



Prof. Till Acker¹, Prof. Amparo Acker-Palmer²

¹Institut für Neuropathologie, Giessen

²Cluster of Excellence Macromolecular Complexes, Frankfurt a. M.

Neue Zielstrukturen für die Hemmung der Tumorangiogenese

Solide Tumoren benutzen ähnliche Mechanismen wie der Organismus bei seiner Entwicklung, um das Einwachsen von Blutgefäßen zu steuern. Angiogenese geschieht durch Aussprossen und Führung von spezialisierten endothelialen „Tip“-Zellen. Ein neuer Ansatz in der Behandlung von Tumoren zielt auf die Hemmung der Angiogenese. Zwei aktuelle Studien haben nun einen wichtigen Signalweg der Angiogenese entschlüsselt und zeigen somit neue Zielstrukturen für anti-angiogene Therapien auf.

Resistenzen gegen VEGF-Hemmung

Anti-angiogene Therapien sind zurzeit eine der wichtigsten Erweiterungen in der modernen Tumorthherapie. Sie verfolgen das Konzept, über Hemmung der Tumorangiogenese, die Versorgung des Tumors mit Sauerstoff und Nährstoffen zu verhindern und so Tumorwachstum, aber auch Metastasierung zu unterbinden. Erfolgreich in der Klinik eingesetzte anti-angiogene Behandlungen richten sich gegen den Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor). Allerdings zeigen verschiedene Studien, dass Tumoren über die Aktivierung alternativer angiogener Mechanismen eine Resistenz gegen diese Therapie entwickeln. Die Identifizierung weiterer angiogener Zielstrukturen erscheint daher dringend notwendig.

EphrinB2 spielt Schlüsselrolle

Zwei aktuelle Studien (Nature (2010) 465(7297): 483-486 und 487-491) liefern einen wichtigen Beitrag zur Entschlüsselung eines

neuen molekularen Mechanismus der Tumorangiogenese, der in Zukunft Bedeutung für die Entwicklung anti-angiogener Therapien haben könnte. Die Studien zeigen, dass das Axonführungsmolekül EphrinB2 das Aussprossen von Blutgefäßen während der Entwicklungs- als auch Tumorangiogenese steuert. So wiesen transgene Mäuse mit einer Blockade des EphrinB2-PDZ-Signalwegs eine Reduktion endothelialer „Tip“-Zellen und Gefäßaussprossungen auf, während die EphrinB2-Aktivierung eine Gefäßsprossung induzierte. In dieser Studie wurde nun zum ersten Mal die Bedeutung des intrazellulären VEGF-Rezeptor2 (VEGFR2)-Transports für die Angiogenese aufgezeigt. Mechanistisch kontrolliert EphrinB2 die Internalisierung und intrazelluläre Signalweiterleitung des VEGFR2. Die VEGFR2-Internalisierung ist notwendig für die Aktivierung des VEGFR2-Signalwegs und vermittelt VEGF-induzierte „Tip“-Zell-Aussprossung.

Simultane Funktionshemmung erfolgversprechend

Interessanterweise kontrolliert dieser Mechanismus auch die Vaskularisierung von Tumoren. Tumorwachstum und Tumorangiogenese wurden durch die Blockierung der EphrinB2-PDZ-Signalweiterleitung im Tiermodell inhibiert. Die Wirkung von EphrinB2 beschränkt sich dabei nicht auf VEGFR2, sondern umfasst auch andere Familienmitglieder wie VEGFR3, der ebenfalls die Tumorangiogenese steuert. Die Blockade des EphrinB2-PDZ-Signalwegs könnte damit eine entscheidende Strategie in der anti-angiogenen Tumorthherapie darstellen, simultan die Funktion von VEGFR2 und 3 zu inhibieren.