



15. Dezember 2014

Zebrafisch-Venen machen Arterien Beine

Münsteraner Max-Planck-Forscher entwickeln Verfahren, das einzigartige Einblicke in die Gefäßbildung verschafft

Die Bildung der frühen embryonalen Blutgefäße erfolgt nach einem streng geordneten Muster: die Anatomie der ersten großen Arterien und Venen ist nahezu identisch zwischen verschiedenen Individuen. Zu späteren Zeitpunkten in der Entwicklung, aber auch während der Wundheilung, entstehen neue Arterien und Venen zumeist über einen Zwischenschritt. Hier bildet sich ein sogenannter vaskulärer Plexus, ein ungeordnetes Geflecht aus Blutgefäßen. Wie genau sich Arterien und Venen dann aus diesem Plexus bilden, war bislang weitestgehend unerforscht, da die Gewebe von Wirbeltieren meist undurchsichtig sind und deshalb Zellbewegungen nicht gefilmt werden konnten. Dr. Arndt Siekmann und Kollegen vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin haben nun ein Verfahren entwickelt, mit dem sie die Blutgefäßbildung in erwachsenen Zebrafischen über mehr als einen Tag filmen konnten. Dadurch entdeckten sie, dass der überwiegende Teil der sich neu bildenden Blutgefäße aus Venen aussprosst. Die Forscher entdeckten weiterhin, dass einige Zellen aus diesem Verband einen Bogen schlugen und sich schließlich entgegen der allgemeinen Wachstumsrichtung bewegten. Interessanterweise bildeten diese Zellen neue Arterien (Nature Communications, 15. Dezember 2014).

Gefäßneubildung findet in verschiedenen Stadien und Zeitpunkten eines Lebens statt – während der Entwicklung im Mutterleib, nach der Geburt, aber auch in der Wundheilung. Wie wichtig die Gefäßentwicklung während der Entwicklung ist, zeigt sich unter anderem darin, dass das kardiovaskuläre System im Embryo als erstes Organsystem angelegt wird. Nur so kann der wachsende, frühe Embryo mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden. Obwohl das Gefäßsystem also wichtige Funktionen ausübt, ist es noch weitestgehend unklar, wie sich das Netzwerk der Gefäße bildet.

Da Gewebe von Säugetieren nur bedingt transparent sind, ist es schwierig, die Entstehung von Arterien (transportieren das Blut von Herzen weg), und Venen (transportieren das Blut zum Herzen hin) im lebenden Organismus zu visualisieren.

Forscher um Dr. Arndt Siekmann, Forschungsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, haben nun ein Verfahren bei Zebrafischen entwickelt, mit Hilfe dessen sie den Blutgefäßen beim Wachsen zusehen konnten. Sie entdeckten dabei ein interessantes Phänomen: In einem Geflecht neuer Blutgefäße wachsen aus Venen Zellen, die später die Arterien bilden.

„Zebrafische besitzen die bemerkenswerte Eigenschaft, dass sie amputierte Schwanzflossen regenerieren können. Hierbei wachsen im Zeitraum von circa drei Wochen sämtliche Gewebe und Zelltypen nach und bilden eine neue Schwanzflosse. Da diese teilweise transparent ist, konnten wir verschiedene Gewebe mit Hilfe transgener Techniken mit fluoreszierenden Proteinen markieren und diese schließlich im Mikroskop sichtbar machen“, erklärt Siekmann.

Die Forscher entwickelten zwei transgene Zebrafisch-Linien: in der einen leuchten die Kerne aller Blutgefäße in grün, während in der anderen Fischlinie selektiv die Arterien in rot markiert sind. Auf Grundlage dieser transgenen Fische haben die Forscher ein bildgebendes Verfahren

entwickelt, das es erlaubt, die Entstehung neuer Blutgefäße über einen Zeitraum von 24 Stunden während der Geweberegeneration zu beobachten. Hierbei wurden erwachsene Zebrafische betäubt und über ein Intubationssystem kontinuierlich mit Frischwasser versorgt. Die Fische konnten dann mit einem konfokalen Mikroskop untersucht werden und es konnten Zeitrafferaufnahmen der Gewebeentwicklung durchgeführt werden.

Die Gefäßneubildung nach einer Schwanzflossenamputation erfolgt durch eine Art Geflecht (Plexus), in dem sich die zunächst unorganisiert angelegten Gefäße organisieren müssen. Der Plexus breitet sich zusammen mit dem neu gebildetem Flossengewebe aus. In den einzigartigen Aufnahmen, die Siekmann und seine Kollegen machen konnten, zeigte sich jedoch: „Manche Zellen aus diesem Plexus kehren um und wandern entgegen der allgemeinen Wachstumsrichtung. Durch eine molekulare Markierung konnten wir zeigen, dass gerade diese Zellen die späteren Arterien bilden“, so Siekmann. „Durch die Zusammenarbeit mit Mitarbeitern von Professor Dr. Ralf Adams vom MPI für molekulare Biomedizin konnten wir feststellen, dass dies auch in der Netzhaut von Mäuseaugen geschieht. Wir haben also wahrscheinlich ein allgemein auftretendes Phänomen der Gefäßneubildung entdeckt.“

Diese so genannten ‚tip cells‘ bilden das Protein Cxcr4a. Cxcr4a ist ein Rezeptor für ein Chemokine (abgeleitet aus ‚chemotaktisches Zytokine‘), ein kleines Signalprotein, das bei Zellen eine Wanderungsbewegung auslösen kann. Fehlt im Zebrafisch dieser Rezeptor, wie Siekmann und Kollegen durch eine gezielte Mutation bewirken konnten, wanderten die ‚tip cells‘ zwar aus den Venen heraus, änderten aber ihre Wanderungsrichtung nicht mehr. Dies führte zu einer gestörten Morphogenese der neu entstehenden Arterien.

In Folgestudien möchte Siekmann untersuchen, welche genaue Wirkung der Chemokine-Rezeptor Cxcr4a in den ‚tip cells‘ hat und welche Zellen daran beteiligt sind, dass sich das Chemokine-Molekül, an das der Rezeptor bindet, im neuen Gewebe verteilen kann.

Die molekularen Prozesse, welche die Blutgefäßbildung während der Geweberegeneration in Zebrafischen kontrollieren, scheinen universal zu sein. Die Erkenntnisse, die Siekmann und seine Mitarbeiter und Partner an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster durch ihre Studien gewonnen haben, können daher zum besseren Verständnis von Erkrankungen des Gefäßsystems bei Menschen führen, zum Beispiel bei Shunts – das sind krankhafte, direkte Verbindungen zwischen Arterien und Venen.

Originalveröffentlichung:

Cong Xu, Sana S. Hasan, Inga Schmidt, Susana F. Rocha, Mara E. Pitulescu, Jeroen Bussmann, Dana Meyen, Erez Raz, Ralf H. Adams, Arndt F. Siekmann
[Arteries are formed by vein-derived endothelial tip cells](#)
Nature Communications, 15. Dezember 2014, doi:10.1038/ncomms6758

Kontakt:

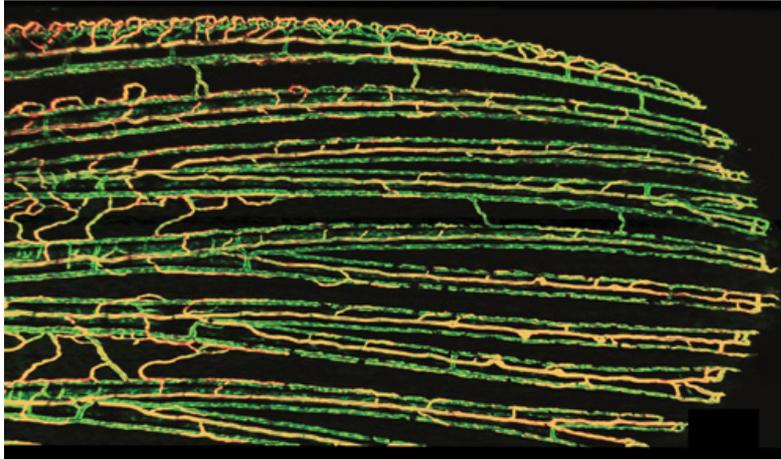
Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster

Dr. Arndt F. Siekmann
Tel.: +49 251 70365- 459
E-Mail: arndt.siekmann@mpi-muenster.mpg.de

Dr. Jeanine Müller-Keuker, PR-Referentin
Tel.: +49 251 70365-325
E-Mail: presse@mpi-muenster.mpg.de

Pressefoto:

Ihnen wird ein Foto zur Pressemitteilung zur Verfügung gestellt (s. Seite 3). Bitte beachten Sie den Hinweis zum CC-Lizenzvertrag.



Blutgefäße in der Flosse eines erwachsenen Zebrafisches. © Cong Xu, von doi:10.1038/ncomms6758, CC BY Lizenz ([Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/))

Dateiname: mpimuenster_arterienbildung_xu.jpg

Bildunterschrift:

Blutgefäße in der Flosse eines erwachsenen Zebrafisches. Arterien sind in gelb und Venen in grün dargestellt.