

## 5 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eine ähnliche Expressionsregulation für TSP-1 und 9/B durch Wandschubspannung. Daher liegt die Hypothese nahe, dass beide Gene innerhalb der Angioadaptation zusammen wirken. Dies müsste weiter untersucht werden.

Die Expression beider Gene wird durch Wandschubspannung (Kap. 3.1.2, 3.2.2), auch hinsichtlich des Zeitganges (3.1.3, 3.2.3) und bei Strömungsstillstand (3.1.4, 3.2.4) ähnlich reguliert.

Beide Gene werden auch durch VEGF ähnlich reguliert. Während die Expression von TSP-1 bei 4 Stunden ein Minimum aufweist, zeigt sich für 9/B bei 2 Stunden eine signifikante Hemmung (s. Abb.23). Die mögliche physiologische Bedeutung wurde bereits diskutiert, sie könnte darin bestehen, dass es *in vivo* zeitlich begrenzte „Angiogenesefenster“ gibt. Während der späteren Phase könnte die Aufregulation der beiden antiangiogenen Moleküle im Sinne einer Limitierung überschießender Wachstumsprozesse von Bedeutung sein. Derzeit sind so weitreichende Schlussfolgerungen noch sehr spekulativ, weil bisher überwiegend einzelne Angiogenesefaktoren bzw. –inhibitoren, nicht jedoch ihr komplexes Zusammenspiel in geeigneten Modellen untersucht wurde.

Weitere Ähnlichkeiten hinsichtlich der Regulation der untersuchten Gene 9/B und TSP-1 bestehen auch in Bezug auf deren Regulation durch Progesteron. Die Aufregulierung von TSP-1 und 9/B in Stromazellen unter Progesteroneinfluss könnte eine gemeinsame Funktion andeuten. Wie schon bei TSP-1 (Kap. 4.1.2.3), so könnte auch 9/B eine mögliche antiangiogene Funktion in der Sekretionsphase des Endometriums entfalten. Um dies zu zeigen, müsste die Wirkung von 9/B auf Proteinebene z.B. nach *in vitro* Translation oder mit blockierenden Antikörpern im Rahmen eines Folgeprojektes untersucht werden.

Die Expressionsmuster beider Gene bei den untersuchten Zelllinien sind fast identisch. Die Expression von 9/B ist wie diejenige von TSP-1 bei Zellen mit erhöhter Malignität erniedrigt (mit einer Ausnahme). Ein Unterschied ergibt sich allerdings in Hinblick auf die Expression in makro- und mikrovaskulären Endothelzellen. Während TSP-1 in makrovaskulären Endothelzellen höher exprimiert war als in mikrovaskulären Endothelzellen, ist es bei 9/B umgekehrt. Welche Rückschlüsse dieser Sachverhalt zulässt, ist noch unklar.

Die gewebespezifische Expression beider Gene ist zum Teil unterschiedlich. Während 9/B hauptsächlich in Plazenta, Lunge und Pankreas vorkommt (s. Abb.25), ist TSP-1 eher in Brustdrüse, Ovar und im Endometrium exprimiert. Für 9/B konnte kürzlich allerdings auch eine deutliche Expression im Bereich des Ovars (sowohl Epithel- als auch Stromazellen), der Brustdrüse, der Hoden sowie der Nebennierenrinden nachgewiesen werden (The Cancer Genome Anatomy Project, <http://cgap.nci.nih.gov>; Normal Tissue Atlas). Interessant und von Bedeutung könnte das gemeinsame Auftreten im Bereich des Uterus (Plazenta / Endometrium), der Brustdrüse und der Ovarien sein. Diese Gewebe unterliegen der Regulation durch Progesteron, durch welches auch die Expression von TSP-1 und 9/B reguliert wird. Die Aufnahme der Drüsenfunktion ist offensichtlich vom Abschluss der Angiogenese abhängig. Dieser wird durch Progesteronwirkung erzielt. Dabei könnten TSP-1 und 9/B eine Rolle spielen.

Während TSP-1 sezerniert wird, ist die theoretische Aufenthaltswahrscheinlichkeit für 9/B im Zellkern am größten. Es könnte daher in der Verarbeitung von Stimuli (wie der Mechanotransduktion von Wandschubspannung) eine wichtige Rolle spielen und hier z.B. als Transkriptionsfaktor fungieren.

Neueste Versuche in unserer Abteilung deuten auf einen proapoptotischen Effekt von 9/B auf statisch kultivierte Endothelzellen (HUVEC) (Bongrazio, M., persönliche Mitteilung). Dies wäre ein weiterer Hinweis für die Parallelität der Funktionen beider Gene.

Durch die vorliegende Untersuchung an den Genen für TSP-1 und 9/B (DEPP) konnte ihre Expressionsregulation durch Strömung gezeigt werden. Damit besteht die Möglichkeit, dass solche Gene bei der Anpassung von Blutgefäßen an veränderte Strömungsbedingungen eine Rolle spielen und das Wachstum von Blutgefäßen durch Angiogenese physiologischerweise zu Netzwerken führt, die eine optimale Versorgung des Gewebes bei relativ geringem Strömungswiderstand gewährleisten.

Davon zu unterscheiden ist die pathologische Angiogenese bei bestimmten Erkrankungen. Die Mechanismen, die z.B. bei bestimmten Tumorerkrankungen dazu führen, dass die physiologische Expressionsregulation außer Kraft gesetzt wird und ein sog. „angiogenic switch“ eintreten kann, sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Auf jeden Fall handelt es sich hierbei um Fehlsteuerungen durch die Tumorzellen selbst, die nicht mehr der Kontrolle des Organismus zugänglich sind und ein eher chaotisches Wachstum der Gefäße in Richtung auf den Tumor und im Tumor induzieren.

Die bisherigen Tumorthérapien richteten sich ausschließlich gegen die Tumorzellen selbst und sind mit hohen Belastungen (Toxizität) für den gesamten Organismus verbunden. Dann gerieten die Tumorgefäße und mit ihnen die Anti-Angiogenese als Therapieprinzip in das Blickfeld. Es zeigte sich, dass die Tumorlast im Tierexperiment durch anti-angiogene Therapien entscheidend gesenkt werden kann. Durch Kombination verschiedener Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und Angriffspunkten am Gefäßsystem, die sich gegenseitig ergänzen würden (Synergie), könnte die Toxizität der Therapie für den Organismus gesenkt und dennoch eine hohe Effizienz erreicht werden.

Ein zweites großes Feld klinischer Anwendung der Angioadaptation stellen die Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems dar. Hierbei kommen in Zukunft „pro-angiogene“ Therapieansätze in Betracht. Problematisch erscheint hierbei allerdings die ortsunspezifische Wirkungsweise vieler Substanzen. Dies umsomehr, als verschiedene Erkrankungen mit entgegengesetzten Neigungen, Mangel wie Überschuss

der Gefäßbildung, innerhalb eines Organismus nebeneinander existieren können (therapeutisches Paradoxon). Als Beispiel hierfür sei der fortgeschrittene Diabetes mellitus genannt, bei dem eine Retinopathie mit überschießender Vaskularisierung der Netzhautgefäße mit ischämischen Angiopathien (zentral wie peripher) vergesellschaftet sein kann. Im Rahmen einer Gentherapie könnten hierbei allerdings strömungsregulierte Promotoren die Möglichkeit bieten, die Expression transfizierter Gene unter körpereigene Kontrolle zu stellen, um Ort und Zeit der Expression gezielt an die tatsächlichen Erfordernisse anzupassen.