

## Zusammenfassung

Mesenchymale Stammzellen lassen sich in verschiedenen Geweben des menschlichen Körpers nachweisen, beispielsweise in Knochenmark, Fettgewebe, Nabelschnur- oder Plazentagewebe. Sie zeichnen sich durch ihre charakteristischen funktionellen Eigenschaften aus, vor allem ihre Fähigkeit zur Adhäsion und Migration und ihr osteogenes, adipogenes und chondrogenes Differenzierungspotential. Aufgrund dieser Charakteristika werden mesenchymalen Stammzellen regenerative Fähigkeiten zugeschrieben; diese Zellen könnten damit in der Zukunft einen wirkungsvollen Ansatz zur Behandlung von Normalgewebes Schäden nach Radio- und Chemotherapie bieten. Allerdings sind die Einflüsse dieser zytotoxischen Behandlungsmodalitäten auf die Stammzellen selbst bisher weitgehend unbekannt.

Die vorgelegte Arbeit hat die Untersuchung der Effekte von DNA-schädigenden Krebstherapien auf das Überleben und die charakteristischen Stammzeleigenschaften mesenchymaler Stammzellen zum Inhalt. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass mesenchymale Stammzellen eine relative Strahlenresistenz aufwiesen, die der von strahlenresistenten Fibroblasten vergleichbar war und mit hoher klonogener Proliferation und fehlender Apoptoseinduktion einherging. Darüber hinaus waren das Differenzierungspotential sowie die Adhäsions- und Migrationsfähigkeit der mesenchymalen Stammzellen nach Photonenbestrahlung mit hohen Dosen von bis zu 10 Gy nicht signifikant eingeschränkt. Nach Bestrahlung mit  $^{12}\text{C}$ -Kohlenstoffionen konnte in den Stammzellen ebenfalls eine vergleichbare Strahlenresistenz nachgewiesen werden, und auch nach  $^{12}\text{C}$ -Teilchenbestrahlung waren die funktionellen Eigenschaften dieser Stammzellen nicht signifikant verringert. Dagegen zeigte eine Inhibition der PDGF- und VEGF-Signalwege vor Bestrahlung durch kleinmolekulare Inhibitoren eine massive Zunahme der Strahlenempfindlichkeit von mesenchymalen Stammzellen und reduzierte zelluläres Überleben und Proliferationsfähigkeit nachhaltig. Die nach Photonen- und Teilchenbestrahlung beobachtete Strahlenresistenz mesenchymaler Stammzellen war zumindest partiell durch eine schnelle und effiziente Reparatur der durch Bestrahlung

induzierten Doppelstrangbrüche bedingt: Hierbei wurde eine Rolle sowohl für den „non-homologous end joining“-Reparaturweg als auch für die homologe Rekombinationsreparatur nachgewiesen.

Die beschriebene Fähigkeit mesenchymaler Stammzellen zur effizienten Reparatur von strahlenbedingten DNA-Schäden konnte auch nach Behandlung mit Doppelstrangbruch-induzierenden Chemotherapeutika nachgewiesen werden. So waren mesenchymale Stammzellen in der Lage, DNA-Schäden nach Exposition gegenüber klinisch relevanten Konzentrationen von Topoisomerase-I- und II-Inhibitoren schnell und effizient zu reparieren; eine vergleichbar effiziente Reparaturkinetik von Doppelstrangbrüchen wurde ebenfalls nach Behandlung der Stammzellen mit dem Radiomimetikum Bleomycin beobachtet. Allerdings zeigte sich, dass über die Fähigkeit zur Reparatur von Doppelstrangbrüchen hinaus eine Reihe anderer Faktoren die Empfindlichkeit von mesenchymalen Stammzellen gegenüber DNA-schädigenden Agentien beeinflussen: So korrelierte sowohl die Expression bestimmter Hitzeschock-Proteine als auch deaktivierender Enzyme mit dem Effekt von Doppelstrangbruch-induzierenden Substanzen auf das Überleben dieser Stammzellen, ohne dass diese jedoch die Stammzeleigenschaften signifikant veränderten.

Ein tieferes Verständnis des Einflusses von DNA-schädigenden Agentien auf mesenchymale Stammzellen bildet die Grundlage, um mögliche Stammzell-basierte Behandlungsformen für Radio- oder Chemotherapie-assoziierte Gewebeschädigungen zu untersuchen und damit neuartige Therapieoptionen für bisher nur schwer behandelbare Nebenwirkungen zu etablieren.