

4 Diskussion

4.1 Zur Methodik

Patch-clamp-Untersuchungen am intakten Endothel von Gefäßpräparaten wurden bislang in nur wenigen Arbeitsgruppen durchgeführt (HOYER *et al.*, 1991 und 1994; MANABE *et al.*, 1995; MARCHENKO & SAGE, 1996 und 2000; PAPASSOTIRIOU *et al.*, 2000). In der eigenen Arbeitsgruppe konnte in elektronenmikroskopischen Voruntersuchungen gezeigt werden, dass bei vorsichtiger Präparation von Gefäßstreifen die luminale Gefäßwand unbeschädigt und ein morphologisch intaktes Endothel erhalten bleibt. Darüber hinaus wurde die Methode so weiterentwickelt, dass die luminale Endothelzellmembran lichtmikroskopisch betrachtet und in Patch-clamp-Experimenten eine konstante Sealrate unter gleichen Versuchsbedingungen erreicht werden konnte. So wurden tierexperimentelle Vergleichsuntersuchungen von Ionenkanälen z.B. bei arterieller Hypertonie ermöglicht. Vergleichende Studien zur Funktion humaner endothelialer Ionenkanäle bei pathologischen Zuständen wurden bislang nicht durchgeführt.

Endotheliale K^+ -Kanäle wurden bis vor wenigen Jahren nur an isolierten und kultivierten EC untersucht (NILIUS & RIEMANN, 1990; LING & O'NEIL, 1992; RUSKO *et al.*, 1995a und 1995b; BARON *et al.*, 1996). In der eigenen Arbeitsgruppe gelang es jedoch erstmalig, diese Ionenkanäle am morphologisch intakten Endothel zu identifizieren und zu charakterisieren. Die vorliegenden Untersuchungen von K_{Ca} am unversehrten Endothel erschienen uns insbesondere sinnvoll, da eine Reihe von eigenen Studien zeigten, dass EC unter Zellkulturbedingungen spezifische Ionenkanalfunktionen verlieren und sich unter statischen Bedingungen die Morphologie der Zellen verändern kann (DAVIES *et al.*, 1984; TRACEY & PEACH, 1992; GORFIEN *et al.*, 1993; BARBEE *et al.*, 1994). So verringerte sich beispielsweise die Expression und Funktion von mechanosensitiven Ionenkanälen binnen weniger Stunden in Primärkultur, und K_{Ca} -Funktionen gingen in kultivierten EC sogar gänzlich verloren (KÖHLER *et al.*, 2001). Auch wurde ein Verlust typischer

endothelialer Markerproteine wie z.B. des vWF in der Zellkultur beschrieben (GORFIEN *et al.*, 1993).

Molekularbiologische Untersuchungen einzelner HMAEC der intakten Endothelzellschicht wurden bislang nicht durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit ist es nun gelungen, diese Zellen mit Hilfe der Einzelzell-RT-PCR und der Patch-clamp-Technik in ihrer Expression und Funktion *in situ* zu analysieren. Die Identität der EC wurde durch die simultane Detektion der Expression des endothelspezifischen vWF und der eNOS nachgewiesen und Kontaminationen anhand negativer Medium- und Wasserkontrollen und negativer MyHC-Expression ausgeschlossen. Somit konnte sichergestellt werden, dass nur die mRNA einer einzelnen HMAEC gewonnen und spezifisch analysiert wurde.

Durch kombinierte Patch-clamp-Untersuchungen und Einzelzell-RT-PCR-Analysen konnten in der vorliegenden Arbeit K_{Ca} einzelner HMAEC *in situ* sowohl funktionell quantitativ als auch molekularbiologisch untersucht werden. Die Methode wurde bisher zur Charakterisierung von Ionenkanälen neuronaler Zellen angewandt. So wurden beispielsweise an der Ratte einwärts-rektifizierende K^+ -Kanäle in Neuronen (MERMELSTEIN *et al.*, 1998), K^+ -Kanäle im Ganglion des N. trigeminus (SEIFERT *et al.*, 1999), spannungsabhängige K^+ -Kanäle in Interneuronen und Pyramidenzellen des Hippocampus (MARTINA *et al.*, 1998) und ATP-sensitive K^+ -Kanäle des Hippocampus (ZAWAR *et al.*, 1999) untersucht. Des Weiteren gab es Studien mit elektrophysiologischen und molekularbiologischen Methoden über spannungsabhängige K^+ -Kanäle in retinalen Ganglienzellen (HENNE *et al.*, 2000) und in Schwann-Zellen der Forelle (RABE *et al.*, 1998). In der vorliegenden Arbeit wurde nach meinem Wissen erstmalig ein Vergleich elektrophysiologischer und molekularbiologischer Untersuchungen von K^+ -Kanälen einzelner Zellen des Endothels *in situ* möglich.

Gleichzeitig wurde untersucht, ob sich die Expression und Funktion endothelialer Ionenkanäle im Krankheitszustand bei Patienten mit Kolonkarzinom und Patienten der Kontrollgruppe verändert. Die kombinierten Untersuchungen stellen eine Methode zur Charakterisierung endothelialer Ionenkanäle an sehr kleinen

Gewebeproben von Patienten dar und ermöglichen darüber hinaus die Bestimmung von Ionenkanalexpressionsmustern bei Krankheitszuständen. K_{Ca} standen im Mittelpunkt der Untersuchung, da sie eine wichtige Rolle in der Regulation und Kontrolle der Endothelfunktion und möglicherweise von Angiogeneseprozessen spielen (s. 1.3.4.).

4.2 Elektrophysiologische Untersuchung von K_{Ca}

In der vorliegenden Studie ist es gelungen, zwei Subtypen der K_{Ca} am intakten Endothel der Mesenterialarterien nachzuweisen. Die Gesamtzellströme zeigten Charakteristika von MK- und hIK1-Strömen, wobei elektrophysiologische und molekularbiologische Ergebnisse korrelierten. Zusätzlich fanden sich signifikante Unterschiede in der Expression und Funktion von K_{Ca} zwischen Tumorpatienten und der Kontrollgruppe.

4.2.1 Ganzzellstromableitungen

In einer Subpopulation der HMAEC wurde ein hyperpolarisierender und Ca^{2+} -abhängiger K^+ -Auswärtsstrom detektiert.

Das aus den Strom-Spannungsbeziehungen ermittelte Umkehrpotential dieses Ca^{2+} -aktivierten Zellstroms betrug in den HMAEC der Kontrollgruppe -39 ± 5 mV und war somit vom theoretischen Umkehrpotential für einen reinen K^+ -Strom deutlich entfernt. Dies ist damit zu begründen, dass eine Ca^{2+} -Dialyse der Zelle auch zu einer signifikanten Aktivierung Ca^{2+} -abhängiger nicht-selektiver Kationenströme führt, die einer Zellhyperpolarisation entgegen wirken (KÖHLER *et al.*, 1998 und 1999, 2001; NILIUS, 2001).

In der vorliegenden Studie konnten jedoch durch Veränderungen der extrazellulären K^+ -Konzentration Verschiebungen des Umkehrpotentials herbeigeführt und dadurch die K^+ -Selektivität des hyperpolarisierenden Ca^{2+} -aktivierten Zellstroms gezeigt werden. Eine vergleichbar hohe K^+ -Selektivität für K_{Ca} -Ströme in Endothelzellen konnte auch in früheren Untersuchungen gezeigt werden (FICHTNER *et al.*, 1987;

ADAMS *et al.*, 1989; ; NILIUS & RIEMANN, 1990; HOYER *et al.*, 1996). Vorhergehende Einzelkanaluntersuchungen in der eigenen Arbeitsgruppe bestätigten diese elektrophysiologische Eigenschaft der K_{Ca} (PAPASSOTIRIOU, 2000). Der K^+ -Strom rektifizierte leicht einwärts, was ein Merkmal des IK ist (NILIUS *et al.*, 1997; ISHII *et al.*, 1997).

Zur weiteren Charakterisierung und Identifizierung der den K_{Ca} -Strömen zugrunde liegenden K_{Ca} -Subtypen wurden Experimente mit selektiven Ionenkanalinhibitoren durchgeführt. CTX, ein Blocker von MK_{Ca} und IK_{Ca} (MILLER *et al.*, 1985; PAVENSTÄDT *et al.*, 1991; TANIGUCHI *et al.*, 1993; DAUT *et al.*, 1994; BARON *et al.*, 1996), inhibierte konzentrationsabhängig den K_{Ca} -Strom. Eine halbmaximale Inhibition wurde mit $6,0 \pm 0,2$ nmol/l CTX erreicht. Dieser K_D -Wert entspricht annähernd anderen publizierten K_D -Werten der CTX-Sensitivität von MK_{Ca} und IK_{Ca} (DAUT *et al.*, 1994; BARON *et al.*, 1996). Da die CTX-Inhibition der K_{Ca} -Ströme jedoch keine Differenzierung zwischen MK_{Ca} - und IK_{Ca} -Strömen zuließ, waren weitere Untersuchungen unter Verwendung spezifischer Kanalinhibitoren notwendig.

CLT ist ein selektiver Blocker des hIK1 (ISHII *et al.*, 1997; JENSEN *et al.*, 1999). In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass CLT den K^+ -Auswärtsstrom in HMAEC fast vollständig inhibierte. Eine K_D von 148 ± 22 nmol/l wurde berechnet. IbTX, ein selektiver Inhibitor des MK (GARCIA *et al.*, 1991), hatte jedoch keinen Effekt auf den K_{Ca} -Strom in den HMAEC. Diese Befunde deuten darauf hin, dass hauptsächlich eine Aktivität des hIK1 und weniger die des MK den K_{Ca} -Strömen des Endothels zugrunde liegt.

Apamin, ein spezifischer Blocker von SK_{Ca} (BLATZ & MAGELBY, 1986; GRUNNET *et al.*, 2001), führte zu keiner messbaren Blockade der K^+ -Ströme. SK_{Ca} scheinen daher nicht wesentlich an den Ca^{2+} -aktivierten K^+ -Strömen in HMAEC beteiligt zu sein.

Die K_{Ca} -Ströme der HMAEC beider Patientengruppen zeigten ferner Eigenschaften und Charakteristika des IK_{Ca} wie Einwärtsrektifizierung, Unabhängigkeit der Kanalaktivität vom Membranpotential, K^+ -Selektivität und Inhibition durch CTX und CLT, die mit denen des humanen IK_{Ca} im Pankreas und in T-Lymphozyten (ISHII *et al.*, 1997; LOGSDON *et al.*, 1997) verglichen werden können.

In einigen wenigen HMAEC von Tumorpatienten fanden sich K_{Ca} -Auswärtsströme, die Charakteristika des MK bezüglich der K^+ -Selektivität, Inhibition durch CTX und Iberiotoxin sowie eine gesteigerte Aktivität bei depolarisiertem Membranpotential zeigten. Die K_{Ca} -Ströme ähnelten den Ganzzellströmen hSlo-exprimierender EC von Pulmonalarterien des Schweins (KAMOUCHI *et al.*, 1997).

4.2.2 Membranpotential-Messungen am intakten Endothel

In früheren Studien anderer Arbeitsgruppen wurden stark variierende Ruhemembranpotentiale in kultivierten EC zwischen 0 und -80 mV gemessen (RICHTER *et al.*, 1986; MEHRKE & DAUT, 1990; RUSKO *et al.*, 1992; HIMMEL *et al.*, 1993; VARGAS *et al.*, 1994). Diese großen Unterschiede ergaben sich möglicherweise aufgrund der Varianz der untersuchten Spezies, unterschiedlichen Kulturbedingungen und den differierenden Abschnitten des Gefäßbaumes, aus denen die EC stammten. EC aus makrovaskulären Gefäßen zeigten negativere Zellpotentiale als EC aus mikrovaskulären (DAUT *et al.*, 1994; VARGAS *et al.*, 1994 ; ZUNKER *et al.*, 1995). In der vorliegenden Arbeit betrug das Ruhemembranpotential im intakten Endothel der MA von Patienten der Kontrollgruppe ca. -28 mV. Größere Abweichungen von diesem Wert wurden intra- und interindividuell nicht detektiert. In der eigenen Arbeitsgruppe wurden vergleichbare Ruhemembranpotentialwerte zwischen -30 mV und -40 mV auch im intakten Endothel der Aorta des Schweins und der Aorta und MA der Ratte gemessen (KÖHLER *et al.*, 2001). Dies deutet darauf hin, dass möglicherweise *in situ*-Experimente eine genauere Bestimmung des Ruhemembranpotentials erlauben als Messungen an isolierten und kultivierten EC.

Die Zugabe von Bradykinin induzierte eine lang anhaltende Hyperpolarisation des Endothels, die auf der durch Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern und der dadurch vermittelten Aktivierung von K_{Ca} beruhte (KÖHLER *et al.*, 2001). Diese Hyperpolarisation konnte durch CTX vollständig inhibiert werden. Die Zugabe von CLT, einem selektiven Blocker des hIK1, unterdrückte die Hyperpolarisation ebenso stark wie CTX. Dagegen zeigte Iberiotoxin als selektiver Blocker des MK keine inhibitorische Wirkung. Auch Apamin als Blocker des SK_{Ca} hatte keinen messbaren

Effekt. Diese Ergebnisse lassen daher den Schluss zu, dass die Bradykinin-induzierte endotheliale Hyperpolarisation durch die Aktivierung des $I_{K_{Ca}}$ vermittelt wird, während im Vergleich dazu der MK und SK_{Ca} eine untergeordnete oder keine Rolle bei der endothelialen Ca^{2+} -abhängigen Hyperpolarisation zu spielen scheinen.

4.2.3 Vergleich der elektrophysiologischen Ergebnisse der Patientengruppen

Das mittlere Umkehrpotential des Ca^{2+} -aktivierten Zellstroms verschob sich in den HMAEC der Tumorpatienten deutlich in Richtung des Kaliumruhepotentials im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch wurde eine signifikant höhere mittlere Auswärtsstromdichte in der Gruppe der Tumorpatienten aufgezeigt. Jedoch fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der K^+ -Stromdichte der einzelnen HMAEC, wenn nur die Zellen beider Patientengruppen verglichen wurden, die jeweils einen Ca^{2+} -aktivierten K^+ -Strom zeigten.

Die Zellkapazitäten als Maß der Zellgröße der HMAEC unterschieden sich in den Patientengruppen nicht voneinander. Auch das Ruhemembranpotential differierte nicht in den Patientengruppen.

Die Bradykinin-induzierte Hyperpolarisation war in der Gruppe der Tumorpatienten signifikant erhöht. Dies deutet darauf hin, dass bei gleicher K^+ -Stromdichte in den jeweiligen HMAEC die Anzahl der Zellen, die einen K^+ -Strom aufweisen, im Endothelzellverband der MA von Tumorpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht war und dies eine verbesserte Hyperpolarisationsfähigkeit bedingte. So kann bereits aus den elektrophysiologischen Ergebnissen eine Steigerung der K_{Ca} im Endothel der Tumorpatienten angenommen werden.

4.3 Molekularbiologische Untersuchung von K_{Ca}

4.3.1 Identifizierung der Endothelzellen

Der vWF ist ein Glykoprotein, das nur von EC und Megakaryozyten synthetisiert wird und als spezifisches EC-Markermolekül dient (YAMAMOTO *et al.*, 1998; TAGUCHI *et al.*,

2000; ZANETTA *et al.*, 2000), wobei diese Arbeitsgruppen auch Unterschiede in der Höhe der vWF-Expression in Abhängigkeit des untersuchten Gewebes und der Gefäßgröße (YAMAMOTO *et al.*, 1998) beschrieben haben. Zanetta verweist auch auf eine gesteigerte vWF-Expression im Endothel der Gefäße von Kolonkarzinomen, was als frühes Zeichen einer Endothelaktivierung bzw. Angiogenese gedeutet werden könnte.

In der vorliegenden Studie wurde vWF aufgrund seiner hohen Spezifität als EC-Marker genutzt. In Zellproben von Patienten der Kontrollgruppe konnte in 81% die Expression von vWF nachgewiesen werden. In den restlichen 19% wurden weder vWF noch MyHC amplifiziert, weder Endothel- noch Muskelzellen konnten hier gewonnen werden. Mit 81% zeigt sich jedoch eine hohe Endothelzellausbeute. Die hohe Rate der Ko-Expression (80%) der eNOS, ein weiterer spezifischer EC-Marker, in vWF-positiven Zellen deutete darüber hinaus darauf hin, dass funktionelle Eigenschaften, wie hier die Fähigkeit zur Bildung von NO, in den untersuchten HMAEC erhalten geblieben war. Eine eNOS-Expression in den vWF-negativen Zellproben wurde in keinem Fall beobachtet. Demnach ist die eNOS-Expression auf vWF-positive Zellproben d.h. auf EC-Proben beschränkt, von denen erfolgreich mRNA geerntet werden konnte.

4.3.2 Expression von K_{Ca} und deren Korrelation mit Membranpotentialveränderungen

Es wurde eine wesentlich geringere hIK1-Expression in den vWF-positiven Zellen von Patienten der Kontrollgruppe als in denen der Tumorpatienten nachgewiesen. Eine hSlo-Expression wurde in Zellproben der Kontrollgruppe nicht detektiert, sondern ausschließlich in HMAEC von Tumorpatienten und lediglich in hIK1-positiven Zellen. Der Prozentsatz hIK1-positiver EC pro Gefäßpräparat korrelierte signifikant mit dem Grad der Bradykinin-induzierten Hyperpolarisation. Dies deutet darauf hin, dass die Größe der hIK1-exprimierenden EC-Subpopulation die Fähigkeit zur Agonist-induzierten Hyperpolarisation determiniert. Eine Heterogenität der Kanalexpression in den Endothelzellen eines Synzytiums und ferner eine Einschränkung der K_{Ca} -Expression in einem Teil der HMAEC wurde bisher in keiner

Endothelzellpopulation beschrieben. Es gab aber bereits Untersuchungen über Ca^{2+} -Signalwege in Lungenkapillaren, die ebenfalls eine Heterogenität der EC innerhalb eines Gefäßabschnittes aufzeigten. Einzelne EC induzierten interzelluläre Ca^{2+} -Wellen oder -Oszillationen über myoendotheliale Verbindungen (*gap-junction*) und ließen damit eine Schrittmacherfunktion einiger spezialisierter EC annehmen (JACOB, 1991; YING *et al.*, 1996). Es liegt nahe zu spekulieren, dass diejenigen HMAEC mit hIK1-Expression ebenfalls eine spezialisierte Population von EC repräsentieren, die für die Kontrolle des Membranpotentials nach endothelialer Stimulation wichtig sein könnten. Diese Annahme wird unterstützt durch die in dieser Studie ermittelte dominierende Rolle der hIK1-exprimierenden Zellen in der Kontrolle der Bradykinin-induzierten Hyperpolarisation (s. 4.2.2.).

Obwohl der hSlo in den HMAEC von Tumorpatienten exprimiert wurde, scheint er eine untergeordnete oder keine Rolle bei der Bradykinin-induzierten Hyperpolarisation dieses Endothels zu spielen.

4.4 Funktion und Expression von K_{Ca} bei Tumorpatienten

Es wurde bereits in einigen Studien die Rolle der Ca^{2+} -Homöostase und K^{+} -Kanalfunktionen des Endothels bei kardiovaskulären Erkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder Arteriosklerose untersucht (SCHIFFRIN, 1994; HOYER *et al.*, 1996; KÖHLER *et al.*, 1998 und 1999; MOMBOULI *et al.*, 1999; SOBEY, 2001). Auf den Einfluss der Ca^{2+} -Homöostase und der K_{Ca} in der Regulation von Angiogeneseprozessen wurde bereits unter 1.3.4. näher eingegangen. Bisher ist aber nur unzureichend geklärt, inwieweit endotheliale Ionenkanäle an der initialen Signaltransduktion der Angiogenese und an konsekutiven Aussprossungs- und Proliferationsprozessen beteiligt sind. Es steht mittlerweile außer Frage, dass Wachstum und Metastasierung eines Tumors abhängig von der Angiogenese sind (FOLKMAN 1996, 2000 und 2001). Daher wird die Behandlung nicht nur des maligne entarteten Zelltyps, sondern auch der Endothelzellen eines Tumors für die zukünftige Tumorthherapie bedeutend sein.

Es liegen bereits einige Studien über K^+ -Kanäle in neoplastischen Geweben vor. So zeigte sich beispielsweise eine Korrelation der erhöhten Expression des einwärts-rectifizierenden K^+ -Kanals (GIRK1) in Brustkrebs-Zellproben mit der Anzahl axillärer Lymphknotenmetastasen (STRINGER *et al.*, 2001). Ein spannungsabhängiger K^+ -Kanal und ein weiterer neu entdeckter K^+ -Kanal, die beide wichtig für die Zellproliferation zu sein scheinen, wurden in Prostatakrebs-Zelllinien detektiert (SKRYMA *et al.*, 1997; FRASER *et al.*, 2000). Es existieren zur Zeit noch weitere Anhaltspunkte für die Bedeutung endothelialer Ionenkanäle auf die Gefäßproliferation während der Angiogenese (KOHN *et al.*, 1995; WIECHA *et al.*, 1998). In diesem Zusammenhang erschien uns ein Vergleich der K_{Ca} -Funktion und -Expression in HMAEC von Tumorpatienten und einer Kontrollgruppe *in situ* und *in vitro* sinnvoll.

Die Gruppe der Tumorpatienten wies eine signifikante Erhöhung der hIK1-exprimierenden HMAEC im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Der hSlo wurde, wie bereits in 4.3.2. erwähnt, nur in HMAEC von Tumorpatienten und auch nur in hIK1-positiven Zellen detektiert. Dass die erhöhte K_{Ca} -Expression des Endothels der Tumorpatienten auch zu einer gesteigerten Fähigkeit in der Hyperpolarisation als Antwort auf die durch agonisten-induzierte Ca^{2+} -Freisetzung aus den intrazellulären Speichern führte, zeigte der Vergleich der Bradykinin-induzierten Hyperpolarisation der HMAEC beider Patientengruppen, wobei diese in der Gruppe der Tumorpatienten signifikant erhöht war. Die physiologische Rolle des hSlo-Expression, die nicht messbar zur Hyperpolarisation des Endothels von Tumorpatienten beitrug, bleibt unklar.

In der Annahme, dass die hIK1-vermittelte Hyperpolarisation die elektrochemische Triebkraft für den Ca^{2+} -Einstrom steigert, könnten unsere Ergebnisse auf eine veränderte Kontrolle der Endothelfunktion und der Ca^{2+} -Homöostase im Endothel der Mesenterialarterien von Tumorpatienten hindeuten. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass eine Erhöhung des intrazellulären Ca^{2+} die NO-Produktion fördert (BUCKLEY *et al.*, 1995) und eine starke positive Korrelation zwischen der eNOS-Expression bzw. NO-Konzentration und der Tumor-Angiogenese und

-Progression angenommen wird (GARCIA-CARDENA & FOLKMAN, 1998; YAGIHASHI *et al.*, 2000).

Bezüglich der Funktion von K_{Ca} wurde in anderen Arbeitsgruppen nachgewiesen, dass die hIK1-Expression Zellwachstum, -proliferation und -differenzierung in verschiedenen Geweben beeinflusst und diese hochreguliert wird, so z.B. in humanen Fibroblasten (PENA *et al.*, 1999 und 2000), in Prostata-Krebszellen der Ratte (STANLEY 2000), in aktivierten und proliferierenden T-Lymphozyten (LOGSDON *et al.*, 1997; JENSEN *et al.*, 1999) und in VSMC (NEYLON *et al.*, 1999). Für humane Fibroblasten wurde gezeigt, dass eine Stimulation mit Wachstumsfaktoren wie bFGF und TGF- β eine Steigerung der Expression von hIK1 zur Folge hat. Demnach scheint die hIK1-Expression durch diese Wachstumsfaktoren reguliert zu werden. Interessanterweise wurden bei Patienten mit Adenokarzinom des Kolons (DIRIX *et al.*, 1996) bzw. malignen Nierentumoren (JACOBSON *et al.*, 2000) erhöhte Serumspiegel von bFGF und VEGF bzw. von VEGF gemessen. Die erhöhten Serumspiegel der Wachstumsfaktoren scheinen mit der Progression der Erkrankungen zu korrelieren. Insofern lässt sich vermuten, dass die hier beobachtete gesteigerte Expression von hIK1 in HMAEC auf erhöhte Serumspiegel dieser Wachstumsfaktoren beruhen könnte.

Zur Aufklärung eines solchen Zusammenhangs und zur Klärung der Frage, ob die erhöhte hIK1-Expression im Endothel von Tumorpatienten ein Hinweis auf Zellwachstum und Angiogenese ist, werden weiterführende Untersuchungen notwendig sein.