

Dr. med. dent. Sophia Katharina Flechtenmacher
Dr. med.

Axial vaskularisierte Tissue-Engineering Konstrukte als Chemotaxispunkte für gezielte Progenitorzell-Therapie

Fach/Einrichtung: Chirurgie / BG Unfallklinik Ludwigshafen

Doktormutter: Prof. Dr. med. Leila Harhaus

Ziel der vorliegenden Studie war die erstmalige Quantifizierung der spezifischen Ansiedlung von injizierten mononuklearen Zellen aus dem Knochenmark der Ratte (rBMMNCs) in Axial-vaskularisierten Tissue-Engineering Konstrukten (AVTEC) im Vergleich zu NON-AVTECs.

Die Auswertung zeigte im Mittel eine Anzahl von $49,7 \times 10^6 \pm 16,3 \times 10^6$ an mononuklearen Zellen pro Spendertier mit einer durchschnittlichen Zellviabilität nach Durchführung des Ficoll-Protokolls von $95,50\% \pm 1,02\%$. Nach Durchführung der Aufreinigung mittels Dichtegradienten nach Ficoll ergab sich eine Verunreinigung der Zellprobe aus dem Knochenmark mit Erythrozyten ($3,08\% \pm 0,86\%$) und mit Granulozyten ($8,58\% \pm 2,42\%$). Die MSCs machten einen Anteil von $0,60 \pm 0,12\%$ von allen Zellen der Zellsamples aus. rBMMNCs mit dem Oberflächenrezeptor CXCR4+ waren zu $4,97\% \pm 0,95\%$, mit CXCR7+ zu $10,54\% \pm 4,97\%$ und doppelt positiv (CXCR4+ und CXCR7+) zu $5,23\% \pm 1,63\%$ nachweisbar. Zuletzt wurde noch die Markierung der rBMMNCs mittels Qdots im FACS mit einer Effektivität von $83,36\% \pm 2,37\%$ bestätigt.

Es zeigte sich signifikant mehr Anreicherung von injizierten Qdot-markierten Progenitorzellen im AVTEC als im NON-AVTEC (**** $p < 0,0001$). Signifikant mehr Anreicherung von mit Qdots markierten Zellen war im retikuloendothelialen System (Leber plus Milz) der Tiere des NON-AVTECs im Vergleich zu dem der AVTEC-Tiere ($p = 0,0166$ *) feststellbar. Somit ist bewiesen, dass AVTECs in der Lage sind gezielt Mononuklearzellen anzulocken. Hypoxia inducible factor (HIF) war in den Präparaten des AVTEC im Vergleich zu denen des NON-AVTEC (**** $p < 0,0001$) nachzuweisen. Wir vermuten daher, dass eine gezielte Chemotaxis über die HIF-SDF1-Achse geschieht. Folgestudien könnten zur weiteren Klärung dieser Beobachtung beitragen. Zudem zeigte

sich signifikant mehr Anreicherung von Qdots in den zentralen Bereichen des AVL-Konstruktes als in den peripheren Anteilen des AVL (**** $p < 0,0001$). Dies ist ein weiterer Beleg für die gezielte Zellanlockung durch den AVL, da auch die Gefäßschleife zentral im Konstrukt liegt. Hinsichtlich der Injektionsmethode fand sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der intraarteriellen zur intravenösen Injektion von rBMMNCs. Es wird deshalb die in der Praxis deutlich einfachere Methode der intravenösen Injektion empfohlen.