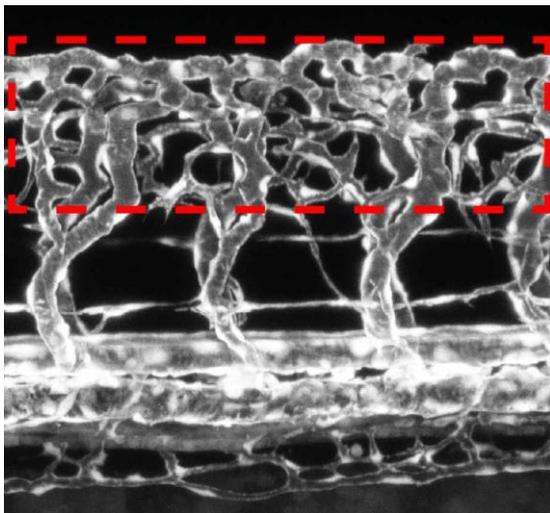


Nature Com.: Nervenzellen modulieren Wachstum von Blutgefäßen

Erst ausgebremst, dann losgelassen: Nervenzellen bestimmen durch feine Modulation von Signalmolekülen das Ausmaß ihres Blutgefäßnetzwerks dynamisch selbst



Hochgradig verzweigtes Netz aus Blutgefäßen (weiß) um das Rückenmark eines Zebrafischembryos (rot umrandet). (Bild: le Noble / KIT)

Ein Wissenschaftlerteam des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) rüttelt an einem Dogma der Zellbiologie. Mit detaillierten Versuchsreihen wiesen sie nach, wie Nervenzellen das Wachstum von Blutgefäßen modulieren – und nicht, wie bisher angenommen, über einen Kontrollmechanismus der Gefäßzellen untereinander. Die Ergebnisse sind wegweisend für die Erforschung und Behandlung von Gefäß- und Tumorerkrankungen als auch für neurodegenerative Erkrankungen. Die Studie der Wissenschaftler erscheint nun in der renommierten Fachzeitschrift *Nature Communications*.

„Unsere Ergebnisse sind einerseits reine Grundlagenforschung“, sagt Professor Ferdinand le Noble vom Zoologischen Institut des KIT, „jedoch eröffnen sie eine völlig neue Sicht darauf, wie Blutgefäße wachsen, sich verästeln oder in ihrem Wachstum gehemmt werden.“ Seit Jahrzehnten suchen Forscher nach Möglichkeiten, die Bildung neuer Blutgefäße gezielt zu fördern oder zu hemmen. Herzinfarkt- und Schlaganfallpatienten würden von neuen Versorgungs-

Monika Landgraf
Pressesprecherin

Kaiserstraße 12
76131 Karlsruhe
Tel.: +49 721 608-47414
Fax: +49 721 608-43658
E-Mail: presse@kit.edu

Weiterer Kontakt:

Kosta Schinarakis
Themenscout
Tel.: +49 721 608 41956
Fax: +49 721 608 43658
E-Mail: schinarakis@kit.edu

bahnen profitieren. Bei Krebspatienten hungert ein Stopp der einwachsenden Blutgefäße Tumore aus.

Schlüsselfiguren in dem nun entdeckten und extrem fein abgestimmten Verlauf sind Signalmoleküle wie sFlt1 – die Wachstumsbremse – und VEGF – der Wachstumsfaktor. Ausgeschrieben steht die Abkürzung sFlt1 für „soluble FMS-like Tyrosine kinase-1“ und VEGF für „Vascular Endothelial Growth Factor“. Wie genau der Körper VEGF reguliert war bisher unbekannt. Trotzdem wird bereits seit Jahren die Hemmung des Wachstumsfaktors VEGF bei der Behandlung von Krebspatienten und bestimmten Augenerkrankungen therapeutisch eingesetzt. Allerdings ist die Therapie nur bei einem Teil der Patienten erfolgreich und zeigt eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen.

„Bis dato ging die Forschung davon aus, dass Blutgefäße über eine gewisse Selbstregulierung ihres eigenen Wachstums verfügen“, erklärt le Noble. „Bei Sauerstoffmangel schüttet Gewebe unter anderem den Wachstumsfaktor VEGF aus und lockt somit Blutgefäße an, die auf ihrer Oberfläche Rezeptoren für VEGF besitzen“, führt er aus. „Wir wollten wissen, wie dieses Gefäßwachstum ganz zu Beginn der Entwicklung eines Lebewesens reguliert ist.“ Dazu verfolgte das Team um le Noble das kontinuierliche Wachstum von Nerven- und Blutbahnen im Modellorganismus Zebrafisch. Die Eier des Zebrafischs sind transparent und entwickeln sich außerhalb des Körpers der Mutter: So können Forscher im Embryo oder der ebenfalls durchsichtigen Larve die Entwicklung von Organen oder gar einzelnen Zellen beobachten, ohne das heranwachsende Tier zu schädigen.

Mit Hilfe von Fluoreszenzfarbstoffen dokumentierte Doktorand Raphael Wild zunächst, wie Nervenstammzellen zuerst den Wirbelkanal von Zebrafisch-Embryos besiedeln und anschließend Blutgefäße einsprossen. Das Team startete eine biochemische und genetische Feinanalyse, um den genauen Prozess zu verstehen.

Die Wissenschaftler wiesen nach, dass die Nervenzellen des Rückenmarks in unterschiedlichen Entwicklungsstadien mehr oder weniger sFlt1 und VEGF produzieren. Die Zellen modulieren damit die Entwicklung von Blutgefäßen. In der frühen Entwicklungsphase bremst neuronales sFlt1 das Gefäßwachstum, indem es den Wachstumsfaktor VEGF bindet und inaktiviert. Dadurch wird eine sauerstoffarme Umgebung im Rückenmark geschaffen, welche für die frühe Entwicklung der neuronalen Stammzellen wichtig ist. Bei fortschreitender Ausdifferenzierung der Nervenzellen nimmt die Konzentration des löslichen sFlt1 kontinuierlich ab. Damit wird die

Wachstumsbremse für die Blutgefäße gelockert, weil nun mehr aktives VEGF zur Verfügung steht. In der Folge sprießen Blutgefäße in das junge Rückenmark ein, um es mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen.

Wild und seine Kollegin Alina Klems zeigen zudem, dass die Konzentration des Wachstumsfaktors ausschlaggebend für die Dichte des sich entwickelnden Blutgefäßgeflechts ist. Schalteten sie die „Bremse“ sFlt1 in Nervenzellen komplett aus, bildete sich ein dichtes Blutgefäßnetz, das sogar in den Wirbelkanal hinein wucherte. Erhöhten sie sFlt1 wurde das Wachstum von Blutgefäßen unterdrückt. Schon kleine Konzentrationsschwankungen der Substanz führten somit zu schwerwiegenden Entwicklungsstörungen von Blutgefäßen.

Da Zellen von Blutgefäßen ebenfalls über eigene Formen von sFlt1 und VEGF verfügen, stellte sich die Frage, ob nicht auch eine gewisse Eigenregulierung des Blutgefäßwachstums stattfindet. Hierzu nutzen die Forscher die noch junge und überaus elegante CRISPR/Cas-Methode: Wurde sFlt1 nur in Gefäßzellen ausgeschaltet, zeigte sich kein Effekt. Schalteten sie hingegen die Produktion von sFlt1 ausschließlich in Nervenzellen ab, so war das Ergebnis ein intensives Wachstum von Blutgefäßen.

„Wir schließen aus den Ergebnissen, dass Nervenzellen durch eine feine Modulation von sFlt1 und VEGF das Ausmaß ihres Blutgefäßnetzwerks je nach Bedarf oder Entwicklungsstadium sehr dynamisch selbst bestimmen“, folgert le Noble. „Die bisherige Annahme, dass sprossende Blutgefäßzellen die nachstehenden Gefäßzellen kontrollieren – dieses Dogma der Zellbiologie kippt.“

Original-Publikation:

Neuronal sFlt1 and Vegfaa determine venous sprouting and spinal 1 cord vascularization. Raphael Wild, Alina Klems, Masanari Takamiya, Yuya Hayashi, Uwe Strähle, Koji Ando, Naoki Mochizuki, Andreas van Impel, Stefan Schulte-Merker, Janna Krueger, Laetitia Preau, Ferdinand le Noble. Nat. Commun. 8, 13991, doi: 10.1038/ncomms13991 (2017)

Das Karlsruher Institut für Technologie (KIT) verbindet seine drei Kernaufgaben Forschung, Lehre und Innovation zu einer Mission. Mit rund 9 300 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowie 25 000 Studierenden ist das KIT eine der großen natur- und ingenieurwissenschaftlichen Forschungs- und Lehrinrichtungen Europas.

KIT – Die Forschungsuniversität in der Helmholtz-Gemeinschaft

Das KIT ist seit 2010 als familiengerechte Hochschule zertifiziert.

Diese Presseinformation ist im Internet abrufbar unter: www.kit.edu

Das Foto steht in druckfähiger Qualität auf www.kit.edu zum Download bereit und kann angefordert werden unter: presse@kit.edu oder +49 721 608-47414. Die Verwendung des Bildes ist ausschließlich in dem oben genannten Zusammenhang gestattet.