

Angiogenese und Antiangiogenese: die zwei Gesichter der Gefässneubildung

Uyen Huynh-Do

Klinik und Poliklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital Bern



Quintessenz

- Die Angiogenese, die Entwicklung neuer Gefässe aus bestehenden Blutgefässen durch Proliferation und Verzweigung, spielt beim Wachstum und bei der Metastasierung maligner Tumoren eine wichtige Rolle.
- Die Identifizierung lymphatischer Wachstumsfaktoren sowie spezifischer Marker für Lymphgefässe hat es ermöglicht, die aktive Beteiligung des Lymphgefässsystems bei der Metastasenbildung nachzuweisen.
- Die Hemmung der Angiogenese ist ein vielversprechender Ansatz für die Tumorthherapie.
- Die bislang durchgeführten klinischen Studien weisen darauf hin, dass die Kombination eines antiangiogenetischen Mittels mit etablierten Therapieverfahren wie der Chemo- oder Radiotherapie effektiv sein kann. Dabei werden Biomarker, die entsprechend zum Wirkmechanismus die Effektivität der eingesetzten Therapiesubstanz belegen, von entscheidender Bedeutung sein.
- Bei der therapeutischen Neoangiogenese wird versucht, durch eine Stimulation physiologischer Neovaskularisationsprozesse eine adäquate Blutversorgung chronischer und akuter Gewebeischämien zu erreichen.
- In klinischen Phase-I-Studien konnte die Sicherheit der Verabreichung rekombinanter Gefässwachstumsfaktoren und gentherapeutischer Strategien nachgewiesen werden. Ergebnisse aus plazebokontrollierten doppelblinden Multizenterstudien zur Beurteilung der Wirksamkeit und möglicher Langzeitnebenwirkungen müssen aber abgewartet werden.

Summary

Angiogenesis and anti-angiogenesis: the two faces of neoangiogenesis

- *Angiogenesis, the development of new blood vessels from existing vessels by proliferation and ramification, plays an important role in the growth and metastasis of malignant tumours.*
- *Identification of lymphatic growth factors and of specific markers for lymphatic vessels has shown the active involvement of the lymphatic system in metastasis formation.*
- *Inhibition of angiogenesis opens up a promising approach in tumour therapy.*
- *Clinical studies to date show that the combination of an anti-angiogenetic agent with established therapeutic methods such as chemo- or radiotherapy may be effective. In this context, biomarkers demonstrating the effectiveness of the therapeutic substance employed according to the mechanism of activity, will be of decisive importance.*
- *Therapeutic neoangiogenesis attempts, by stimulating physiological revascularisation processes, to achieve an adequate blood supply in chronic and acute tissue ischaemia.*
- *Phase I clinical studies have demonstrated the safety of administering recombinant vascular growth factors and gene therapy strategies. The results of placebo-controlled double-blind multicentre studies evaluating effectiveness and possible long-term side effects are, however, still awaited.*

Einleitung

Im Jahr 1989 wurde ein zwölfjähriges Mädchen in ein nordamerikanisches Krankenhaus eingeliefert. Es drohte zu ersticken, weil ein gutartiger Blutgefässstumor seine Lunge befallen hatte. Als letzte Hoffnung verabreichten die Ärzte dem Kind Interferon alpha, da aus der Literatur bekannt war, dass diese Substanz die Gefässneubildung zumindest bei Tieren zu hemmen vermag. Tatsächlich verbesserte sich der Zustand der Patientin innerhalb kurzer Zeit, und der Tumor verkleinerte sich zusehends. Das war der Beginn einer vollständig neuen Form der Tumorthherapie: der sogenannten Antiangiogenese. Der amerikanische Krebsforscher Judah Folkman entwickelte schon in den siebziger Jahren die Modellvorstellung, dass man durch eine Blockade der Angiogenese, also sozusagen durch ein «Aushungern» des Tumors, auch das Krebswachstum hemmen könnte [1].

Das Blutgefässsystem ist das erste Organsystem, das sich während der Embryonalentwicklung ausbildet. Zunächst findet die embryonale Vasculogenese statt, während der die endothelialen Stammzellen sich zu Endothelzellen ausdifferenzieren und sich zu einem Gefässlabyrinth aneinanderlagern. Dementsprechend bezeichnet der Begriff «Angiogenese» die Bildung weiterer neuer Kapillaren aus bereits existierenden Gefässen – ein in mehreren Schritten ablaufender komplizierter Prozess. Über die Aktivierung von Endothelzellen kommt es zur Erhöhung der Permeabilität der Blutkapillaren und damit zum Austreten von Plasmaeiweissen, die zum Aufbau einer extrazellulären Matrix beitragen, in welche neue Gefässe einwachsen können. Nach der Destabilisierung des Gefässes aufgrund der Aufhebung der Kontakte zwischen den Endothelzellen und den sie umgebenden glatten Gefässmuskulzellen (Perizyten) sowie der Auflösung der vaskulären Basalmembran durch proteolytische Enzyme migrieren die Endothelzellen in Richtung eines angiogenen Reizes und beginnen unter der Einwirkung von Mitogenen zu proliferieren. Als letzter Schritt erfolgt die Bildung eines neuen funktionsfähigen Blutgefässes, das durch die Integration von Perizyten letztlich stabilisiert wird. Im vollständig entwickelten Organismus wird mit Ausnahme des Haarzyklus, der Wundheilung sowie in den Geweben des weiblichen Reproduk-

tionsystems («physiologische Neovaskularisation») unter normalen Bedingungen keine Angiogenese beobachtet. Die Endothelzellen befinden sich in einem Monate bis Jahre dauernden Ruhezustand, und die Teilungsrate der vaskulären Epithelien ist tief. Dieses Phänomen der Stabilität des Gefässsystems beruht auf einem ausgegogenen Verhältnis von Angiogenesestimulatoren und -inhibitoren (Abb. 1 [6]).

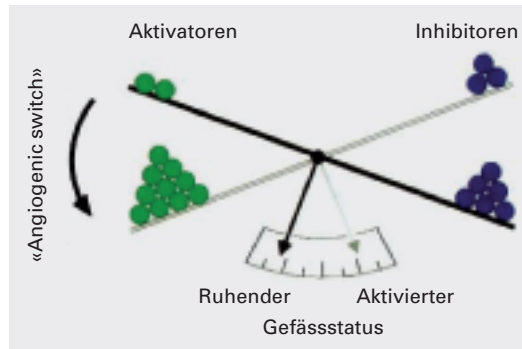


Abbildung 1

Zusammenspiel zwischen Aktivatoren und Inhibitoren der Angiogenese.

Der Übergang vom ruhenden zum aktivierten Gefässstatus (Angiogeneseinduktion, «angiogenic switch») wird durch Veränderungen des relativen Gleichgewichts zwischen Aktivatoren und Inhibitoren ausgelöst. Der ruhende Gefässstatus in Geweben wird durch ein Übergewicht der antiangiogenen gegenüber den proangiogenen Faktoren aufrechterhalten. Durch eine Abnahme der Inhibitoren und/oder durch einen Anstieg der Aktivatoren kommt es zur Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten der Aktivatoren und damit zur Induktion der Gefässneubildung.

Tumorangiogenese

Das Wachstum von Tumoren und der Prozess der Metastasierung hängen von der Neubildung von Blutgefässen ab. Ab einer kritischen Grösse von 3 mm Durchmesser benötigt ein Tumor einige Blutgefässe, die Nährstoffe und Sauerstoff heranzubringen sowie Stoffwechselprodukte abtransportieren, um ihn mit Wachstumsfaktoren zu versorgen (sog. vaskuläre Phase). Ausgelöst durch Sauerstoffmangel produziert der Tumor Angiogenesefaktoren, welche die Endothelzellen anlocken. Die Tumorangiogenese ist ein multifaktoriell gesteuerter Prozess, an dem neben Angiogenesefaktoren auch extrazelluläre Matrixproteine und Zelladhäsionsmoleküle beteiligt sind. Diese «pathologische Neovaskularisation» verläuft in mehreren Schritten, die über ein komplexes Wechselspiel von stimulierenden und inhibierenden Faktoren reguliert werden. Die Entwicklung des angiogenen Phänotyps von Tumoren wird letztendlich dann induziert, wenn die proangiogenen die antiangiogenen Faktoren überwiegen (Abb. 1).

Mit der Gefässneubildung ist auch der hämatogenen Streuung der Tumorzellen der Weg ge-

ebnet, welche über feine Kapillaren den Primärtumor verlassen und sich andernorts als Mikrometastasen ansiedeln. In diesem Zustand können die metastasierten Zellansammlungen gelegentlich über Jahre verharren («tumor dormancy»), bis es zur Ausbildung von Kapillaren und damit zu einer klinisch relevanten Tumorprogression (Makrometastasen) kommt. Es wird vermutet, dass dies eine der Ursachen für das Auftreten klinischer Fernmetastasen Monate oder Jahre nach der Operation eines Primärtumors ist.

Die Aktivierung, Proliferation und Migration von Endothelzellen wird durch eine Reihe von Mediatoren vermittelt (Übersicht bei Bicknell et al. [2]; Tab. 1 [6]). Dazu gehört auch der für Endothelzellen spezifische Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), der sowohl unter physiologischen (z.B. Steuerung des Haarfollikelwachstums) als auch unter pathologischen Bedingungen der wohl bedeutendste Angiogeneseregulator ist. In vielen Tumoren konnte eine Überexpression von VEGF nachgewiesen werden [3].

Auch die Angiopoietine, von denen Ang-1 und Ang-2 die wichtigsten sind, spielen eine zentrale Rolle bei der Angiogenese. Ihre spezifischen Rezeptoren werden als Tie-1 (tyrosine kinase with immunoglobulin – and EGF like domains) und Tie-2 bezeichnet. Alle bisher bekannten Angiopoietine binden am Tie-2-Rezeptor. Liganden für den Tie-1-Rezeptor sind bislang unbekannt. Im Unterschied zum VEGF sind Angiopoietine eher an der Gefässumbildung und -reifung beteiligt und spielen daher eine wichtige Rolle bei der Regulation der Gefässstabilität. Ang-1 vermittelt als Agonist über den Tie-2-Rezeptor die Stabilisierung der Endothelperizytenkontakte und die Integrität von Gefässen, während Ang-2 als kompetitiver Antagonist zur Destabilisierung der Gefässe beiträgt, was in Gegenwart proangiogener Signale zur Gefässneubildung und in Abwesenheit derselben zur Gefässregression führt.

Eine weitere wichtige Familie angiogenetischer Faktoren stellen die Eph-Rezeptoren und ihre Liganden (Ephrine) dar. Diese Moleküle nehmen eine Sonderstellung unter den Angiogenesefak-


Tabelle 1. Faktoren mit angiogenetischer Aktivität.

Angiopoietin-1 und Angiopoietin-2 (Ang-1 und Ang-2)
Acidic und Basic fibroblast growth factor (aFGF und bFGF)
Epidermal growth factor (EGF)
Ephrin A und Ephrin B
Placental growth factor (PIGF)
Platelet derived growth factor (PDGF)
Transforming growth factor- α (TGF- α)
Tumor necrosis factor- α (TNF- α)
Vascular endothelial growth factor (VEGF = VEGF-A), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E

toren ein, da sie per se keine proliferative Wirkung auf die Endothelzellen haben. Hingegen übernehmen sie die Steuerungsfunktion bei der Migration der Endothelzellen auf dem Weg zum richtigen Ziel, was für die Bildung korrekt funktionierender Gefässnetzwerke unerlässlich ist. Eine ganze Reihe von Eph-Rezeptoren weist bei verschiedenen Tumoren eine verstärkte Gewebeexpression auf, und erste experimentelle In-vivo-Studien zeigten, dass die Hemmung dieser Rezeptoren durch blockierende Antikörper oder rekombinante antagonistische Proteine ein weiteres Tumorwachstum verhindern kann [4].

Lymphangiogenese und Tumorprogression

Das Lymphgefässsystem spielt neben dem Blutgefässsystem eine wichtige Rolle bei der Regulation des Flüssigkeitsgleichgewichts im Gewebe. Es besteht aus einem dichten Netzwerk blind endender Kapillaren, die sich zu immer

grösser werdenden Lymphgefässen vereinigen. Diese Lymphgefässe drainieren in den Ductus thoracicus und den Ductus lymphaticus dexter oder münden auf anderen Wegen in das Venensystem. Über die Lymphgefässe verläuft die Progression und Metastasierung von Tumoren. Im Gegensatz zur Angiogenese sind die Mechanismen zur Entwicklung und Funktion von Lymphgefässen bislang weitestgehend unklar. Erst durch die Charakterisierung spezifischer Wachstumsfaktoren und Marker für Lymphgefässe wurden wesentliche Fortschritte bei der Untersuchung der physiologischen und pathologischen Neubildung von Lymphgefässen erzielt (Übersicht bei Tammela et al. [5]; Abb. 2 .

Die Ausbreitung maligner Tumorzellen über das Lymphsystem ist klinisch von grosser Bedeutung. Der Lymphknotenstatus beeinflusst das Tumorstadium und bildet oftmals die Grundlage für onkologische Therapieentscheidungen. Neben dem primär hämatogenen Metastasierungsweg trägt wahrscheinlich auch das lymphatische Gefässsystem zur Ausbreitung von Tumorzellen und zur Bildung von Fernmetastasen (sekundär hämatogen) bei. Einer der ersten molekularen Marker, dessen Expression auf lymphatischen Endothelzellen identifiziert wurde, war VEGFR-3 (vascular endothelial growth factor receptor-3). Weitere Untersuchungen ergaben allerdings, dass VEGFR-3 im adulten Gewebe unter bestimmten pathologischen Bedingungen auch von einigen Blutgefässen exprimiert wird und er damit als Marker nicht exakt genug zwischen Blut- und Lymphgefässen unterscheiden kann. Podoplanin ist ein Oberflächen-glykoprotein, das ausser in lymphatischen Endothelzellen auch in glomerulären Podozyten der Niere, in Osteoblasten und in Lungenalveolarzellen vom Typ I exprimiert wird. Der lymphendotheliale Hyaluronsäurerezeptor-1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1 oder LYVE-1) ist auf der luminalen und abluminalen Oberfläche lymphatischer Gefässe lokalisiert und an der Aufnahme von Hyaluronsäuren durch lymphatische Endothelzellen beteiligt. Vor kurzem wurde gezeigt, dass auch die Faktoren Ang-2 und EphrinB2 eine wichtige Rolle zukommt, da Ang-2 bzw. EphrinB2 (knock-out) bei Mäusen schwere Störungen der lymphatischen Funktionen auslösten.

Bislang war es umstritten, ob maligne Tumoren analog zur Angiogenese eine Lymphangiogenese induzieren können und ob diese Aktivierung des Lymphgefässsystems die Progression und Metastasierung von Tumoren zu beeinflussen vermag. Klinisch-pathologische Studien erbrachten erste Hinweise auf eine Beteiligung der Lymphangiogenese bei der Tumorprogression, indem sie bei vielen menschlichen Tumoren eine direkte Korrelation zwischen der Expression der lymphangiogenen Faktoren VEGF-C/VEGF-D und der metastatischen Tumorausbreitung auf-

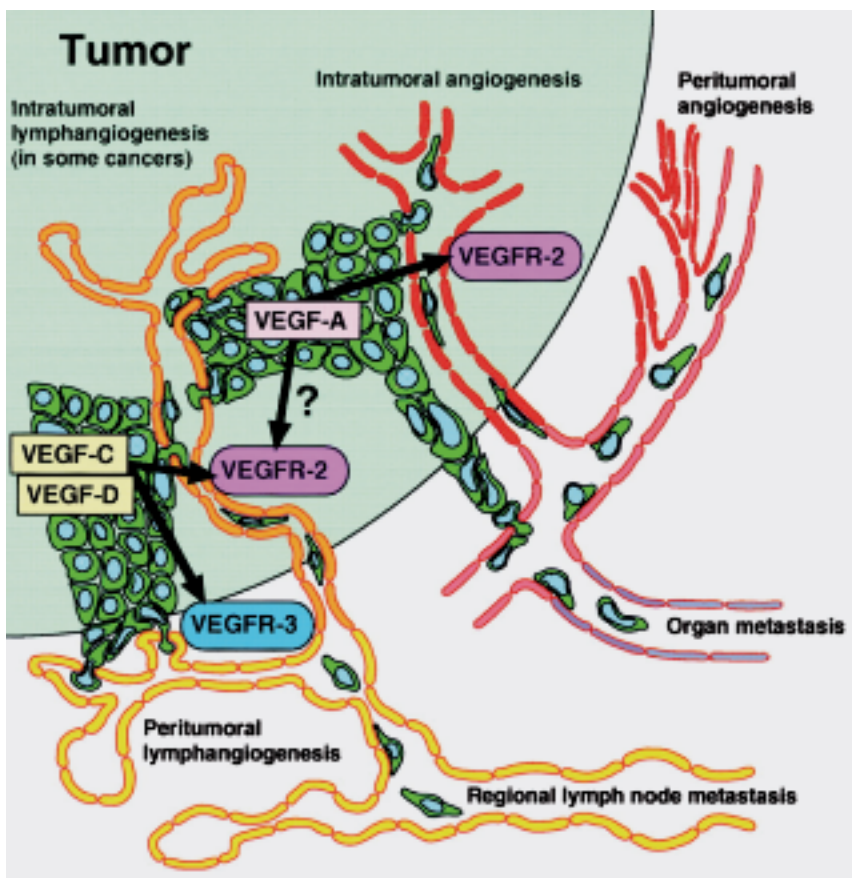



Abbildung 2

Tumorangiogenese und Lymphangiogenese (nach Detmar et al. [6]; Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Rockefeller University Press, New York).

VEGF-A (= VEGF, vascular endothelial growth factor) und der Rezeptor VEGFR-2 sind bei der Tumorangiogenese beteiligt. Die intratumorale Lymphangiogenese hingegen wird durch die Interaktion zwischen VEGF-C, VEGF-D und dem Rezeptor VEGFR-3 gesteuert. Die heute geprüften bzw. eingesetzten Therapien richten sich gegen den VEGFR-2 (Valatanib, Sorafenib, Sunitinib) bzw. gegen VEGF-A (Bevacizumab, VEGF-Trap).

zeigen konnten. In einem Mausmodell zeigte sich, dass aus einer Überexpression von VEGF-C in lymphatischen Gefässen eine gesteigerte Infiltration proliferierender lymphatischer Gefässe und schliesslich ein Mammakarzinom resultierten. Diese Tumorlymphangiogenese führte auch zu einer erhöhten Metastasierung von Tumorzellen in die regionalen Lymphknoten, und das Ausmass der Lungenmetastasierung korrelierte mit dem Ausmass der Lymphangiogenese des Primärtumors. Die prometastatische Bedeutung der durch VEGF-C/VEGF-D induzierten Tumorlymphangiogenese konnte zudem auch in anderen Tiermodellen gezeigt werden.

Endogene Hemmstoffe der Angiogenese

Neben den erwähnten Aktivatoren der Angiogenese und der Lymphangiogenese sind auch natürlich vorkommende Angiogeneseinhibitoren (Tab. 2 ) bekannt. Dabei handelt es sich überwiegend um Spaltprodukte grösserer Proteine, die selbst keine antiangiogenetische Wirkung besitzen. Viele dieser Proteine sind Komponenten der extrazellulären Matrix (Kollagen XVIII, Thrombospondin) oder gehören zum Gerinnungssystem (Plasminogen, Antithrombin III). Zum Teil werden die endogenen Inhibitoren durch die Wirkung von Proteasen aus den Vorläuferproteinen freigesetzt.

Einer der zuerst entdeckten solchen Stoffe ist das Angiostatin, das aus dem Urin von Mäusen isoliert wurde, die einen Tumor entwickelt hatten. Nur der Primärtumor produzierte dieses Eiweiss. Denn fünf Tage, nachdem die Wissenschaftler diesen entfernt hatten, war auch das Angiostatin weder im Blut noch im Urin der Maus nachweisbar. Dies könnte erklären, warum in manchen Fällen weit entfernt liegende Metastasen in Anwesenheit des Primärtumors ruhen, aber zu wachsen beginnen, sobald dieser aber entfernt wird.

Inhibitoren der Angiogenese in der Krebstherapie


Im Jahr 2004 wurde Bevacizumab (Avastin®), ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF, als weltweit erstes antiangiogenetisches Mittel für die Krebstherapie zugelassen. Die amerikanische FDA (Federal Drug Administration) erlaubte dessen Einsatz in Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom. Diese Zulassung stützte sich auf eine klinische Studie, die gezeigt hatte, dass Patienten unter einer Kombinationstherapie mit Avastin® im Vergleich zu Patienten unter alleiniger Chemotherapie eine höhere Ansprechrate (44,8 vs. 34,8%), ein besseres progressionsfreies Überleben (10,6 vs. 6,2 Monate) und eine höhere durchschnittliche Überlebenszeit (20,3 vs. 15,6 Monate) aufwiesen. Die Hauptnebenwirkungen waren: Hypertonie (möglicherweise durch eine gleichzeitige Hemmung des Stickstoffoxids NO), Blutungen und arterielle Thromboembolien.

Viele Versuche sind jedoch enttäuschend verlaufen, so zum Beispiel eine Untersuchung der Substanz SU5416, die gegen metastasierende Kolonkarzinome eingesetzt werden sollte: Eine Phase-III-Studie mit diesem VEGF-Inhibitor wurde mangels therapeutischer Effekte abgebrochen. Auch eine Vielzahl von Phase-III-Studien mit Inhibitoren von Matrixmetalloproteinasen mussten wegen fehlender therapeutischer Vorteile und zahlreicher Nebenwirkungen (hauptsächlich wegen muskuloskelettaler Beschwerden) beendet werden. Nach diesen Erfahrungen sucht die Wissenschaft nun nach neuen Strategien:

- Kombinationstherapie: Die bisher gesammelten Erfahrungen deuten darauf hin, dass antiangiogenetische Mittel am sinnvollsten im Rahmen einer Kombinationstherapie einzusetzen sind. Es wird nun versucht, diese Mittel mit anderen Chemotherapeutika, mit einer Radiotherapie oder mit Tyrosinkinaseinhibitoren zu kombinieren.
- Metronomische Chemotherapie: Die meisten Chemotherapeutika greifen Krebszellen direkt an. Vor kurzem wurde jedoch entdeckt, dass sie unter bestimmten Bedingungen auch antiangiogenetisch wirken können. Werden gewisse Chemotherapeutika niedrigdosierte, dafür über längere Zeiten verabreicht (im Gegensatz zum üblichen Dosierungsschema: hochdosierte über kurze Zeit), scheinen sie effektiv zu wirken, ohne jedoch wesentliche Nebenwirkungen aufzuweisen. Dieses Vorgehen wird als *metronomische Chemotherapie* bezeichnet. Es gibt Hinweise darauf, dass die Angiogenese somit gehemmt werden kann. Zurzeit wird eine Reihe von klinischen Studien durchgeführt, welche die Wirkung einer metronomischen Chemotherapie entweder allein oder in Kombination mit anderen antiangiogenetischen Mitteln testen sollen [7].

Tabelle 2. Beispiele für endogene Inhibitoren der Angiogenese.

Inhibitoren	Eigenschaften
<i>A Proteolytische Fragmente</i>	
Angiostatin	38-kD-Fragment des Plasminogens
Endostatin	20-kD-Fragment des C-Term-Fragments des Typ-XVIII-Kollagens
<i>B Thrombospondine</i>	
TSP-1	450 kD homotrimeres Matrixglykoprotein
TSP-2	450 kD homotrimeres Matrixglykoprotein
<i>C Interferone</i>	
IFN- α	10–20-kD-Glykoprotein aus Lymphozyten und Makrophagen
IFN- β	23-kD-Glykoprotein aus Fibroblasten und Epithelzellen
IFN- γ	20–25-kD-Glykoprotein aus T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen

Tabelle 3  gibt eine Übersicht über laufende Studien mit Angiogeneseinhibitoren. Ausführliche Informationen und Links zur Antiangiogenese, auch zu den laufenden Studien, stellt das National Cancer Institute der USA auf ihrer Homepage bereit (www.cancer.org/docroot/ETO/eto_1_3_Antiangiogenesis_Therapy.asp). In der Schweiz ist Avastin® als Bestandteil einer Kombinationstherapie bei metastasierenden Kolo- rektalkarzinomen zugelassen: Die Patienten erhalten alle zwei Wochen eine intravenöse Infusion, wobei eine Dosis ungefähr 2300 Franken kostet.

Therapeutische Neoangiogenese

Während die Krebsforschung sich intensiv um die Verhinderung einer Gefässentstehung bemüht, werden im Gegensatz dazu insbesondere bei angiologisch-kardiologischen Krankheitsbildern Anstrengungen unternommen, durch eine Stimulation der physiologischen Neovaskularisationsprozesse eine adäquate Blutversorgung chronischer und akuter Gewebeischämien zu erreichen.

In-vitro-Untersuchungen und experimentelle In-vivo-Analysen konnten die Effizienz der vermehrten Kollateralenbildung und der funktionellen Durchblutungsverbesserung bei der experimentellen Beinischämie sowohl für rekombinante Gefässwachstumsfaktoren als auch für gentherapeutische Strategien nachweisen. Die Vorteile gentherapeutischer Strategien liegen in der Minimierung systemischer Nebenwirkungen sowie in der langsamen und kontinuierlichen Freisetzung des codierten Faktors, was einen länger anhaltenden angiogenen Effekt ermöglicht. In überwiegend unkontrollierten klinischen Phase-I- und Phase-IIa-Studien wurden die Durchführbarkeit und Sicherheit der Gefässbehandlungen mit Wachstumsfaktoren gezeigt [8]. Ergebnisse plazebokontrollierter und dop-

pelblinder Studien müssen jedoch zur sicheren Beurteilung des therapeutischen Potentials abgewartet werden.

Auch im Bereich der koronaren Herzkrankheit (KHK) wurden erste klinischen Studien durchgeführt, welche die therapeutische Neoangiogenese angewandt haben. Die erste klinische Studie bei Patienten mit einer KHK setzte FGF-1 (fibroblast growth factor-1) als zusätzliche Massnahme bei Bypasschirurgie ein. Es wurde eine um das Dreifache erhöhte kapilläre Dichte im Bereich der intramyokardialen Applikation des Wachstumsfaktors nachgewiesen. Leider zeigten rekombinante, angiogene Faktoren keine signifikanten Vorteile bei grösseren Phase-III-Studien. Hinsichtlich gentherapeutischer Strategien, vorwiegend mit Plasmiden, welche VEGF exprimieren, müssen die Resultate laufender Phase-II-Studien abgewartet werden [8].

Den obenerwähnten Monotherapien lag ursprünglich das Konzept zugrunde, der eingesetzte Wachstumsfaktor sei in der Lage, die ganze angiogenetische Kaskade der Bildung eines funktionellen vaskulären Netzwerkes zu koordinieren. Aufgrund der nachfolgenden, ernüchternden Erfahrungen sind die Wissenschaftler nun auf der Suche nach einem Gen, das als «Meisterdirigent» die multiplen Komponenten dieser Kaskade zu steuern vermag. Der Transkriptionsfaktor HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) könnte wohl dieses «Mastergen» sein. Wie sein Name besagt, wird er durch eine Gewebehypoxie induziert und reguliert die Transkription vieler angiogenetischer Moleküle, unter anderem von VEGF und der Eph-Rezeptoren [9, 10]. Der gentherapeutische Einsatz von HIF-1 α /VP-16 konnte in verschiedenen Modellen der Gewebeischämie bei Kaninchen und Ratten sowohl die Kapillarbildung als auch den regionalen Blutfluss signifikant verbessern. HIF-1 α wird durch eine HIF-Prolylhydroxylase abgebaut. Die pharmakologische Inhibition dieses Enzyms kann durch eine Stabilisierung von HIF-1 α eine Zunahme der lokalen VEGF-Konzentration sowie eine vermehrte Kapillarneubildung bewirken. Dieses therapeutische Prinzip wurde in verschiedenen Modellen erfolgreich eingesetzt. Nach einer Femoralarterienligatur bei einer Maus bewirkte die Gabe von DMOG (dimethylloxalglycine) eine deutliche Erhöhung von VEGF, VEGF-R und der Kapillardichte im Bereich der ischämischen Skelettmuskulatur. DMOG vermochte auch beim Kaninchen die myokardiale Schädigung durch eine Ischämie-reperfusion signifikant zu reduzieren. In einem Rattenmodell zeigte sich, dass drei verschiedene Inhibitoren der HIF-Prolylhydroxylase das Hirninfarktvolume nach akutem Verschluss der Arteria cerebri media um 46 bis 67% senken konnten. Es bleibt noch abzuwarten, ob sich diese Resultate auch bei klinischen Studien beim Menschen bestätigen lassen.

Tabelle 3. Laufende Studien mit Angiogeneseinhibitoren (Stand: Ende 2005).

Medikament	Wirkprinzip	Klinische Studie (Phase)
Bevacizumab (Avastin®)	Anti-VEGF-Antikörper	III; von der FDA für die Behandlung von Kolonkarzinomen zugelassen
PTK 787 (Vatalanib)	Inhibitor von VEGFR-1/-2	II/III
BAY 43-9006 (Sorafenib)	Inhibitor von VEGFR-2 und PDGFR	II/III
SU 11248 (Sunitinib)	Inhibitor von VEGFR, PDGFR und c-kit	II/III
AE-941	Inhibitor von VEGFR-2 und MMP 2/9/12	II/III
ZD 6474	Inhibitor von VEGFR-2/-3 und EGF-R	II
VEGF-Trap	Bindet VEGF-A	I
IMC-1C11	Anti-VEGFR-2-Antikörper	I

Zukunftsperspektiven und offene Fragen

In den 35 Jahren seit dem Erscheinen des Artikels von Judah Folkman liessen sich viele neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Angiogenese und Antiangiogenese gewinnen. Dennoch bleiben einige grundlegende Fragen offen, und neue Fragestellungen kommen hinzu.

Zurzeit fehlen noch immer validierte Biomarker («surrogate markers»), die sich für die Beurteilung der Effektivität einer antiangiogenetischen Therapie eignen. Die Darstellung der Tumorgefässe durch neue bildgebende Verfahren stellt einen ersten Schritt in diese Richtung dar, doch ist die Aussagekraft bei kleineren Tumoren oder Metastasen gering. Daher werden molekularbiologische Methoden zukünftig eine wichtige Rolle bei der Identifizierung dieser Biomarker spielen. Im Zeitalter der Genom- und Proteomanalysen

besteht auch die Aussicht, dass auf der Basis des genetischen «Fingerabdrucks» eines Tumors in Zukunft eine wirksame, «individualisierte» Tumorthherapie entwickelt werden kann [11, 12].

Im Bereich der therapeutischen Neoangiogenese wurde gezeigt, dass supraphysiologische Konzentrationen von VEGF und FGF zur Bildung von morphologisch und funktionell abnormen Gefässen führen können. Wegen dieses engen therapeutischen Fensters werden nun neuere Strategien entwickelt (besser steuerbare Expressionsvektoren, sog. «controlled-release»-Polymere), um diese Wachstumsfaktoren kontrolliert und effizienter applizieren zu können.

Danksagung

Ich danke Herrn Dr. phil. nat. U. Kägi und Frau Dr. med. K. Fasen für die sorgfältige Durchsicht des Manuskriptes und die hilfreichen Anregungen.

Literatur

- 1 Folkman J. Tumorangiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182–6.
- 2 Bicknell R, Harris AL. Novel angiogenic signaling pathways and vascular targets. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:219–38.
- 3 Ferrara N. VEGF as a therapeutic target in cancer. *Oncology* 2005;(69 Suppl 3):11–6.
- 4 Surawska H, Ma PC, Salgia R. The role of ephrins and Eph receptors in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:419–33.
- 5 Tammela T, Petrova TV, Alitalo K. Molecular lymphangiogenesis: new players. *Trends Cell Biol* 2005;15:434–41.
- 6 Detmar M, Hirakawa S. The formation of lymphatic vessels and its importance in the setting of malignancy. *J Exp Med* 2002;196(6):179–30.
- 7 Ng SS, Figg WD. Upregulation of endogenous angiogenesis inhibitors: a mechanism of action of metronomic chemotherapy. *Cancer Biol Ther* 2004;3:1212–3.
- 8 Cao Y, Hong A, Schulten H, Post MJ. Update on therapeutic neovascularization. *Cardiovasc Res* 2005;5:639–48.
- 9 Maxwell PH. Hypoxia-inducible factor as a physiological regulator. *Exp Physiol* 2005;90:791–7.
- 10 Vihanto MM, Plock J, Erni D, Frey BM, Frey FJ, Huynh-Do U. Hypoxia up-regulates expression of Eph receptors and ephrins in mouse skin. *FASEB J* 2005; 19:1689–91.
- 11 Ruegg C, Meuwly JY, Driscoll R, Werffeli P, Zanan K, Stupp R. The quest for surrogate markers of angiogenesis: a paradigm for translational research in tumor angiogenesis and anti-angiogenesis trials. *Curr Mol Med* 2003;3:673–91.
- 12 Ruoslahti E. Vascular zip codes in angiogenesis and metastasis. *Biochem Soc Trans* 2004;32:397–402.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Uyen Huynh-Do
Klinik und Poliklinik
für Nephrologie und Hypertonie
Inselspital
Freiburgstrasse 10
CH-3010 Bern
uyen.huynh-do@insel.ch