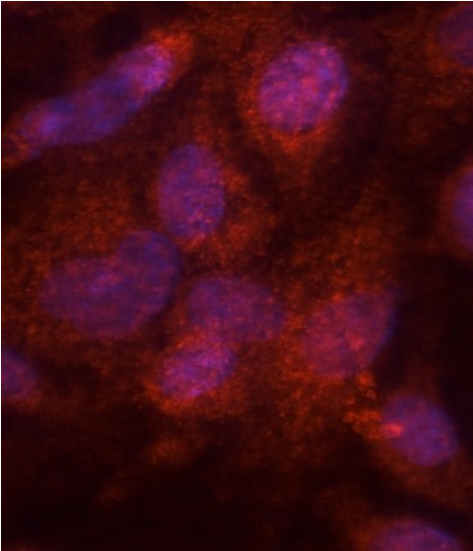


Wie man aktivierte Blutgefäßzellen ruhigstellen kann

Mannheimer Wissenschaftler konnten zeigen, dass der Transkriptionsfaktor HOXC9, der in intakten, ruhenden Endothelzellen stark produziert wird, in aktivierten Endothelzellen des Blutgefäßsystems nicht mehr gebildet wird. Eine verstärkte Bildung des Transkriptionsfaktors versetzt aktivierte Endothelzellen in einen ruhenden, aber funktionellen Zustand.



Ruhende Endothelzellen bilden große Mengen des Transkriptionsfaktors HOXC9, der hier in kultivierten, ruhenden humanen Zellen mittels roter Fluoreszenz-Färbung sichtbar gemacht wird.
© UMM

Der Transkriptionsfaktor HOXC9, ein Mitglied der Homöobox-Genfamilie, wurde als morphogenetischer Faktor in der Entwicklung mehrerer Tierarten nachgewiesen. HOXC9 ist in vivo in verschiedenen Gefäßbetten exprimiert; seine Funktionen in den Blutgefäßen waren bisher nicht untersucht worden.

In einer aktuellen Publikation der wissenschaftlichen Zeitschrift *Circulation Research* haben jetzt Wissenschaftler der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) beschrieben, wie zur Gefäßbildung aktivierte Endothelzellen - Zellen die das Innere der Gefäße auskleiden - über die verstärkte Bildung des Transkriptionsfaktors HOXC9 in ein ruhendes, funktionell intaktes Endothel überführt werden können. Die Wissenschaftler konnten auch den Mechanismus aufdecken, über den HOXC9 die Prozesse der Blutgefäßbildung unterbinden kann. Die Ergebnisse der Mannheimer Forscher können eine wichtige Erkenntnis in Bezug auf das Wachstum von Tumoren - und damit von deren Behandlung - sein.

Die Bildung von Gefäßen ist ein wichtiges Forschungsgebiet auch der Krebsforscher. Denn um wachsen zu können, sind Tumore auf die Versorgung durch Blutgefäße angewiesen, die ihnen Sauerstoff und Nahrung zuführen. Sie können sogar selbst die Bildung von Blutgefäßen in Gang setzen, indem sie gezielt Wachstumsfaktoren freisetzen. Diesen Prozess bezeichnet man als Tumorangiogenese.

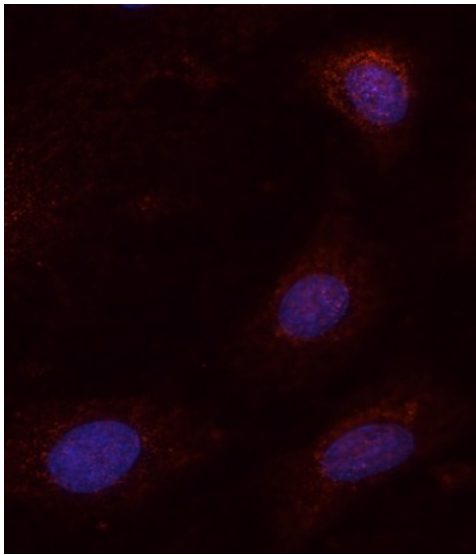
Privatdozent Dr. Jens Kroll, von der Abteilung Vaskuläre Biologie und Tumorangiogenese der Medizinischen Fakultät Mannheim, konnte mit seinem Team jetzt zeigen, dass der Transkriptionsfaktor HOXC9, der in intakten, ruhenden Endothelzellen stark produziert wird, in aktivierten Endothelzellen des Blutgefäßsystems nicht mehr gebildet wird. Besonders interessant ist die Beobachtung, dass umgekehrt eine verstärkte „künstliche“ Bildung von HOXC9 aktivierte Endothelzellen in einen ruhenden, aber dennoch funktionellen Zustand versetzen kann.

HOX Gene haben eine wichtige Funktion in der frühen Entwicklung eines Organismus, etwa indem sie dort die Gliederung der Körperachsen steuern. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass HOX Gene über ihre entwicklungsbiologische Funktion hinaus einen Einfluss auf weitere wichtige physiologische Prozesse in einem Organismus haben. So regulieren sie im Gefäßsystem sowohl Neubildung als auch Rückbildung von Blutgefäßen während der Embryonalentwicklung. Und sie regen die Gefäßbildung im Zusammenhang mit krankhaften Veränderungen an, etwa während der Tumorentstehung.

Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Kroll konnte jetzt sowohl in kultivierten Endothelzellen als auch in Blutgefäßen im Zebrafisch zeigen, dass HOXC9 die Bildung des für Blutgefäße wichtigen Faktors Interleukin 8 hemmt und auf diese Weise eine Aktivierung der Endothelzellen und Neubildung der Blutgefäße verhindern kann. Dabei wiesen sie im Detail nach, dass HOXC9 vielfältige Prozesse der Blutgefäßbildung, wie die Neubildung und Wanderung von Endothelzellen, hemmt, und dass diese Funktionen von HOXC9 ausschließlich über den Faktor Interleukin 8 vermittelt werden.

Die Ergebnisse haben eine wichtige Bedeutung sowohl für die Grundlagenforschung als auch für die medizinische Forschung. Die Wissenschaftler lernen, wie Blutgefäße in der Embryonalentwicklung entstehen können. Und sie verstehen besser, wie die Bildung von Blutgefäßen, die den Tumor versorgen, reguliert wird. Ein weiterer Aspekt sind Erkenntnisse die Entzündungsprozesse betreffen, nämlich wie hier die überschießende lokale Aktivierung des Endothels reguliert wird. Im Mittelpunkt der weiteren Forschung in diesem Zusammenhang steht insbesondere die Frage, ob eine gesteigerte Bildung von HOXC9 nicht nur aktivierte Endothelzellen in einen Ruhezustand versetzen, sondern tatsächlich auch die Neubildung von Blutgefäßen verhindern kann.

Originalpublikation:



In kultivierten humanen Zellen, die sich im aktivierten Zustand befinden, ist HOXC9 quasi nicht nachweisbar; blau gefärbt sind hier die Zellkerne
© UMM

The transcription factor HOXC9 regulates endothelial cell quiescence and vascular morphogenesis in zebrafish via inhibition of interleukin 8.
Sandra J Stoll, Susanne Bartsch, Hellmut G. Augustin and Jens Kroll
Circulation Research, published April 14, 2011.