

Bindeprotein verhindert Blutgefäß-Chaos

Damit eine Wunde heilen kann, müssen Immunzellen und Reparaturmaterial über das Blut an den Ort des Geschehens gelangen. Doch die Gefäße vor Ort sind zerstört. Ein Botenstoff namens VEGF stimuliert deshalb umliegende Blutgefäße dazu, in das verletzte Gewebe hineinzuwachsen. Aber nicht alle Blutgefäßzellen dürfen auf VEGF reagieren – ein wirres Gefäßnetz und ein gestörter Blutfluss wären die Folge. Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und der Medizinischen Fakultät Mannheim haben nun ein Bindeprotein entdeckt, das die Wirkung von VEGF unterdrücken kann.

Das Wachstum neuer Blutgefäße ist ein komplexer Prozess, an dem viele unterschiedliche Signalstoffe beteiligt sind. Eine zentrale Rolle spielt der Wachstumsfaktor VEGF: Dockt er auf der Blutgefäß-Außenseite an den entsprechenden Rezeptor an, erhält diese Zelle das Signal, sich zu teilen. Es entsteht ein neuer Gefäßzweig mit einer so genannten Tip-Zelle an der Spitze, der in Richtung der VEGF-Quelle wächst. Dabei produziert die Tip-Zelle auf ihrer Oberfläche ein Molekül namens DLL4, das in den benachbarten Blutgefäßzellen über Notch-Rezeptoren den so genannten Notch-Signalweg aktiviert. Die Folge: Die VEGF-Rezeptoren auf den Nachbarzellen verschwinden. In der Tip-Zelle bleibt der Notch-Signalweg inaktiv und somit kann nur die Tip-Zelle auf den Wachstumsfaktor reagieren.

Nicht nur bei der Wundheilung, sondern auch bei Krebs spielt VEGF eine entscheidende Rolle: Weil sich ein Tumor nur bis zu einer Größe von etwa zwei Millimetern mit Nährstoffen und Sauerstoff aus der Umgebung versorgen kann, muss er eigene Blutgefäße bilden. Dafür setzt er VEGF frei. „Zwar gibt es schon seit längerem Medikamente, die den Wachstumsfaktor blockieren und so die Krebstherapie unterstützen“, sagt Privatdozent Dr. Andreas Fischer, der am DKFZ die Helmholtz-Nachwuchsgruppe Vaskuläre Signaltransduktion und Krebs leitet. „Einige bösartige Tumoren entwickeln jedoch Resistenzen gegen diese VEGF-Hemmer. Deshalb suchen wir nach Wegen, die Wirkung von VEGF über den Notch-Signalweg zu unterdrücken.“

Ins Visier der Wissenschaftler geriet ein Bindeprotein namens SYNJ2BP. „Aufgrund seiner Struktur haben wir vermutet, dass es an DLL4 bindet und dessen Wirkung entweder abschwächt oder verstärkt“, erläutert Dr. Gordian Adam, der Erstautor der Studie. Um diese Frage zu klären, untersuchten die Forscher das Wachstumsverhalten von gentechnisch veränderten Blutgefäßzellen: Konnten diese kein SYNJ2BP bilden, war der Notch-Signalweg kaum aktiv, es entstanden extrem viele Tip-Zellen und ein chaotisches Gefäßnetz. Produzierten sie hingegen größere Mengen dieses Bindeproteins, wurde der Notch-Signalweg zu stark aktiviert. Aufgrund der deshalb verringerten Anzahl von VEGF-Rezeptoren wuchsen fast gar keine neuen Blutgefäße.

Als die Wissenschaftler überprüften, wo SYNJ2BP gebildet wird, waren sie erstaunt: Das Bindeprotein war kaum in der Tip-Zelle an der Spitze, wo DLL4 in großen Mengen vorhanden ist, sondern in den benachbarten Zellen des neuen Blutgefäßes zu finden. Auch in diesen Zellen fanden die Forscher nun geringe DLL4-Mengen. Hier greift SYNJ2BP ein. „SYNJ2BP stabilisiert die geringen DLL4-Proteinmengen in diesen der Tip-Zelle unmittelbar nachfolgenden Zellen und ermöglicht somit die Signalübertragung in alle weiteren benachbarten Zellen“, erläutert Gordian Adam. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass alle Zellen – außer der Tip-Zelle – den Notch-Signalweg aktivieren und somit nicht mehr auf den Wachstumsfaktor VEGF reagieren können.

In einem weiteren Schritt wollen die Forscher nun das SYNJ2BP-Gen ausschalten und testen, wie sich das chaotische Blutgefäßsystem, das dann entsteht, auf das Tumorstadium auswirkt. Dass sich SYNJ2BP in naher Zukunft als Angriffspunkt für eine Therapie eignet, glauben die Wissenschaftler allerdings nicht. „Dieses Protein hat eine sehr spezielle Struktur, die wir bislang nicht effektiv blockieren können“, sagt Andreas Fischer. „Wir werden untersuchen, wie stark das SYNJ2BP-Protein im Tumorgewebe gebildet wird und ob man diese Information zur Abschätzung des Krankheitsverlaufs nutzen kann.“

Adam MG, Berger C, Feldner A, Yang WJ, Wüstehube-Lausch J, Herberich SE, Pinder M, Gesierich S, Hammes HP, Augustin HG, Fischer A. Synptojanin-2 Binding Protein Stabilizes the Notch Ligands DLL1 and DLL4 and Inhibits Sprouting Angiogenesis. *Circ Res.* 2013; 113 (11): 1206-1218

Ein Bild zur Pressemitteilung steht im Internet zur Verfügung unter:

www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2013/images/ausschnitt-netzhaut.jpg

Legende: Ausschnitt aus einer Netzhaut: Die Blutgefäße sind gelb gefärbt, das Bindeprotein SYNJ2BP pink. Letzteres ist hauptsächlich in den neuen Gefäßzellen (rechts) vorhanden, jedoch kaum in den Tip-Zellen an der Spitze.

Bildquelle: Dr. Gordian Adam/DKFZ

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 2.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de

Dr. Sibylle Kohlstädt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2843
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de