

Christine Thomas

Dr. med.

## **Angiogenese und Neurogenese im Rattenhirn nach Transplantation von VEGF-überexprimierenden Stammzellen im Rattenhirn**

geboren am 20.04.1983 in Karlsruhe

Staatsexamen am 26.11.2008 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Maurer

Adulte neuronale Stammzellen finden sich physiologischer Weise im Gyrus dentatus des Hippocampus und in der Subventrikulärzone. Sie werden durch viele Faktoren in ihrer Proliferation und Migration beeinflusst. Verschiedene Wachstumsfaktoren wie EGF, FGF, TGF $\alpha$ , Erythropoetin, G-CSF und Umweltbedingungen wie Stress, Lernvorgänge und körperliche Aktivitäten können die Vermehrung und Wanderung der Stammzellen fördern oder inhibieren. Auch VEGF, ein homodimeres Glykoprotein, das als angiogenetische Faktor bekannt ist, hat Einfluss auf die adulte Neurogenese. Nach ischämischen Schlaganfällen im Tierexperiment sind erhöhte VEGF-Spiegel im Gehirn zu finden und experimentell erhöhte VEGF-Spiegel tragen zu einem besseren funktionellen Ergebnis nach einem Schlaganfall bei. In dieser Arbeit wurde der Einfluss eines in adulte neuronale Stammzellen implantierten VEGF-Vektors auf die Migration und das Überleben der transplantierten Stammzellen im gesunden Rattengehirn untersucht. Zusätzlich wurde getestet, ob es hierbei zu einer Änderung des Gefäßnetzwerks kommt.

Den Tieren wurden VEGF-Vektor-tragende oder vektorfreie adulte neuronale Stammzellen in den Nucleus caudatus injiziert. Durch BrdU- oder GFP-Markierung konnten die Zellen zu drei Zeitpunkten nach 24 Stunden, 4 Tagen und 11 Tagen mit Hilfe der Immunhistochemie detektiert werden. Das Gefäßwachstum wurde durch immunhistochemische Färbungen für einen Endothelmarker im Verlauf der 11 Tage beobachtet.

Die Ergebnisse zeigen:

- 1.) Implantierte neuronale Stammzellen wandern im Rattenhirn in Gebiete der physiologischen Neurogenese.

- 2.) VEGF-Überexpression beschleunigt die Migration der implantierten Stammzellen im Rattenhirn zu Gebieten der physiologischen Neurogenese.
- 3.) Durch VEGF-Überexpression überleben statistisch signifikant mehr implantierte neuronale Stammzellen im Rattenhirn und vermehren sich nach Ansiedlung.
- 4.) VEGF-Überexpression durch implantierte neuronale Stammzellen zeigt keine signifikante Änderung der Kapillardichte im Rattenhirn.

Es wird gefolgert, dass adulte neuronale Stammzellen nach Implantation in nichtischämisches Rattenhirn überleben und migrieren. Vermehrte VEGF- Expression erhöht das Überleben und die Migration.