



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

Der Von Willebrand Faktor: Rolle bei hämatogener und lymphatischer Metastasierung sowie bei der Entstehung von tumorassoziierten Thrombosen

Autor: Lukas Görtz
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. S. W. Schneider

Das Maligne Melanom ist häufig mit dem Auftreten von venösen Thromboembolien (VTE) assoziiert. Zudem finden sich bei Melanompatienten oft Metastasen in regionalen Lymphknoten und entfernten Organen. Vorarbeiten zeigten, dass Melanomzellen das Gefäßendothel über einen Thrombin- und einen vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)-A-vermittelten Signalweg aktivieren und somit die luminal Freisetzung des gerinnungsfördernden Glykoproteins Von Willebrand Faktor (VWF) induzieren. Durch verstärkte Endothelaktivierung und Hemmung der Aktivität der VWF-spezifischen Protease ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) im Tumorgewebe kann der freigesetzte VWF in Tumorgefäßen VWF-Fäden ausbilden und somit die Thrombozytenaggregation unterstützen.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob luminal VWF-Fäden in der Tumorphogenese des Melanoms zur Entwicklung von VTE beitragen und ob sie vaskuläre oder lymphatische Metastasierung unterstützen.

Stimulationsexperimente zeigten, dass sowohl vaskuläre als auch lymphatische Endothelzellen *in vitro* VWF exprimieren und nach Aktivierung durch Melanomzell-Überstand VWF-Fäden freisetzen. Immunfluoreszenzstudien von murinen Primärtumoren zeigten das Vorkommen von luminalen VWF-Fäden in Blutgefäßen. Nach Injektion von ADAMTS13 in die Versuchstiere war die VWF-Fadenbildung reduziert. Im Gegensatz zu Blutgefäßen wurden in Lymphgefäßen keine VWF-Fäden nachgewiesen.

Die VWF-Fäden konnten *in vivo* Plättchen binden und somit Thrombozytenaggregation vermitteln. Weiterhin wurden in Organgefäßen von Lunge, Leber und Gehirn bereits während eines Tumorstadiums ohne makroskopische Metastasen verschiedene Kennzeichen von VTE gezeigt, nämlich luminal VWF-Fäden, Mikrothrombosierung und thrombotischer Gefäßverschluss.

Zudem wurde *in vitro* der Einfluss von zwei Gerinnungshemmern, Tinzaparin und Fondaparinux, auf die Endothelaktivierung untersucht. Hierbei zeigte sich, dass das niedermolekulare Heparin (NMH) Tinzaparin neben der Thrombin- auch die VEGF-A-vermittelte Endothelaktivierung und VWF-Freisetzung hemmt. Fondaparinux, ein spezifischer Inhibitor der Thrombin-Bildung hatte hingegen keinen Effekt auf die VEGF-A-Aktivität.

In Übereinstimmung mit den *in vitro*-Versuchen führte Behandlung von tumortragenden Mäusen mit Tinzaparin im Vergleich mit Fondaparinux zu einer stärkeren Verminderung von Endothelaktivierung, VWF-Fadenbildung und Angiogenese.

Unter Verwendung von VWF- und ADAMTS13-knockout (k.o.)-Mäusen konnte kein Zusammenhang zwischen VWF-Fadenbildung und lymphatischer Metastasierung festgestellt werden.

Hingegen zeigte sich nach intravenöser Injektion von Melanomzellen in ADAMTS13-k.o.-Mäuse, welche durch eine gesteigerte VWF-Fadenbildung im Gefäßlumen charakterisiert sind, eine erhöhte Anzahl an Lungenmetastasen. In Übereinstimmung damit reduzierte eine Hemmung der VWF-Fadenbildung durch Tinzaparin die Lungenmetastasierung.

Somit wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass luminal VWF-Fäden eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von Thrombosen und der vaskulären Metastasierung spielen. Außerdem bestätigte sich, dass NMH durch Hemmung der VWF-Fadenbildung optimal für die Behandlung von tumorassoziierten VTE geeignet sind und außerdem die Tumorprogression und Metastasierung vermindern können.