

# Cdk5 reguliert die Entwicklung des lymphatischen Gefäßsystems über die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors Foxc2

J. Liebl (Autorin dieses Abstracts)<sup>1</sup>, S. Zhang, M. Moser, Y. Agalarov, C.S. Demir, B. Hager, J.A. Bibb, R.H. Adams, F. Kiefer, N. Miura, T.V. Petrova, A.M. Vollmar, S. Zahler

<sup>1</sup> Ludwig-Maximilians-Universität München, Department Pharmazie - Pharmazeutische Biologie, München

▲ Das Lymphgefäßsystem ist essenziell für den Rücktransport von Gewebeflüssigkeit, der sogenannten Lymphe. Es ermöglicht die Aufnahme von Fetten und Vitaminen und stellt einen wichtigen Teil des Immunsystems dar, indem es als Transportweg für Immunzellen fungiert (1). Pathologisch spielt das Lymphsystem eine wichtige Rolle bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, bei Lymphödemem sowie bei der Metastasierung von Tumoren (2). Lymphödeme entstehen durch Rückstau der Lymphe zum Beispiel aufgrund einer Fehlfunktion der lymphatischen Klappen. Tumoren initiieren die Lymphangiogenese, die Bildung neuer Lymphgefäße, was die Verbreitung von Metastasen über das Lymphsystem zur Folge hat (3).

Referat zu:  
**Cdk5 controls lymphatic vessel development and function by phosphorylation of Foxc2.**  
 Nat Commun 2015;6:7274.

Der Transkriptionsfaktor Foxc2 ist schon seit längerem als zentraler Faktor für die Bildung lymphatischer Klappen bekannt (4). Foxc2-Mutationen lösen das Lymphödem-Distichiasis-Syndrom aus, eine seltene genetisch bedingte Anomalie mit schwerwiegenden Lymphödemem (5, 6). Des Weiteren wird Foxc2 mit Tumor-Metastasierung in Verbindung gebracht (7). Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die transkriptionelle Aktivität von Foxc2 durch dessen Phosphorylierung gesteuert wird (8). Wie aber die Phosphorylierung von Foxc2 reguliert wird, war bisher nicht bekannt.

Einem Team um *Johanna Liebl* von der Ludwig-Maximilians-Universität München aus der Pharmazeutischen

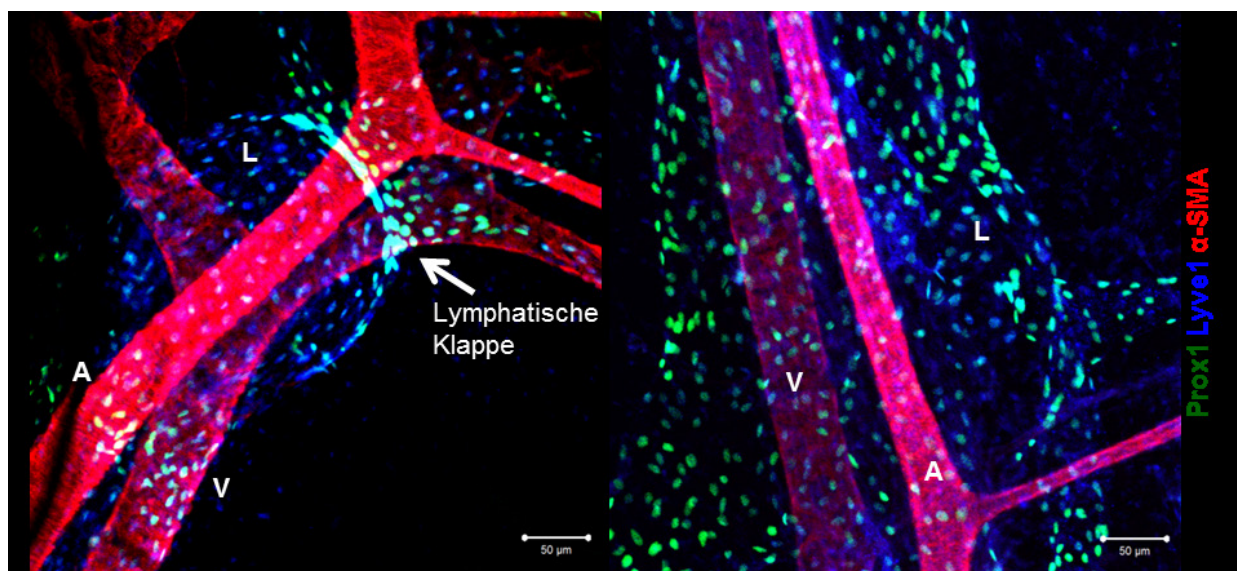


Abb. 1: Mesenterisches Gefäß eines Mausembryo: Arterie und Vene sind rot gefärbt, lymphatische Gefäße sind blau gefärbt. Die grüne Färbung zeigt die lymphatischen Klappen.

Biologie (Prof. Angelika Vollmar) ist es in Kooperation mit Wissenschaftlern um *Tatiana Petrova* von der Universität Lausanne gelungen, hier ein entscheidendes Detail hinzuzufügen: die cyclinabhängige Kinase Cdk5. Im Gegensatz zur sehr fundiert untersuchten Funktion von Cdk5 im zentralen Nervensystem – Cdk5 ist für die ZNS-Entwicklung und Funktionen wie synaptische Prozesse und Neurotransmitter-Übertragung essenziell und assoziiert mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson (9) – war die Funktion von Cdk5 im Gefäßsystem bisher nicht untersucht worden.

Anhand von endothelspezifischen Cdk5-Knockout-Mausmodellen sowie zellbasierten Systemen konnten die Wissenschaftler in ihrer Arbeit im Wissenschaftsjournal *Nature Communications* nun zeigen, dass Cdk5 für die Bildung von Lymphgefäßen essenziell ist (10). Ein genetischer Knockout von Cdk5 im Mausendothel, der innersten Zellschicht in Blut- und Lymphgefäßen führt zu starken Lymphödemem und letztlich zum Tod schon während der Embryonalentwicklung. Dies konnten die Wissenschaftler zurückführen auf schwere Defekte in der Ausreifung der neugebildeten Lymphgefäße und der Entwicklung der lymphatischen Klappen. Cdk5-Knockout-Mäuse zeigen einen „Nicht-Separierungs-Phänotyp“: Die primären Lymphgefäße, die sogenannten Lymphsäcke, werden durch fehlende Klappenbildung nicht vom Blutgefäßsystem abgetrennt, wodurch sich Blut in den Lymphgefäßen ansammelt und Lymphödeme entstehen. Als zugrundeliegenden Wirkmechanismus konnte *Johanna Liebl*, die Erstantorin der Studie, Cdk5 als fehlendes Glied in der Regulation von *Foxc2* identifizieren. Cdk5 phosphoryliert *Foxc2* was für dessen Aktivität als Transkriptionsfaktor und somit für die Expression *Foxc2*-abhängiger Gene essenziell ist.

Die Ergebnisse der Wissenschaftler liefern somit neue Einblicke in die Regulation der Lymphgefäßentstehung. Da es sich bei Cdk5 um ein gutes Target für die Entwicklung neuer Arzneistoffe handelt, könnte die Arbeit zudem neue Ansatzpunkte zur Therapie lymphgefäßsystemassoziierter Erkrankungen wie Lymphödeme und Tumormetastasierung liefern.

## Literatur

1. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis. Molecular mechanisms and future promise. *Cell*. 2010;140:460-476.
2. Schulte-Merker S, Sabine A, Petrova TV. Lymphatic vascular morphogenesis in development, physiology, and disease. *J Cell Biol*. 2011;193:607-618.
3. Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. *Nat Med*. 2011;17:1371-1380.
4. Petrova TV, Karpanen T, Norrmén C et al. Defective valves and abnormal mural cell recruitment underlie lymphatic vascular failure in lymphedema distichiasis. *Nat Med*. 2004;10:974-981.
5. Fang J, Dagenais SL, Erickson RP et al. Mutations in *FOXC2* (*MFH-1*), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. *Am J Hum Genet*. 2000;67:1382-1388.
6. Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC et al. Truncating mutations in *FOXC2* cause multiple lymphedema syndromes. *Hum Mol Genet*. 2001;10:1185-1189.
7. Mani SA, Yang J, Brooks M et al. Mesenchyme Forkhead 1 (*FOXC2*) plays a key role in metastasis and is associated with aggressive basal-like breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:10069-74.
8. Ivanov KI, Agalarov Y, Valmu L et al. Phosphorylation regulates *FOXC2*-mediated transcription in lymphatic endothelial cells. *Mol Cell Biol*. 2013 Oct;33(19):3749-61.
9. Dhavan R, Tsai LH. A decade of CDK5. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:749-759.
10. Liebl J, Zhang S, Moser M et al. Cdk5 controls lymphatic vessel development and function by phosphorylation of *Foxc2*. *Nat Commun*. 2015;6:7274.

## Korrespondenzadresse

Dr. Johanna Liebl  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Department Pharmazie –  
Pharmazeutische Biologie  
Butenandtstr 5-13  
81377 München  
E-Mail: johanna.liebl@cup.uni-muenchen.de

