



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Die Morphogenese des Blutgefäßsystems während der postnatalen Angiogenese wird von der EphB4-abhängigen Aktivierung von EphrinB2 reguliert

Autor: Ralf Erber
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. P. Vajkoczy

Aufgrund ihrer kritischen Beteiligung an der Zell-Zell-Kontakt-abhängigen Regulierung bei der Entwicklung des Zentralnervensystems, sowie ihrer Beteiligung an der Ausbildung des embryonalen Blutgefäßsystems stellen Ephrine und Eph-Rezeptoren potentielle Mediatoren der Angiogenese dar. Eph-Rezeptoren und Ephrin-Liganden gehören zur Gruppe der, ursprünglich neuronalen, Navigationsmoleküle. Beide, Rezeptoren und Liganden, sind zur Signaltransduktion befähigt, die Eph-Rezeptor-abhängige Signaltransduktion wird als Vorwärtssignal („forward signalling“), die Ephrin-Ligandenabhängige wird als reverses Signal („reverse signalling“) bezeichnet.

In der vorliegenden Arbeit wurde demonstriert, dass EphrinB2 und EphB4 in humanen und experimentellen malignen Hirntumoren sowohl von Tumorzellen als auch von Tumorblutgefäßen exprimiert werden. Deshalb wurde die Funktion von vaskulärem EphB4 für die Angiogenese und speziell die Tumorangio-genese weiterführend untersucht. Die dazu notwendige selektive Manipulation der EphB4-Expression in vaskulären Zellen wurde durch die Verwendung eines ecotropischen retroviralen Transfektionssystem in humanen xenotransplantierten Gliomen erreicht. Um die Effekte der EphB4-Rezeptorsignaltransduktion von denen zu unterscheiden, die auf die Aktivierung des reversen Signals durch den EphrinB2-Liganden zurückzuführen sind, wurde zusätzlich ein trunkierter, funktionell inaktiver EphB4-Rezeptor generiert (EphB4dn). Die vaskuläre Überexpression von EphB4wt hatte keinen Effekt auf die Initiation der Angiogenese. Dagegen konnten während der nachfolgenden Entwicklung der Tumorgefäße zwei fundamentale Effekte, die Organisation des Gefäßsystems betreffend, gezeigt werden. Zum einen veränderte die vaskuläre Expression von EphB4 die vaskuläre Morphogenese, es konnte ein Wechsel von sprossender Angiogenese zum zirkumferentiellen Wachstum der Gefäße demonstriert werden. Zum anderen reduzierte die vaskuläre Expression von EphB4 die transendotheliale Permeabilität. Die vaskuläre Überexpression der trunkierten Variante des Rezeptors (EphB4dn) hatte die gleichen Konsequenzen, dies bedeutet, dass die vaskulären Effekte unabhängig von der EphB4-Rezeptor-abhängigen Signaltransduktion sind und der prädominante Signalweg in diesem Zusammenhang der reverse, EphrinB2-vermittelte, ist.

Schließlich wurde in der vorliegenden Arbeit beschrieben, dass die Überexpression von EphB4-Varianten (EphB4wt, EphB4dn) während der Vaskularisierung von nicht-neoplastischen Transplantaten, sowie bei der postnatalen Entwicklung beim Auge der Maus, während der Vaskularisierung der Retina, die gleichen Auswirkungen auf die vaskuläre Morphologie und die transendotheliale Permeabilität hatte, wie während der Tumorangio-genese.

Diese Ergebnisse unterstützen eine fundamentale Rolle der EphB4-abhängigen Signaltransduktion für die postnatale Remodellierung, Morphogenese und die Permeabilität der Blutgefäße.

Die Demonstration, dass die Morphogenese, sowie die Organisation des postnatalen vaskulären Systems von vaskulären Navigationsmolekülen beeinflusst werden, begründet ein neues Konzept in der vaskulären Biologie. Die Intervention mit der Funktion dieser Moleküle kann in der Zukunft Möglichkeiten für die Entwicklung neuartiger Therapiestrategien darstellen.