

1. Einleitung und Zielsetzung der Arbeit

Die Angiogenese, die Bildung neuer Kapillaren aus vorhandenen Blutgefäßen, stellt einen komplexen Vorgang dar, welcher durch eine Ereigniskaskade charakterisiert ist. Diese Kaskade beinhaltet den enzymatischen Abbau der Basalmembran, die EC-Migration und -Proliferation und die Bildung neuer Gefäßschleifen (FOLKMAN, 1985; FOLKMAN, 1986). Dieser Prozeß der Angiogenese ist für mehrere biologische Abläufe essentiell, wie z.B. im Verlauf der Wundheilung (FROMER u. KLINTWORTH, 1975).

Noch wichtiger jedoch ist die Erkenntnis, daß die Angiogenese eine wichtige Rolle in verschiedenen pathologischen Prozessen spielt, so z.B. bei der Psoriasis (DETMAR et al., 1994) und Neoplasien mit ihren Metastasen (FOLKMAN, 1986).

Besonderes Interesse, früher wie auch heute, gilt v.a. den Neoplasien. FOLKMAN (1990) wies nach, daß eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Tumorwachstum und der Angiogenese besteht. Unterbleibt eine Vascularisierung des Tumorgewebes, so kann der Tumor nur maximal einen Durchmesser von 2-3 mm erreichen.

Die Regulationsmechanismen der Angiogenese stehen seit Jahren im Focus wissenschaftlicher Untersuchungen. Durch diese Bemühungen ist es gelungen, eine Vielzahl von Angiogenesefaktoren zu identifizieren. Dabei scheint das Verhältnis zwischen Angiogenese-Stimulatoren und ihren Inhibitoren eine entscheidene Rolle bei der Induktion des Angiogeneseprozesses zu spielen (FOLKMAN u. SHING, 1992; HANAHAN u. FOLKMAN, 1996). Desweiteren wurde durch die verschiedensten Arbeiten in den letzten Jahren die Schlüsselrolle des Wachstumsfaktors *VEGF*, *vascular endothelial growth factor*, in der Angiogenese aufgedeckt (FERRARA, 1993).

VEGF ist Mitglied der PDGF-Familie (KECK et al., 1989) und stellt ein Glykoprotein dar, dessen zwei Untereinheiten durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind (FERRARA u. HENZEL, 1989; PLOUET et al., 1989; FERRARA et al., 1991 b). Der Wachstumsfaktor übt seine Wirkung über spezifische Rezeptoren aus (TISCHER et al., 1989), von denen zwei besonders relevant sind: Flt-1 (VEGF-Rezeptor-1; de VRIES et al., 1992) und KDR (VEGF-Rezeptor-2; TERMAN et al., 1992).

Besonderes Interesse gilt in der vorliegenden Arbeit dem VEGF-Rezeptor *KDR*. Bis 1996 galt dieser Rezeptor als EC-spezifisch und auch die Rolle seines Liganden VEGF wurde auf den Prozeß der Angiogenese begrenzt. Erst während dieser Arbeit wurden weitere Lokalisationen von KDR entdeckt. Zudem wurde über andere Funktionen von VEGF, neben seiner Rolle in dem Prozeß der Angiogenese, spekuliert.

Die Erkenntnisse über die Zusammenhänge zwischen VEGF und dem Prozeß der Angiogenese sowie des Tumorwachstums in Abhängigkeit von der Vascularisierung können neue Chancen auf dem Gebiet der Tumorthapie eröffnen.

Das **Ziel der vorliegenden Arbeit** ist die Gewinnung neuer Erkenntnisse über den Wachstumsfaktor *VEGF* im gesunden Organismus durch immunhistochemischen Nachweis des VEGF-Rezeptors *KDR*.

Es soll ferner eine Übersicht über das Vorkommen dieses Rezeptors im Normalgewebe von Affen erstellt werden. Hierbei sollen v.a. Organe, von denen bisher noch keine publizierten Daten vorliegen, im Mittelpunkt stehen. Desweiteren soll das endothelgebundene Vorkommen des Rezeptors überprüft werden.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit könnten sowohl Rückschlüsse auf die Selektivität von VEGF-Hemmstoffen für die Tumortherapie gezogen werden, als auch Hinweise auf neue, bisher unbekannte Funktionen von VEGF in Krankheitsprozessen gewonnen werden.

Bei dem immunhistochemischen Nachweis soll mit einem monoklonalen Ak (mAb 2-10-1; MENRAD et al., 1997) gearbeitet werden, der im Vergleich zu den bisher in der Literatur beschriebenen polyklonalen Ak eine höhere Spezifität besitzt. Dieser Ak ist sowohl für Gewebe des Menschen als auch für Affengewebe spezifisch, so daß Gewebe von Cynomolgen verwendet werden kann, zu welchem ein leichter Zugriff besteht.

Desweiteren soll die von MENRAD et al. (1997) an transfizierten PAE-Zellen sowie Gebärmuttergewebe des Menschen entwickelte Methode zum immunhistochemischen Nachweis des VEGF-Rezeptors *KDR* auf andere Organe von Cynomolgen übertragen werden.