

Doktoranden-Förderpreis

Der Doktoranden-Förderpreis ist für eine deutsch- oder englischsprachige Arbeit bestimmt, die von einem Studenten einer Universität der Bundesrepublik Deutschland eingereicht wird und die sich mit klinischen, experimentellen oder theoretischen Fragen der Hämatologie und Onkologie befasst.

Preisträger

Dr. med. Simon Renders, Heidelberg

Originaltitel der Arbeit

„*Netrin-1 and its receptor Neogenin-1 regulate self-renewal and dormancy of hematopoietic stem cells*“

Journal

Nature Communications

Lebenslauf

Dr med. Simon Renders wurde 1992 in Nürnberg geboren. Nach dem Abitur bei Kiel studierte er mit Stipendien der Studienstiftung des deutschen Volkes sowie der Heinrich F.C. Behr Stiftung an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Medizin, ergänzt mit Auslandsaufenthalten an der Columbia University bei Prof. Siddhartha Mukherjee. 2012 begann er seine wissenschaftliche Tätigkeit im Department *Stammzellen und Krebs* am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem *Heidelberg Institute for Stem Cell Technology and Experimental Medicine (HI-STEM)* bei seinem Mentor Prof. Andreas Trumpp. Hier forschte er für seine Promotion mit Dr. Nina Cabezas-Wallscheid an der Interaktion von Blutstammzellen und deren Mikromilieu sowie dessen Veränderung in verschiedenen Stresssituationen und im Alter. Aktuell ist Simon Renders als Physician Scientist in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie des Universitätsklinikums Heidelberg unter ärztlicher Direktion von Prof. Carsten Müller-Tidow sowie am DKFZ und bei HI-STEM tätig. In dieser Kollaboration erforscht er die Interaktion von Neuronen mit Krebs/Stammzellen und deren Mikromilieu und arbeitet an AML-Stammzellen, deren Plastizität und Sensitivität für pro-apoptotische Therapien, um Biomarker für personalisierte Medizin zu entwickeln und akquirierte Resistenzmechanismen zu entschlüsseln.

Zusammenfassung der Arbeit

Blutstammzellen erneuern das hämatopoietische System, überdauern während steady-state Situationen in einem Ruhestatus und werden in Stresssituationen wie Infektionen oder Blutverlust aktiviert. Wir identifizierten den aus der Gehirnentwicklung bekannte Rezeptor Neo1 als spezifisch nur in den potentesten, „schlafenden“ Blutstammzellen exprimiert und konnten zeigen, dass die Aktivierung von Blutstammzellen in Stresssituationen die Expression von Neo1 deutlich reduziert. Gleichzeitig wird sein Liganden Netrin-1 spezifisch in den Blutgefäßen des Knochenmarks produziert. Mit verschiedenen genetischen Mausmodellen und *in vitro* Experimenten konnten wir zeigen, dass Neo1 defiziente Stammzellen sich vermehrt teilen und dies über längere Zeiträume zu einem Verlust der Stammzeleigenschaften führt. Einen ähnlichen Effekt kann generiert werden, wenn Netrin-1 in allen Zellen oder spezifisch in den Stromazellen der Blutgefäße deletiert wird. Im Alter verschlechtert sich die



Stärke des menschlichen Immunsystems, ein Prozess der gleichzeitig von Zell in- und extrinsischen Faktoren reguliert wird. Wir konnten zeigen, dass im Knochenmark von alten Mäusen und Mäusen mit Stromadefekten kaum noch Netrin-1 produziert wird und gleichzeitig in Stammzellen die Neo1 Level deutlich steigen - ein Versuch den Verlust des Liganden zu kompensieren. Gleichzeitig zeigt sich, dass eine Kultur unter Hinzunahme von Netrin-1 zu einem verbesserten Anwachsen von Blutstammzellen nach Transplantation führt. Somit haben wir Neo1 /Netrin-1 als neue Achse, die die Potenz von Blutstammzellen über das gesamte Leben erhält, identifiziert. Diese Achse gerät im Alter ins Ungleichgewicht und trägt zur Verschlechterung der Potenz von Blutstammzellen bei. Die Transplantation von alten Stammzellen in junge Mäuse führt zu einer Normalisierung der Neo1 Level, was zeigt das der Alterungsprozess teilweise reversibel ist. Die Erhöhung von Netrin-1 im Knochenmark ist eine Strategie, Blutstammzellen zu verjüngen.