

## Kurzzusammenfassung

Das Zusammenspiel endothelialer und perivaskulärer Zellen ist wichtig für den Aufbau und die Stabilität des Gefäßsystems. Beide Zelltypen spielen eine entscheidende Rolle in der Neoangiogenese und unterstützen möglicherweise mesenchymale Reparaturprozesse während der Wundheilung. Bisher ist über die Bedeutung von perivaskulären und Endothelzellen für Differenzierungsprozesse in der Wundheilung der Haut jedoch kaum etwas bekannt.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Relevanz endothelialer und perivaskulärer Zellen für die Neubildung des Gefäßsystems der murinen Haut und die mesenchymale Geweberegeneration in der Wundheilung untersucht werden. Zur Bestimmung der Verteilung von Endothelzellen und gefäßassoziierten perivaskulären Zellen wurde das endotheliumspezifische PECAM1 Protein und die für perivaskuläre Zellen spezifischen Proteine Desmin,  $\alpha$ SMA und Sca1 immunhistologisch in der Haut nachgewiesen. Desmin<sup>+</sup> oder Sca1<sup>+</sup> perivaskuläre Zellen konnten innerhalb des dermalen und hypodermalen Gefäßnetzwerkes eng assoziiert zu PECAM1<sup>+</sup> Endothelzellen nachgewiesen werden. Nur wenige  $\alpha$ SMA<sup>+</sup> perivaskuläre Zellen wurden in Gefäßen gefunden. In Wundheilungsstudien bildete sich eine Vielzahl PECAM1<sup>+</sup> Gefäße aus, die mit dem Fortschreiten der Wundheilung zunehmend von Desmin<sup>+</sup> perivaskulären Zellen umgeben wurden.  $\alpha$ SMA<sup>+</sup> und Sca1<sup>+</sup> Zellen wurden im intervaskulären Bereich des Wundgewebes an Tag sieben und eng assoziiert zu PECAM1<sup>+</sup> Gefäßen an Tag zehn und 14 nach Wundsetzung nachgewiesen. In durchflusszytometrischen Untersuchungen zeigte sich, dass Sca1 auf der Oberfläche von einigen PECAM1<sup>+</sup> Endothelzellen exprimiert wurde. Im Gegensatz zu Sca1<sup>+</sup> und PECAM1<sup>+</sup> Zellen reicherte sich diese PECAM1<sup>+</sup>/Sca1<sup>+</sup> Zellpopulation innerhalb des Wundgewebes zum Zeitpunkt der Neoangiogenese und Myofibroblastendifferenzierung an. Demnach könnte diese PECAM1<sup>+</sup>/Sca1<sup>+</sup> Zellpopulation an Geweberegenerationsprozessen beteiligt sein. In RT-PCR Analysen exprimierten isolierte PECAM1<sup>+</sup>/Sca1<sup>+</sup> Zellen sowohl endothelium- als auch für perivaskuläre Zellen spezifische Gene, wie z.B. *Pdgfrb* und *Tie2*, und das stammzellspezifische Gen *Cd34*. Darüber hinaus wurde der zelluläre Interaktionspartner von PECAM1, *Cd38*, in erster Linie von PECAM1<sup>+</sup>/Sca1<sup>+</sup> Zellen exprimiert. Aus Wunden isolierte PECAM1<sup>+</sup> und Sca1<sup>+</sup> Zellen begannen geringfügige Mengen von *Cd38* zu exprimieren. Dies deutet auf eine mögliche Adaptierung dieser Zellen zu einem PECAM1<sup>+</sup>/Sca1<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> Zellphänotypen hin. Das Vorhandensein der Proteine TIE2, CD34 und CD38 auf der Zelloberfläche der Zellpopulationen wurde mittels Durchflusszytometrie

und die Assoziation des CD38 Proteins zum Gefäßsystem mittels Immunfluoreszenzmikroskopie bestätigt. Über Zellsortierung isolierte PECAM1<sup>+</sup>/Sca1<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> Zellen aus Wunden differenzierten in Kultur stärker zu  $\alpha$ SMA<sup>+</sup> Myofibroblasten als Sca1<sup>+</sup> perivaskuläre und PECAM1<sup>+</sup> Endothelzellen. *In vivo* führte die Antikörperbindung an oder die Deletion des CD38 Oberflächenrezeptors zu einem erhöhten Anteil an PECAM1<sup>+</sup>/Sca1<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> Zellen und  $\alpha$ SMA<sup>+</sup> Myofibroblasten im Wundgewebe. Somit könnte der CD38 Rezeptor Signalweg einen Einfluss auf die Aktivierung dieser PECAM1<sup>+</sup>/Sca1<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> Zellpopulation während der Geweberegeneration besitzen. In der humanen Haut wurde die entsprechende PECAM1<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> Zellpopulation mittels durchflusszytometrischer und immunhistochemischer Analysen nachgewiesen. Diese Zellpopulation war in humanen Basalzellkarzinom Biopsien in Bereichen von einwandernden Blutgefäßen angereichert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen eine erhöhte zelluläre Plastizität zwischen endothelialen und perivaskulären Zellpopulationen des adulten murinen und menschlichen Gefäßsystems. Beide Zelltypen könnten während der Wundheilung in PECAM1<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> Zellen transdifferenzieren. Diese PECAM1<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> Zellpopulation stellt vaskuläre Zellen bereit, die durch Blockierung des CD38 Rezeptor Signalweges aktiviert werden könnten und damit einen Beitrag zur Neoangiogenese und mesenchymalen Zelldifferenzierung leisten. Die CD38-abhängige Aktivierung der PECAM1<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> Zellpopulation könnte außerdem die Neoangiogenese und damit das Tumorwachstum in Basalzellkarzinomen regulieren.