

Molekulare Steuerung der Angiogenese

Georg Breier

Institut für Pathologie
Technische Universität Dresden

Zusammenfassung

Alle Blutgefäße haben die Funktion, Sauerstoff und Nährstoffe ins Gewebe abzugeben und Stoffwechsel-Endprodukte abzutransportieren. Dennoch weisen sie ein beträchtliches Maß an morphologischer und funktioneller Heterogenität auf. Kleine Blutgefäße bestehen nur aus Endothel, bei großen Gefäßen ist das Endothel von einer oder mehreren Schichten glatter Muskelzellen umgeben. Das Endothel der Blutgefäße bildet die Grenzschicht zwischen Blut und Geweben und reguliert den Transport wasserlöslicher Substanzen ins Gewebe und umgekehrt. So sind beispielsweise die Blutgefäße der Nierenglomeruli und des Plexus Choroideus permeabel für wasserlösliche Substanzen; dagegen ist das Endothel der Hirnkapillaren nur für ganz spezifische wasserlösliche Substanzen durchlässig und bildet die Blut-Hirn-Schranke. Blutgefäße interagieren mit allen Organen und ermöglichen die Kommunikation über weite Strecken im Körper. Das kardiovaskuläre System ist das erste funktionelle Organ, das sich im Embryo ausbildet. Die ersten primitiven Gefäßstrukturen entstehen de novo durch den Prozess der Vasculogenese oder aus bereits bestehenden Gefäßen durch Angiogenese. Lymphgefäße entstehen durch Sprossung aus der Kardinalvene. Experimente mit genetisch veränderten Mäusen haben in den vergangenen 10 Jahren wichtige Erkenntnisse über die molekulare Steuerung der Blutgefäßneubildung erbracht. Vasculogenese und Angiogenese werden von einer Vielzahl verschiedener Proteine reguliert, z.B. von Zelladhäsionsmolekülen,

der extrazellulären Matrix, Proteasen, angiogenen Wachstumsfaktoren und Transkriptionsregulatoren. Wachstumsfaktoren der VEGF-Familie und ihre Rezeptoren spielen eine zentrale Rolle in der Vasculogenese und der (Lymph-) Angiogenese. In der weiteren Entwicklung und Differenzierung des Gefäßsystems gewinnen die Angiopoietine, Ephrine, Platelet-derived Growth Factor und die jeweils zugehörigen Rezeptoren an Bedeutung; diese Moleküle sind in komplexe Zell-Zell-Interaktionen involviert. Transkriptionsregulatoren kontrollieren die Expression dieser endothelspezifischen Signalmoleküle und stellen daher übergeordnete Regulatoren der Angiogenese dar.

Schlüsselbegriffe

Angiogenese, Endothel, Vasculogenese

Summary

All blood vessels share a common function to deliver oxygen and nutrients and to remove metabolites, yet they display a considerable degree of morphological and functional heterogeneity. Small blood vessels only consist of endothelial cells, whereas large vessels are surrounded by one or more layers of smooth muscle cells. The endothelium of blood vessels serves as an interface between blood and tissue and regulates transport of water soluble substances into tissue and vice versa. For example, blood vessels in the kidney and in the choroid plexus are highly permeable for water soluble substances whereas

capillaries in the brain are extremely tight and form the blood-brain barrier. Blood vessels interact with every organ and they are involved in communication over long distances in the body. The cardiovascular system is the first functional organ to form in the vertebrate embryo. The first, primitive vascular structures form de novo through vasculogenesis; morphogenesis of the vascular tree is achieved through angiogenesis. Lymphatic vessels form by sprouting from the cardinal vein. Genetic analyses in mice performed over the last 10 years have yielded important insights into the molecular and cellular mechanisms underlying the formation of such vessels. Blood vessel formation is orchestrated by a plenitude of different proteins, including cell adhesion molecules, extracellular matrix, proteases, the angiogenic growth factors and transcriptional regulators. Members of the vascular endothelial growth factor (VEGF) family play a central role in vasculogenesis and (lymph-)angiogenesis. In later developmental stages, other growth factors such as the angiopoietins, ephrins, platelet-derived growth factor and their cognate receptors come into play. These molecules are involved in complex cell-cell interactions. Transcriptional regulators control the expression of these endothelial cell specific signalling molecules and thus function as upstream regulators of angiogenesis.

Keywords

Angiogenesis, Endothelium, Vasculogenesis

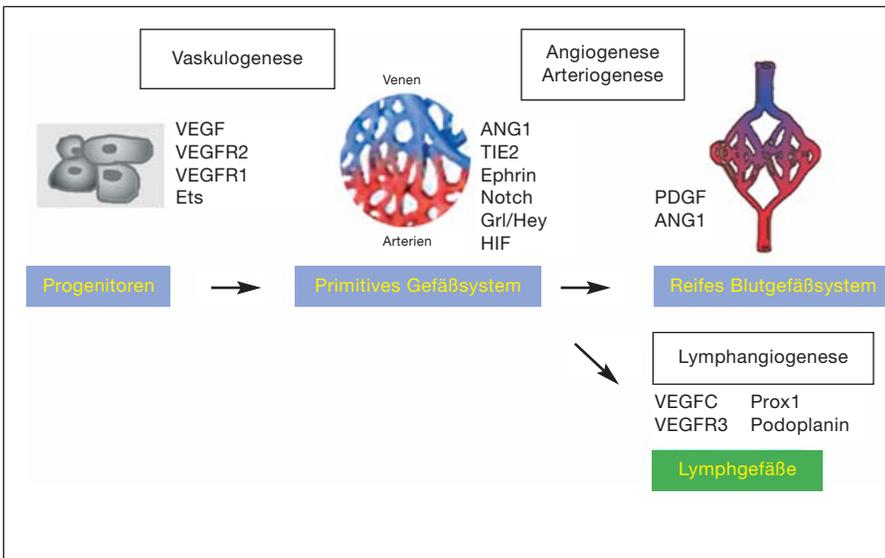


Abb 1 Die Entstehung des Gefäßsystems

Das primitive Gefäßsystem entsteht durch die Differenzierung und Fusion von Endothelzellvorläufern im Verlauf der Vaskulogenese; in der Folge differenzieren Arterien und Venen.

Das primitive Gefäßsystem erweitert und verzweigt sich durch Angiogenese und perivaskuläre Zellen (Perizyten und glatte Muskelzellen) werden zum Endothel rekrutiert. Wichtige Regulatoren der Gefäßentwicklung sind erwähnt.

Blutgefäße können durch Vaskulogenese, Angiogenese oder Arteriogenese entstehen

Das Gefäßsystem entwickelt sich aus dem dritten Keimblatt, dem Mesoderm. Im Verlauf der Vaskulogenese differenzieren endotheliale Vorläuferzellen (Angioblasten), aggregieren zu primitiven Gefäßstrukturen und bilden ein Lumen (Risau, 1995; 1997; Abb. 1). Das primitive Gefäßsystem besteht ausschließlich aus Endothelzellen und hat eine gleichförmige, netzartige Struktur. Es erweitert sich durch Kapillarsprossung oder -teilung. Der Begriff „Angiogenese“ beschrieb ursprünglich die Kapillarsprossung aus bereits bestehenden Gefäßen, wird heute jedoch in der Embryologie in einem allgemeineren Sinn benutzt, um die komplexen Wachstums- und Remodellierungsprozesse zu beschreiben, die den primitiven Kapillarplexus in den hierarchisch organisierten „Gefäßbaum“ umwandeln (Carmeliet, 2000). Bereits in einem frühen Stadium der Gefäßentwicklung differenzieren Blutgefäße zu Arterien und Venen. Im Verlauf der Gefäßreifung rekrutieren Blutgefäße perivaskuläre Zellen (Perizyten und glatte Muskelzellen), die die Gefäße stabilisieren. Glatte Muskelzellen können im Mesoderm bzw. aus dem Knochenmark differenzieren oder aus Endothelzellen transdifferenzieren. Große Arterien entstehen durch Arteriogenese infolge der Proliferation kleiner Arterien (Arteriolen). Sobald das Endothel von glatten Muskelzellen umschlossen ist, beenden Endothelzellen die Proliferation und werden resistent gegenüber der Apoptose. Jedoch ist die Regres-

sion bestimmter Strukturen des primitiven Gefäßsystems (z.B. der Aortenbögen) Teil des normalen Entwicklungsprogramms und bewirkt das lokale „Zurückschneiden“ des Gefäßbaums.

Das primitive Gefäßsystem entsteht bevor das Herz zu schlagen beginnt (Risau 1995, Flamme, 2002). Nach Beginn der Blutzirkulation dehnt sich das Gefäßsystem schnell aus und wird extensiv remodelliert. Während die frühe, präzirkulatorische Phase der Gefäßbildung durch genetische Mechanismen reguliert wird, ist die weitere Gefäßentwicklung stark von hämodynamischen Kräften und den metabolischen Bedürfnissen des wachsenden Gewebes abhängig. Nicht durchblutete Gefäße werden zurückgebildet, während hypoxisches Gewebe die Angiogenese stimuliert. Hämodynamische Kräfte beeinflussen auch die arteriovenöse Differenzierung: obwohl Endothelzellen bereits in der Frühphase der Gefäßentwicklung Marker der arteriovenösen Differenzierung exprimieren (wie z.B. EphrinB2 oder Neuropilin1), können Veränderungen im Blutfluss die Reprogrammierung der arteriovenösen Identität bewirken.

Endothelzellendifferenzierung und Hämatopoese

Endothelzellen und Blutzellen haben einen gemeinsamen Vorläufer, den Hämangioblasten. Im Dottersack differenzieren daraus Angioblasten und Blutzellvorläufer in als Blutinseln bezeichneten Zellaggregaten (Risau, 1995). Angioblasten exprimieren mo-

lekuläre Marker reifer Endothelzellen, haben aber noch kein Lumen ausgebildet und sind noch nicht in Gefäße integriert (Flamme, 2002). Angioblasten sind hoch invasive, migratorische Zellen, die über große Entfernungen wandern können; sie kolonisieren z.B. die Kopfregion und bilden dort den perineuralen Gefäßplexus, von dem ausgehend das Gehirn vaskularisiert wird. Im Embryo selbst findet die Differenzierung der Angioblasten nicht in enger Assoziation zur Hämatopoese statt. Die ersten hämatopoetischen Stammzellen im Embryo differenzieren aus Endothelzellen der sogenannten Aorta-Gonaden-Mesonephros-(AGM-)Region der dorsalen Aorta. Nach der ersten Welle der Hämatopoese wird die fötale Leber der Hauptort der Hämatopoese, später die Milz und schließlich das Knochenmark.

Angiogenese, Arteriogenese und Vaskulogenese im adulten Organismus

Nach Abschluss der Entwicklung des Blutgefäßsystems nimmt die Proliferationsrate der Endothelzellen stark ab. Im adulten Organismus ist die Bildung neuer Blutgefäße streng kontrolliert und tritt nur bei bestimmten physiologischen und pathologischen Prozessen auf (z.B. Wundheilung, Corpus luteum Bildung, diabetische Retinopathie, Psoriasis, rheumatoide Arthritis oder in soliden Tumoren). Die Modulation der Angiogenese gilt als viel versprechender therapeutischer Ansatz und hat im Bereich der Tumorthherapie bereits Eingang in die Klinik gefunden. Bis vor kurzem ging man

davon aus, dass die Blutgefäßneubildung im adulten Organismus ausschließlich durch Angiogenese stattfindet. Jedoch erfolgt das Kollateralwachstum im ischämischen Gewebe durch Arteriogenese (Schaper, 2003). Dabei proliferieren Arteriolen, die erhöhtem Scherstress ausgesetzt wurden. Dies führt zu einer Aktivierung des Endothels sowie zur Adhäsion und Infiltration von Monozyten. Diese produzieren in der Folge Wachstumsfaktoren und Proteasen, die für die Erweiterung der Gefäße notwendig sind.

Neuere Studien haben die Existenz zirkulierender Endothelzellprogenitorer (EPC) im adulten Organismus dargestellt. Diese Zellen stammen aus dem Knochenmark, exprimieren die Antigene *CD34*, *VEGFR2* (*Fik-1*) und *AC133* und können an Orte der Neovaskularisierung rekrutiert werden (Asahara, 2004). Es wurde berichtet, dass EPC an der Angiogenese in ischämischen, inflammatorischen oder malignen Geweben beteiligt sind, jedoch variiert das Ausmaß der Inkorporation der EPC in das neu gebildete Endothel stark. In bestimmten Situationen migrieren EPC durch das Endothel und verbleiben in einer perivaskulären Position, wo sie durch die Produktion von Wachstumsfaktoren und Cytokinen die Angiogenese stimulieren. Das therapeutische Potenzial von EPC für die Regeneration ischämischer Gewebe, wie in Tiermodellen nachgewiesen, wird gegenwärtig in klinischen Studien untersucht.

Endotheliale Wachstums- und Differenzierungsfaktoren

Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) spielen eine wichtige Rolle in zellulären Wachstums- und Differenzierungsprozessen. Mehrere RTK werden bei Endothelzellen oder ihren Vorläufern exprimiert und dienen als Signalmoleküle während der Vaskulogenese und der Angiogenese (Abbildung 1). Geninaktivierungsexperimente in Mäusen haben gezeigt, dass viele endotheliale RTK essenziell für die Entwicklung des kardiovaskulären Systems sind. Vascular endothelial growth factor (VEGF) und die hochaffinen VEGF-Rezeptoren (VEGFR) spielen eine zentrale Rolle in der frü-

hen Entwicklung des Gefäßsystems (Flamme, 2002; Ferrara, 2003). VEGFR2 (auch als *Fik-1* oder *KDR* bekannt) ist die erste endotheliale RTK, die im Hämangioblasten exprimiert wird; ihre Funktion ist essenziell für die Differenzierung reifer Endothelzellen im Mausembryo. Nach der Ausbildung des primären Kapillarplexus kommen das Angiopoetin-/Tie-System und das Ephrin-/Eph-System ins Spiel und kooperieren mit VEGF bei Angiogenese, Gefäßremodellierung und der arteriovenösen Differenzierung (Adams, 2000; Yancopoulos, 2000).

VEGF und die VEGF-Rezeptoren

VEGF (auch als VEGFA bezeichnet) wurde zunächst als endothelspezifischer Angiogenese- und Permeabilitätsfaktor identifiziert (Ferrara, 2003). Inzwischen weiß man, dass VEGF ein multifunktionaler Wachstums- und Differenzierungsfaktor ist, der in verschiedenen Prozesse der Gefäßentwicklung und in die pathologische Angiogenese involviert ist. Darüber hinaus hat VEGF eine Funktion in der Hämatopoese und der Neuronentwicklung. VEGF wird in verschiedenen Isoformen sezerniert und bindet an zwei RTK: VEGFR1 und VEGFR2 (Abbildung 1). Die VEGF₁₆₄ Isoform bindet darüber hinaus an Heparin und den Ko-Rezeptor Neuropilin (NRP), der auch eine Rolle bei der Wegfindung von Axonen spielt. Die Heparinbindenden VEGF-Isoformen bilden einen VEGF-Gradienten im Gewebe aus, der von Kapillaren wahrgenommen wird und ihre Wachstumsrichtung bestimmt (Flamme, 2002; Gerhardt, 2005). In *Vegfr2*-Knock-out-Mäusen findet zwar eine Differenzierung von Angioblasten statt, jedoch können diese keine Gefäßstrukturen ausbilden. Während VEGFR2 die meisten Endothelzell-Antworten, wie z.B. Proliferation, Migration, Antiapoptose und Permeabilität vermittelt, kann VEGFR1 je nach Situation entweder inhibitorische oder stimulatorische Aktivitäten ausüben. Im Mausembryo wirkt eine sezernierte Form des VEGFR1 (Abbildung 1) als negativer Regulator der Vaskulogenese: in *Vegfr1*-Knock-out-Mäusen ist daher die Zahl der Endothelzellen erhöht, so dass abnormal vergrößerte Blutgefä-

ße entstehen. Im adulten Organismus jedoch trägt die VEGFR1-vermittelte Signaltransduktion zu Angiogenese und Arteriogenese bei.

Aufgrund vieler Studien weiß man, dass VEGF generell für die Vaskularisierung des wachsenden Organismus von Bedeutung ist. *Vegf*-Knock-out-Mäuse weisen vielfältige kardiovaskuläre Missbildungen auf. Eine außergewöhnliche Eigenschaft des VEGF ist seine dosisabhängige Wirkungsweise: Mäuse, die ein defektes VEGF-Allel tragen, sterben *in utero* (Haploinsuffizienz), und bereits geringe Änderungen der VEGF-Konzentrationen in der einen oder anderen Richtung führen zu abortiver Gefäßentwicklung. Die bemerkenswerte Fähigkeit von Endothelzellen, VEGF-Konzentrationen wahrzunehmen, ermöglicht das gerichtete Kapillarwachstum entlang des VEGF-Gradienten, z.B. im Gehirn und in der Retina. Die Wahrnehmung des VEGF-Gradienten erfolgt durch spezialisierte Zellen an der Spitze der Gefäßsprossen (Gerhardt, 2003). Diese Zellen exprimieren VEGFR2 und PDGFB und proliferieren im Gegensatz zu den anderen Zellen des Sprosses nicht.

Neben seiner Funktion als Angiogenesefaktor wirkt VEGF auch der Endothelzell-Apoptose in neu gebildeten, unreifen Gefäßen im wachsenden Organismus bzw. in destabilisierten Tumorgefäßen entgegen. Diese Funktion ist abhängig von der Interaktion des VEGFR2 mit Vascular Endothelial-(VE-)Cadherin und wird durch den Akt-Signalweg vermittelt. VE-Cadherin ist Bestandteil endothelialer Zell-Zellkontakte und reguliert die VEGF-vermittelte Signaltransduktion, indem es mit dem VEGFR2 assoziiert und dessen Internalisierung reguliert.

Die Rolle weiterer Mitglieder der VEGF-Familie in der Angiogenese und Lymphangiogenese

VEGF ist der Prototyp einer Familie mit zur Zeit sechs bekannten Mitgliedern (Flamme, 2002): VEGF(A), Placenta Growth Factor (PlGF), VEGFB, VEGFC, VEGFD, und das virale VEGFE. VEGF ist einzigartig in Bezug auf

seine Bedeutung für die Embryonalentwicklung. Experimente mit genetisch veränderten Mäusen zeigten, dass PIGF, das VEGFR1, aber nicht VEGFR2 bindet, für die Embryonalentwicklung entbehrlich, aber in die adulte Angiogenese und Arteriogenese involviert ist. PIGF kann Heterodimere mit VEGF ausbilden und potenziert dessen Aktivität. Die Funktion von VEGF-B in der Angiogenese ist unklar.

VEGFC und VEGFD werden als Vorläuferformen synthetisiert und aktivieren den VEGFR3, die prozessierten Formen zusätzlich den VEGFR2. VEGFC and VEGFD sind primär in die Lymphangiogenese involviert (Alitalo, 2005). Lymphatische Gefäße nehmen interstitielle Flüssigkeit auf, erhalten dadurch die Flüssigkeitsbalance im Gewebe und absorbieren Makromoleküle. Chronische Inflammation, Infektion oder Trauma können eine unzureichende Funktion der Lymphgefäße und Lymphödeme hervorrufen. Darüber hinaus gibt es seltene Fälle von primären angeborenen Lymphödem, die mit Mutationen im VEGFR3 oder dem Transkriptionsfaktor FOXC2 zusammenhängen. Bis vor kurzem waren die Mechanismen der Lymphangiogenese unbekannt, vor allem weil geeignete Marker für lymphatisches Endothel fehlten. Inzwischen kennt man aber verschiedene Moleküle, die präferenziell im lymphatischen Endothel exprimiert werden: VEGFR3, der Transkriptionsfaktor PROX1, der Hyaluronsäurerezeptor LYVE-1 (XLKD1), und das Mucin-artige Transmembranglycoprotein Podoplanin.

Florence Sabin postulierte im Jahr 1902, dass das lymphatische Gefäßsystem durch Knospung von Lymphsäcken aus der anterioren Kardinalvene und anschließende Sprossung entstehen. Diese Vorstellung wird durch Experimente mit genetisch veränderten Mäusen unterstützt (Alitalo, 2005). Für die Aussprossung der Lymphsäcke aus der Kardinalvene ist eine polarisierte Expression von PROX1 in Endothelzellen sowie deren Aktivierung durch VEGFC notwendig. In VEGFC defizienten Mäusen differenzieren Endothelzellen zwar zu Lymphendothel, sprossen aber nicht

zu lymphatischen Gefäßen aus. Verschiedene andere Faktoren spielen eine Rolle in der Lymphangiogenese, wie z.B. Podoplanin. Podoplanin-defiziente Mäuse zeigen Defekte in der Ausbildung des Lymphgefäßmusters, die einhergehen mit einem verminderten Transport von Lymphflüssigkeit, congenitalem Lymphödem und einer Erweiterung der Lymphgefäße. Lymphgefäße dienen auch als wichtige Route für die Disseminierung metastasierender Tumorzellen. VEGFC and VEGFD sind zudem potente Stimulatoren der Lymphangiogenese in Tumoren und der lymphogenen Metastasierung.

Die Rolle des Angiopoetin-/TIE-Systems in der Angiogenese und Lymphangiogenese

Die Angiopoetine (ANG) sind eine weitere wichtige Familie Endothelzell-selektiver angiogener Faktoren (Yancopoulos, 2000). Die vier Mitglieder der ANG-Familie binden an die RTK TIE1 und TIE2. ANG1 aktiviert den TIE2-Rezeptor, während ANG2 in Abhängigkeit vom Kontext den TIE2-Rezeptor entweder stimuliert oder inhibiert. ANG1-Aktivität führt zu einer Stabilisierung von Blutgefäßen aufgrund der Rekrutierung perivaskulärer Zellen, und reduziert die Endothelpermeabilität. Dagegen destabilisiert ANG2-Blutgefäße, so dass Endothelzellen auf den angiogenen VEGF-Stimulus hin aussprossen können. Ang1-defiziente Mäuse entwickeln multiple kardiovaskuläre Defekte: Kapillarsprossung, Remodellierung des primitiven Gefäßsystems und die Ausbildung der Herztrabekel sind beeinträchtigt. Die Beobachtung, dass die Vaskulogenese in ANG1-defizienten Mäusen nicht gestört ist, zeigt, dass das ANG-/TIE-System zu einem späteren Zeitpunkt als das VEGF-/VEGFR-System in der Gefäßentwicklung aktiv ist.

Im Gegensatz zu ANG1 ist ANG2 für die normale Embryogenese entbehrlich. Jedoch nimmt man an, dass die Induktion von ANG2 im Endothel für die Remodellierung existierender Gefäße erforderlich ist, z.B. in Tumoren. Die Angiopoetine haben auch eine Funktion in der Lymphangiogenese (Alitalo, 2005). *Ang2*-Knock-out-Mäu-

se zeigen ein abnormes Lymphgefäßmuster, und ANG1 stimuliert die Proliferation lymphatischer Endothelzellen sowie die Vergrößerung und Sprossung lymphatischer Gefäße.

Ephrine, Notch, und die arteriovenöse Differenzierung

Arterien und Venen unterscheiden sich in morphologischer und funktioneller Hinsicht. Zunehmend mehr beginnt man die molekularen Mechanismen zu verstehen, die dieser Differenzierung zugrunde liegen. Sowohl genetische Programme, als auch hämodynamische Faktoren tragen zur Entstehung dieser Dichotomie bei (Flamme, 2002). Arterielle und venöse Endothelzellen unterscheiden sich auf molekularer Ebene bereits bevor der erste Herzschlag einsetzt. Mehrere Gene werden selektiv in Arterien und Venen exprimiert, z.B. Ephrin-B2 spezifisch in Arterien, der zugehörige Rezeptor EphB4 dagegen präferenziell in Venen (Adams, 2000). Daher wurde eine Rolle von Ephrinen und den Eph-Rezeptoren bei der Abgrenzung zwischen arteriellen und venösen Domänen postuliert. Jedoch kann die arteriovenöse Differenzierung durch hämodynamische Kräfte revertiert werden. Die Neuropeptide sind ebenfalls im Verlauf der arteriovenösen Differenzierung differenziell exprimiert: im Hühnerembryo ist *Nrp1* präferenziell in Arterien lokalisiert, *Nrp2* dagegen in Venen.

Der Notch-Signalweg ist ebenfalls in die Spezifizierung von Arterien und Venen involviert. Dabei spielt das arteriell exprimierte *gridlock*- (*grl*-)Gen, das im Notch-Signalweg liegt, eine wichtige Rolle. Die experimentell induzierte Verringerung der *grl*- oder der Notch-Expression führt im Zebrafischembryo zu einer Reduktion der Aorta und zu einer Vergrößerung venöser Abschnitte. In der Maus sind die zu *grl*-homologen Gene *Hey1* und *Hey2* in redundanter Form ebenfalls in die arteriovenöse Differenzierung involviert (Fischer, 2004).

Hypoxie-induzierbare Faktoren und andere endotheliale Transkriptionsregulatoren

Hypoxie ist einer der primären Stimuli der Angiogenese. Die zelluläre Ant-

wort auf Hypoxie wird durch Hypoxie-induzierbare Faktoren (HIF) vermittelt, insbesondere durch HIF-1 (Pugh, 2003). HIF sind heterodimere Transkriptionsfaktoren, die aus einer Sauerstoff-sensitiven α -Untereinheit und einer konstitutiven β -Untereinheit bestehen. HIF-1 stimuliert die Expression von VEGF und ANG2 nach Bindung an kurze regulatorische DNA-Abschnitte („*Hypoxia response element*“) dieser Gene. HIF-Knock-out-Mäuse entwickeln schwere Gefäßdefekte. HIF-2 wird präferenziell in Endothelzellen exprimiert und stimuliert die Expression der essenziellen Rezeptortyrosinkinasen TIE2 und VEGFR2. Übereinstimmend mit dieser Beobachtung hatte die Hemmung der endothelialen HIF-Aktivität in transgenen Mäusen schwere Fehlbildungen des embryonalen Gefäßsystems zur Folge, ähnlich wie in Tie2-Knock-out-Mäusen (Licht, 2006).

Neben Mitgliedern der HIF-Familie werden noch verschiedene weitere Transkriptionsregulatoren in Endothelzellen exprimiert, z.B. Mitglieder der ETS-Familie, GATA-bindende Faktoren, oder SCL/TAL1; strikt endothel-spezifische Transkriptionsregulatoren sind jedoch nicht bekannt. Wie HIF-2 stimuliert ETS1 die Expression verschiedener essenzieller endothelialer RTK. Dennoch zeigen Knock-out-Mäuse für diese Faktoren keinen vaskulären Phänotyp. Die wahrscheinlichste Erklärung für diesen Befund ist die Existenz funktioneller Redundanz innerhalb dieser Transkriptionsfaktorfamilien.

Ausblick

Die Forschung der vergangenen Jahre führte zur Entdeckung endothelialer Signalsysteme, deren Funktion essenziell für die Vaskulogenese, Angiogenese, arteriovenöse Differenzierung und Lymphangiogenese ist. Diese Erkenntnisse haben unser Verständnis von Krankheiten wesentlich verbessert, die mit aberranter Angiogenese oder vaskulären Fehlbildungen einhergehen, und sie haben neue Wege der molekularen Therapie aufgezeigt.

Literaturverzeichnis

- Adams RH, Klein R (2000) Eph receptors and ephrin ligands. Essential mediators of vascular development. *Trends Cardiovasc Med* 10: 183-188
- Alitalo K, Tammela T, Petrova TV (2005) Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease. *Nature* 438: 946-950
- Asahara T, Kawamoto A (2004) Endothelial progenitor cells for postnatal vasculogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 287: C572-579
- Breier G (2005) Lymphangiogenesis in regenerating tissue: is VEGF-C sufficient? *Circ Res* 96:1132-1134
- Carmeliet P (2000) Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 6: 389-395
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter N (2003) The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9: 669-676
- Fischer A, Schumacher N, Maier M, Sendtner M, Gessler M (2004) The Notch target genes Hey1 and Hey2 are required for embryonic vascular development. *Genes Dev* 18: 901-911
- Flamme I, Breier G (2002) The role of vascular endothelial growth factors and their receptors during embryonic vascular development. In: *Assembly of the vasculature and its regulation* (ed. Tomanek RJ). Birkhäuser, Boston.
- Gerhardt H, Betsholtz C (2005) How do endothelial cells orientate? *Exs* 94: 3-15
- Licht AH, Muller-Holtkamp F, Flamme I, Breier G (2006) Inhibition of hypoxia-inducible factor activity in endothelial cells disrupts embryonic cardiovascular development. *Blood* 107: 584-590
- Pugh CW, Ratcliffe PW (2003). Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 9: 677-684
- Risau W (1997) Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 386: 671-674
- Risau W, Flamme I (1995) Vasculogenesis. *Ann Rev Cell Dev Biol* 11: 73-91
- Schaper W, Scholz D (2003) Factors Regulating Arteriogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1143-1151
- Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J (2000) Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 407: 242-248

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Georg Breier
Institut für Pathologie
Technische Universität Dresden
Fetscherstr. 74
D-01307 Dresden
Tel 0351 458-5278
Fax 0351 459-4328
georg.breier@uniklinikum-dresden.de