

Anne Faber
Dr. med.

Effekte von SDF-1alpha und seinen Agonisten und Antagonisten auf zelluläre Interaktionen in der hämatopoetischen Stammzellnische

Geboren am 07.01.1983 in Kaiserslautern
Staatsexamen am 03.12.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. A. D. Ho

Hämatopoetische Stammzellen zeichnen sich durch langsame Zellteilungskinetiken aus und stehen zur Erhaltung ihrer Selbsterneuerungskapazität in direktem Kontakt mit ihrer zellulären und molekularen Umgebung – der Stammzellnische. SDF-1alpha ist ein multifunktionelles Zytokin, das u.a. von Stromazellen sezerniert wird. Es gilt als Schlüsselregulator für die Mobilisierung hämatopoetischer Progenitorzellen (HPC) aus ihrer Nische. Die Funktion von SDF-1alpha kann durch künstliche Analoga imitiert werden. In dieser Arbeit wurde die Fluoreszenzmarkierung mit N-Carboxyfluorescein-succinimidylester (CFSE) etabliert, um eine Isolierung der primitiven langsamteilenden Fraktion (slow dividing fraction, SDF) $CD34^+ CD38^-$ HPC durch Farbverdünnung zu erreichen. Dabei zeigte die SDF eine verstärkte Polarisierung und bildete im Vergleich zur FDF (fast dividing fraction) vermehrt Podien aus. Es wurde bereits gezeigt, dass Populationen von HPC mit mehr Selbsterneuerungskapazität eine höhere Affinität zu mesenchymalen Stromazellen (MSC) zeigen. Auch die SDF wies im Vergleich zur FDF eine signifikant höhere Adhäsion zu MSC auf (SDF $70\% \pm 11\%$, FDF $51\% \pm 14\%$; $P = 0,006$).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, wie SDF-1alpha und seine künstlichen Analoga CTCE-0214 (Peptid-Agonist), CTCE-9908 (Peptid-Antagonist) und AMD3100 (Nichtpeptid-Antagonist) die Interaktion zwischen $CD34^+$ HPC und MSC als Modell für die „Stammzellnische“ beeinflussen. Es wurden Morphologie, Migration, Proliferation, Vitalität und die Zell-Zell-Adhäsion unter Einfluss von SDF-1alpha und seinen Analoga untersucht. SDF-1alpha steigerte die Migration $CD34^+$ HPC dosisabhängig. Im Vergleich induzierten weder CTCE-0214, CTCE-9908 noch AMD3100 eine Chemotaxis in gleichen Konzentrationen. Im Gegensatz dazu steigerten CTCE-0214 und CTCE-9908 die Podienbildung. Die Zelladhäsion von HPC an MSC wurde durch SDF-1alpha, CTCE-0214 und AMD3100 vermindert. Die Proliferation wurde hingegen weder von SDF-1alpha noch von seinen Analoga beeinflusst. Die Antigendetektion von CXCR4 wurde unter dem Einfluss von SDF-1alpha und AMD3100 reduziert, während CTCE-9908 die Expression von CXCR4 steigerte. SDF-1alpha und seine Analoga haben somit selektive Effekte auf verschiedene Funktionen des natürlichen Moleküls.

Die hier gewonnen Erkenntnisse tragen dazu bei, die Mechanismen der Adhäsion und des Homing von HPC besser zu verstehen. Ihre genaue Kenntnis und Manipulation könnten signifikantes therapeutisches Potential u.a. in Form der Mobilisierung beinhalten.