künftigen Experimenten *in vitro* und relevanten Modellen *in vivo* weiter untersucht werden.