

Tumorassoziierte Von-Willebrand-Faktor-Freisetzung vermittelt Thrombozytenaggregation und Thrombose beim malignen Melanom

A.T. Bauer¹, K. Nowak², I. Karampinis², S.W. Schneider¹

¹ Abteilung für Experimentelle Dermatologie, Medizinische Fakultät Mannheim, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Heidelberg

² Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim, Universität Heidelberg

▲ Einleitung

Tumorpatienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an Thromboembolien zu erkranken. Neben den Beschwerden und Gefahren einer Thrombose scheint die gesteigerte Gerinnungsaktivität auch eine beschleunigte Metastasierung zu induzieren und verschlechtert somit die Prognose betroffener Patienten. Hieraus kann postuliert werden, dass ein Tumor das Gerinnungssystem aktiviert und somit Morbidität, Tumorprogression und Mortalität fördert. Um den Zusammenhang zwischen einem Tumor, dessen Metastasierung und Gerinnung zu verstehen, haben wir in früheren Arbeiten die Kommunikation einer zirkulierenden Tumorzelle mit der Gefäßwand untersucht. Die tumorzellvermittelte Aktivierung von Endothelzellen führt zur Freisetzung des koagulatorischen Proteins Von-Willebrand-Faktor (VWF), welcher Blutplättchen bindet und so ein thrombophiles Mikromilieu am Endothel erzeugt (1).

Ziele und Methoden

Ziel der aktuellen Studie war es, die molekularen Mechanismen von Metastasierung, Gerinnung und Thrombosen

Referat zu:
Von Willebrand factor fibers promote cancer-associated platelet aggregation in malignant melanoma of mice and humans.
Blood 2015;125(20):3153-3163.

zu entschlüsseln. Es wurden verschiedene Tiermodelle und Proben von Melanompatienten herangezogen, um die Relevanz des VWF bei der Thrombosierung von Tumorgefäßen zu analysieren. Ferner wurden In-vitro-Systeme verwendet, um die zugrundeliegende Signaltransduktion zu studieren. Letztlich wurde das

niedermolekulare Heparin (NMH) Tinzaparin (innohep®, Leo Pharma) hinsichtlich therapeutischer Effekte auf Mikrothrombosierung und Tumorprogression am Mausmodell evaluiert.

Ergebnisse

Es wurde ein transgenes Mausmodell mit spontaner Melanomentstehung herangezogen. Mittels Ex-vivo-Analysen durch Implementierung hochauflösender Fluoreszenzmikroskopie konnten VWF-Fäden mit adhärenen Thrombozyten und Gefäßthrombosierung in mikrovaskulären Tumorgefäßen identifiziert werden. Auch im Tumorgewebe von Melanompatienten lag die relative Zahl von Mikrothromben in Tumorgefäßen bei etwa 30 % und somit signifikant höher als in Kontrollgefäßen.

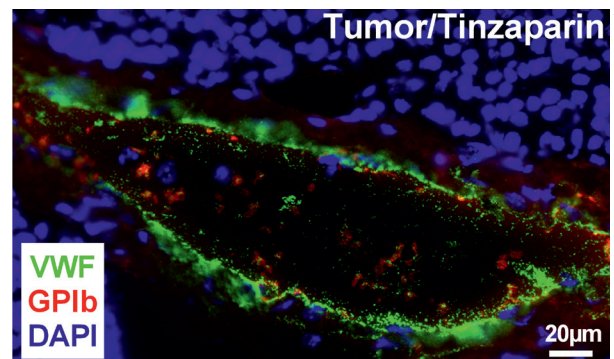
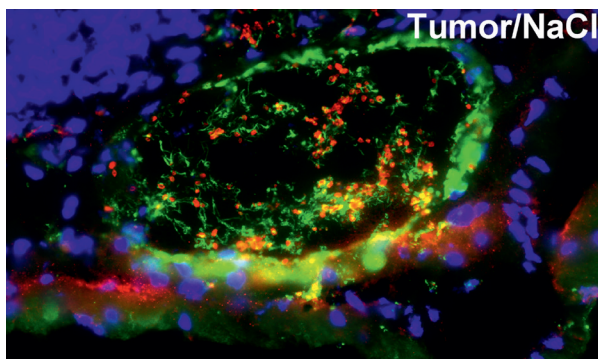


Abb. 1: Behandlung mit Tinzaparin (Kontrolle mit NaCl) reduziert VWF-vermittelte Thrombozytenaggregation.

Aktivitätsmessungen des Enzyms ADAMTS13 (degradiert und inaktiviert VWF) zeigten keine Veränderungen im Patientenblut, wohl aber eine deutliche Reduktion im Tumorgewebe. Verschiedene Modelle identifizierten vom Tumor freigesetztes VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor-A) als ein Hauptmediator der Endothelaktivierung und Thrombosierung. Eine Antikoagulation mit dem NMH Tinzaparin führte im Mausmodell zu einer reduzierten VWF-Fadenbildung, Mikrothrombosierung, Tumorprogression und somit zu einer verbesserten Überlebensrate (Abb. 1).

Schlussfolgerung

Zusammenfassend liefern die Daten ein Modell der tumorassoziierten Thrombophilie und dessen Auswirkungen auf die Tumorprogression. Aufgrund der pleiotropen Wirkung von NMH eignen sie sich nicht nur zur Thrombolyse von Tumorpatienten, sondern liefern eine potenzielle Therapieoption mit antimetastatischen Eigenschaften. Im Gegensatz zu Vitamin-K-Antagonisten hemmen bestimmte Heparine VEGF-A, die Freisetzung von VWF und folglich Mikrothrombosierungen. Damit

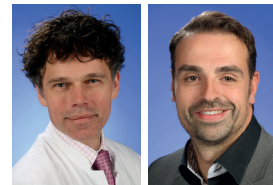
wird es Tumorzellen erschwert, an das Gefäßendothel zu binden und Metastasen auszubilden.

Literatur

1. Desch A, Strozzyk EA, Bauer AT et al. Highly invasive melanoma cells activate the vascular endothelium via an MMP-2/integrin α v β 5-induced secretion of VEGF-A. *Am J Pathol.* 2012;181:693-705.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Stefan
W. Schneider
Sektion Experimentelle
Dermatologie
Klinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie
Universitätsklinikum Mannheim
der Ruprecht-Karls-
Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim, Deutschland
E-Mail: stefan.schneider@medma.uni-heidelberg.de



S. Schneider

A. Bauer