

# Die lymphangiogenen Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D

## Teil 2: Die Rolle von VEGF-C und VEGF-D bei Krankheiten des Lymphgefäßsystems

R. Krebs<sup>1</sup>, M. Lackner<sup>2</sup>, M. Jeltsch<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Transplantation Laboratory, Cardiopulmonary Research Group, Haartman Institute, Universität Helsinki, Finnland

<sup>2</sup> Wihuri Research Institute, Institute of Biomedicine and Translational Cancer Biology Program, Biomedicum Helsinki, Universität Helsinki, Finnland

▲ Als Lymphangiogenese werden das Wachstum und die Entwicklung der Lymphgefäße bezeichnet. Angeregt wird die Lymphangiogenese durch die beiden Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D, die den von Endothelzellen exprimierten VEGF-Rezeptor-3 binden und dadurch intrazelluläre Signalkaskaden auslösen (1). Zusätzlich können VEGF-C

und VEGF-D auch den für die Angiogenese hauptverantwortlichen VEGF-Rezeptor-2 und damit das Blutgefäßwachstum aktivieren (2). Lymphangiogenese und Angiogenese spielen sowohl während der Embryonalentwicklung eine wichtige Rolle als auch bei physiologischen und pathologischen Gewebsneubildungen im erwachsenen Organismus, wie zum Beispiel bei der Wundheilung und beim Tumorwachstum (3, 4). Lymphgefäße finden sich in fast jedem Organ des Körpers und sind am Verlauf vieler Krankheiten beteiligt.

Bei erblichen Lymphödemien ist die Abwesenheit oder Fehlentwicklung von Lymphgefäßen die Krankheitsursache und eine Kausaltherapie ohne Anregung des Lymphgefäßwachstums somit schwer vorstellbar. Umgekehrt könnte die Blockierung des von VEGF-C und VEGF-D induzierten Lymphgefäßwachstums der lymphogenen Tumormetastasierung vorbeugen (5-7) oder Entzündungsprozesse bremsen (8). Allerdings gibt es keine eigenständigen, auf Anti-Lymphangiogenese beruhenden Konzepte, und auch für die Lymphangiogenese-Therapie sind klinische Studien erst in der Planungsphase.

Die Abhängigkeit des Tumorwachstums von Sauerstoff- und Nährstoffversorgung führt meist schon in einem frühen Stadium des Tumorwachstums zur Tumorangiogenese (9). Eine Therapie gegen den wichtigsten Angio-

Referat zu: Die lymphangiogenen Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D, Teil 2: Die Rolle von VEGF-C und VEGF-D bei Krankheiten des Lymphgefäßsystems. LymphForsch 2013;17(2):96-104.

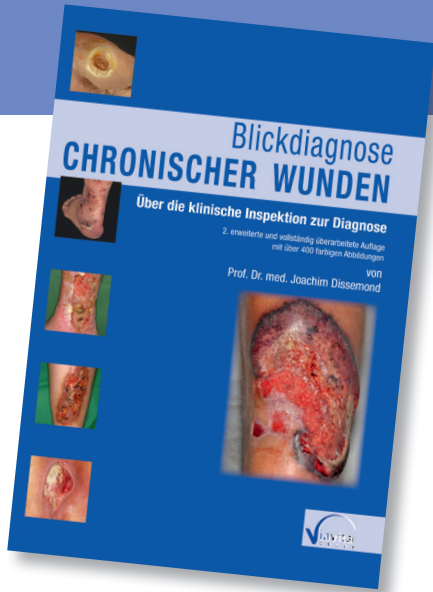
genesefaktor VEGF-A (10) ist bei vielen Tumoren anfangs oft erfolgreich. Früher oder später entwickeln Tumoren jedoch meist „Resistenzen“, zum Beispiel indem sie Angiogenese über VEGF-C oder VEGF-D induzieren (11, 12). Verbesserte Anti-Angiogenese-Konzepte versuchen daher, mit Kombinationstherapien mehrere Angiogenesefaktoren gleich-

zeitig zu blockieren (13). Der sich zurzeit in klinischen Versuchen befindliche, gegen VEGF-C gerichtete Wirkstoff wird deshalb hauptsächlich auf seine Anti-Angiogenese-Wirkung in Kombination mit Bevacizumab (monoklonaler, gegen VEGF-A gerichteter Antikörper, Handelsname: Avastin®) getestet (<http://clinicaltrials.gov>), obwohl Anti-VEGF-C-Wirkstoffe gerade in der Metastase-Vorbeugung durch Lymphangiogenese-Blockierung Erfolg versprechen (14).

Als Gegenteil der Lymphangiogenese-Blockade verspricht die Lymphangiogenese-Therapie in der Behandlung von den bis jetzt kaum kausal therapierbaren primären Lymphödemien Fortschritte (15). Bei Lymphödemien handelt es sich um Flüssigkeitsansammlungen im Zwischenzellraum. Man unterscheidet zwischen primären (erblichen) und sekundären (erworbenen) Lymphödemien. Der Großteil der Lymphödeme ist sekundärer Natur, und in den Industrieländern sind postoperative Lymphödeme, wie sie beispielsweise nach der Entfernung von Tumoren entstehen, die häufigsten (16, 17). Lymphknoten transplantation gilt als bevorzugte Behandlungsmethode gegen postoperative Lymphödeme (18), und um diese Methode weiter zu verbessern, sind klinische Studien mit einer Kombination aus Lymphknoten transplantation und VEGF-C-Therapie geplant (19). Diesbezügliche Fortschritte in der Lymphangioge-

# Neuerscheinung

# Aus der Literatur // Lymphödem



Joachim Dissemond  
286 Seiten  
mit über 400 farbigen Abbildungen  
ISBN 978-3-934371-48-4  
Best.-Nr. 6830048  
34,50 Euro

## jetzt bestellen!

Coupon ausfüllen und einsenden an:

WPV Verlag GmbH  
Belfortstraße 9, 50668 Köln  
Tel. 02 21/98 83 01-00  
Fax 02 21/98 83 01-05  
Schneller gehts per  
E-Mail: info@wpv.de



oder [www.der-niedergelassene-arzt.de](http://www.der-niedergelassene-arzt.de)

## BESTELLCOUPON

**Ja,** hiermit bestelle ich zum Preis von  
€ 34,50 (zzgl. Versandkosten)

\_\_\_ Expl. „Blickdiagnose chron. Wunden“  
Best.-Nr. 6830048

Name, Vorname \_\_\_\_\_

Straße, Nr. \_\_\_\_\_

PLZ Ort \_\_\_\_\_

Mein Zahlungswunsch:

Bequem und bargeldlos

Geldinstitut: \_\_\_\_\_

BLZ: | | | | | | | | | | \_\_\_\_\_

Konto-Nr.: \_\_\_\_\_

Nach Erhalt der Rechnung

Datum, Unterschrift \_\_\_\_\_

Diese Bestellung kann innerhalb von 10 Tagen (Datum des Postvermerks) schriftlich widerrufen werden beim WPV Verlag GmbH, Belfortstraße 9, 50668 Köln.

Datum, Unterschrift \_\_\_\_\_

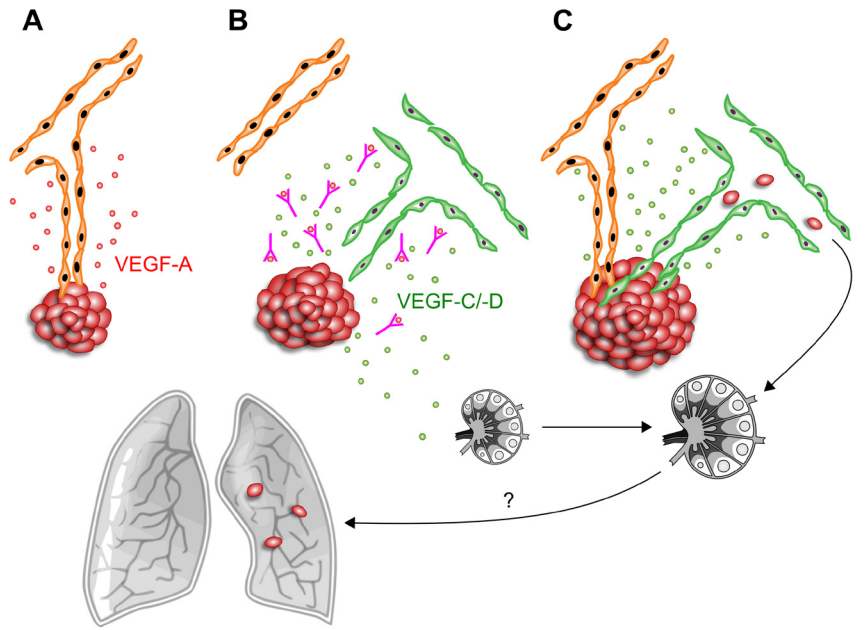


Abb. 1: Szenario für die Rolle von VEGF-C und VEGF-D bei der Tumorangiogenese und Metastasierung.

A: Die Sekretion des primären Angiogenesefaktors VEGF-A initiiert die Vaskularisierung des Tumors.  
B: Die Anti-VEGF-A-Therapie wirkt antiangiogen und verlangsamt oder stoppt das Tumorwachstum. Daraufhin kompensiert der Tumor die Blockade von VEGF-A durch die vermehrte Produktion oder Aktivierung von VEGF-C und/oder VEGF-D.  
C: Tumorangiogenese und Tumorlymphangiogenese und damit ein Fortschreiten der Krankheit werden jetzt durch VEGF-C und/oder VEGF-D angeregt und resultieren in Lymphknotenmetastasierung und eventuellen Fernmetastasen.

nesetherapie könnten auch für die Behandlung von primären Lymphödem von Nutzen sein. Zumindes bei dem auf einer Mutation im FLT4-Gen beruhenden Chy-Mausmodell des erblichen Lymphödems (vergleichbar mit dem hereditären Lymphödem Typ 1A des Menschen) war eine VEGF-C-Gentherapie erfolgreich (20).

Literatur beim Autor.

### Korrespondenzadresse

PD Dr. Michael Jeltsch  
Wihuri Research Institute, Institute of Biomedicine  
and Translational Cancer Biology Program  
Biomedicum Helsinki  
Postfach 63 (Haartmaninkatu 8)  
FIN-00014 Universität Helsinki, Finnland  
E-Mail: michael@jeltsch.org

