



29. März 2012

Ursache für unkontrolliertes Wachstum von Blutgefäßen identifiziert

Münsteraner Forscher entdecken neuen Steuermechanismus und Hinweise darauf, wie Medikamentenresistenzen bei bestimmten Tumorerkrankungen zukünftig umgangen werden könnten.

Die Bildung neuer Blutgefäße ist ein komplexer Prozess, bei dem unterschiedliche Signalproteine genau aufeinander abgestimmt miteinander wechselwirken. Große Bedeutung haben dabei der Wachstumsfaktor VEGF sowie der Notch-Signalweg. VEGF fördert das Wachstum der Blutgefäße, indem er an den Rezeptor VEGFR2 bindet; der Notch-Signalweg wirkt wie ein Schalter, mit dem die Blutgefäßbildung unterdrückt werden kann. Bisher gingen Forscher davon aus, dass Notch dazu VEGFR2 herunterreguliert und damit das VEGF Signal abschaltet. Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin (MPI) in Münster haben jetzt in Kooperation mit der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster gezeigt, dass ein defekter Notch-Signalweg Blutgefäße auch dann unkontrolliert wachsen lässt, wenn zugleich die Funktion von VEGF oder VEGFR2 blockiert wird. In diesem Fall wird ein anderer, verwandter Rezeptor namens VEGFR3 hochreguliert um dann die Vermehrung der Blutgefäße zu fördern. „Diese Erkenntnis könnte die Hintergründe für Medikamentenresistenzen bei bestimmten Tumorbehandlungen erklären und die Basis für neue Strategien werden, wie derartige Resistenz-Probleme in der Praxis zukünftig umgangen werden können“, betont Professor Dr. Ralf Adams, geschäftsführender Direktor am MPI und Leiter der Abteilung Gewebebiologie und Morphogenese. Ihre Ergebnisse veröffentlichen die Max-Planck-Wissenschaftler jetzt in der renommierten Fachzeitschrift „Nature“ (DOI: 10.1038/nature10908)

Ein fein verästeltetes Netzwerk aus Blutgefäßen versorgt alle Organe des Menschen mit Nährstoffen und entfernt schädliche Stoffwechselprodukte aus den Geweben. Das Wachstum dieses Gefäßsystems ist für alle Entwicklungs- und Heilungsprozesse von größter Bedeutung. Umgekehrt kann unkontrolliertes Blutgefäßwachstum auch Krankheitsprozesse fördern – so wie beispielsweise Hämangiomen, schwammartigen Gefäßwucherungen in der Haut, oder Retinopathien im Auge von Diabetikern und alternenden Menschen. In der Krebstherapie wird häufig die Blutgefäßneubildung gehemmt, um die Versorgung von Tumoren sowie die Metastasierung über die Blutzirkulation zu unterbinden. Dazu werden der Wachstumsfaktor VEGF oder sein Rezeptor VEGFR2 blockiert: Bei schlechter Sauerstoffversorgung setzen Gewebe VEGF frei. Der Wachstumsfaktor bindet an den Rezeptor VEGFR2 und aktiviert ihn. Dadurch wird die Vermehrung der Blutgefäße ausgelöst. Eine Blockierung von VEGF oder VEGFR2 drosselt also das Blutgefäßwachstum. Manche Patienten sprechen allerdings schlecht oder gar nicht auf die Hemmung von VEGF oder VEGFR2 an, wobei die Gründe dafür noch unverstanden sind.

Dr. Rui Benedito, Postdoktorand in Adams Abteilung, konnte jetzt an Mäusen zeigen, dass Blutgefäße durch Ausschalten des Notch-Signalwegs, eines steuernden Regelkreises, auch ohne die Aktivität von VEGF/VEGFR2 wachsen können. „In einem solchen Fall fördert dann ein weiterer, verwandter Rezeptor namens VEGFR3 die unkontrollierte Vermehrung von Blutgefäßen im Mäuseauge“, erklärt Benedito. VEGFR3 wird durch das Fehlen von „Notch“ in den Gefäßen sehr stark hochreguliert und ist dann auch ohne Signale aus der Gewebeumgebung aktiv.

„In weiteren Arbeiten wollen wir untersuchen, ob VEGFR3 und andere Notch-regulierte Signale eine VEGF-unabhängige Neubildung von Blutgefäßen bei Augen- oder Krebserkrankungen nicht nur bei der Maus sondern auch beim Menschen fördern können“, beschreibt Ralf Adams seine

Pläne: „Möglicherweise wäre dann sogar vorhersagbar, ob Patienten, je nach dem Aktivierungsstatus von Notch in ihren Gefäßen, gut oder schlecht auf die Hemmung von VEGF oder VEGFR2 ansprechen werden. Entsprechend könnten bei Bedarf dann andere, erfolgversprechendere Therapieansätze gewählt werden.“ Auch dafür sei die Zusammenarbeit mit der medizinischen Fakultät und der Universität in Münster essentiell, so Adams weiter: „Seitens der Universität wird unsere Arbeit maßgeblich unterstützt und gefördert.“

Publikation

Nature

Notch-dependent VEGFR3 upregulation allows angiogenesis without VEGF-VEGFR2 signalling.

Rui Benedito, Susana F. Rocha, Marina Woeste, Martin Zamykal, Freddy Radtke, Oriol Casanovas, Antonio Duarte, Bronislaw Pytowski & Ralf H. Adams

DOI: 10.1038/nature10908

Die Publikation erscheint in der Print-Ausgabe am 5. April 2012

Kontakt

Prof. Dr. Ralf H. Adams

Direktor, Abteilung Gewebepathologie und Morphogenese

Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin

Röntgenstraße 20

D-48149 Münster

Tel.: 0251 70365-400

E-Mail: ralf.adams@mpi-muenster.mpg.de

Pressestelle

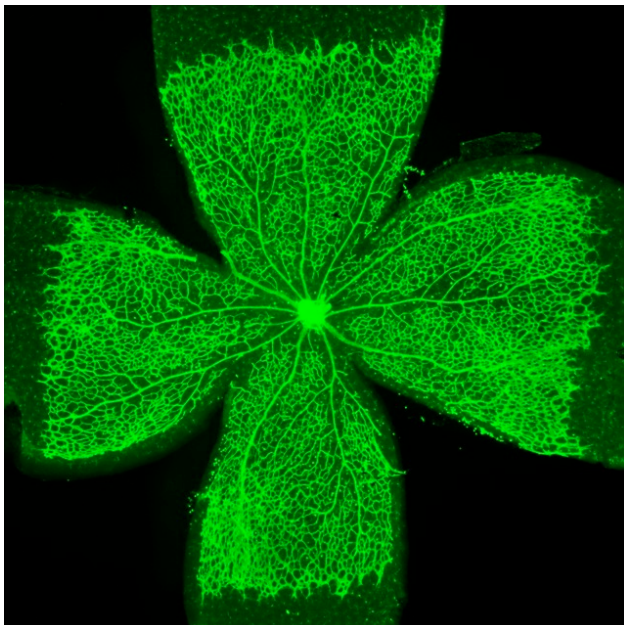
Hannes Schlender

Tel: +49 (0)179 671 83 79

E-Mail: schlender@sciencerelations.de

Bild

Gerne stellen wir Ihnen dieses Bild auch in hoher Auflösung zur Verfügung. Bitte wenden Sie sich an die oben genannten Kontaktpersonen.



Bildunterschrift: Blutgefäße in der Retina der Maus nach Antikörperfärbung (grünes Signal). Die Gefäße wachsen aus dem Zentrum der Retina in die äußeren Regionen und bilden dabei Sprosse, die in das angrenzende, noch unversorgte Gewebe eindringen. Da die Retina eine halbkugelartige Form hat, muss das Gewebe bei der Präparation für die Mikroskopie durch Einschnitte in der Peripherie in eine flache Form gebracht werden. Dadurch ergibt sich der Eindruck von 4 Sektoren.