

## 5. Zusammenfassung

Das Blutgefäßsystem spielt für den Organismus eine große Rolle. Es gewährleistet nicht nur die Versorgung des Gewebes mit Nährstoffen, sondern übernimmt auch den Abtransport von Stoffwechselprodukten, den Gasaustausch und weitere vielfältige Aufgaben im Körper.

Die Neubildung von Blutgefäßen ist im Organismus in einigen Situationen, wie der Wundheilung, essentiell und physiologisch. Dabei unterliegt die Angiogenese einer genauen Regulation. Dieser Prozeß der Blutgefäßbildung kann aber auch außer Kontrolle geraten. In vielen Krankheitsbildern, wie z.B. Neoplasien, ist eine gesteigerte Angiogenese im Gewebe charakteristisch.

Mit der Entdeckung des VEGF wurde ein wichtiger Regulator der Angiogenese, Vasculogenese, Endothelzellproliferation und der Gefäßpermeabilität gefunden. Seine Aktivität übt VEGF über spezifische Rezeptoren aus, zu denen der KDR gehört. Der KDR wurde erstmals 1991 entdeckt und ist seitdem Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen. Dennoch sind bis heute viele Fragen noch ungeklärt.

Ziel dieser Arbeit war es, den KDR erstmalig immunohistochemisch in Normalgeweben von Primaten zu lokalisieren und dadurch neue Erkenntnisse über die Rolle seines Liganden VEGF im gesunden Organismus zu gewinnen. Außerdem sollte das EC-gebundene Vorkommen von KDR überprüft werden. Dabei sollte die von MENRAD et al. (1997) entwickelte Methode zum immunhistochemischen Nachweis des KDR mittels eines monoklonalen Ak auf Organe von Cynomolgen übertragen werden.

Methode: Für den Nachweis des KDR wurden Gefrierschnitte immunohistochemisch mit dem monoklonalen Antikörper 2-10-1 nach der Zwei-Schritt-Methode behandelt.

Um die Endothelspezifität von KDR zu überprüfen, wurde ein immunhistochemischer Nachweis des EC-Rezeptors CD31 durchgeführt.

Ergebnisse: Der VEGF-Rezeptor *KDR* konnte in verschiedenen Normalgeweben von Affen nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich seine Lokalisation sowohl auf Endothelzellen, wie auch im nicht-endothelialen Gewebe.

Die hier erzielten Ergebnisse des immunhistochemischen Nachweises des VEGF-Rezeptors *KDR* lassen sich in drei Gruppen einteilen:

1. Histologische Strukturen, die sich in Übereinstimmung mit dem CD31-Nachweis anfärben:

Der KDR konnte auf den **Gefäßendothelien** in allen untersuchten Organen nachgewiesen werden. In der **Haut**, dem **Großhirn** sowie der **Thyreoidea** waren sie die einzig KDR-positiven Strukturen.

2. Zellen, die den CD31-Rezeptor exprimieren, aber KDR negativ sind:

Die EC der größeren Gefäße im Trias der **Leber** zeigten keine KDR-Expression.

3. Zellen, die eine KDR-Positivität zeigen, aber keine CD31-Rezeptoren besitzen:

In der **Niere** waren neben den EC die Tubuluszellen der Hauptstücke an der KDR-Expression beteiligt.

In den lymphatischen Organen **Lymphknoten**, **Milz** und **Thymus** wurden v.a. die Lymphozyten als KDR-Träger ermittelt. Das Mesothel der Milz und vereinzelte Fibroblasten im Thymus wiesen ebenfalls eine KDR-Positivität auf.

In der **Leber** wurde eine KDR-Expression in den mit diskontinuierlichem Endothel ausgestatteten Sinuskapillaren nachgewiesen.

In der **Bauchspeicheldrüse** stellten sich sowohl Zellen des endo- wie auch exokrinen Anteils als KDR-exprimierende Strukturen heraus.

In der **Luftröhre** wiesen sowohl das Trachealepithel als auch Chondrozyten eine KDR-Expression auf. Vereinzelt konnten auch Fibroblasten wieder als KDR positiv ermittelt werden.

Die Muskelzellen konnten im **Herzen** als KDR-positive Zellen identifiziert werden, ebenso wie einzeln vorkommende Fibroblasten/-zyten.

In den Organen des **Gastrointestinaltraktes** stellten sich glatte Muskelzellen, das Mesothel und die Drüsenepithelien KDR positiv dar. Auch vereinzelt vorkommende Fibroblasten und Lymphozyten der Lymphzentren der Organe wiesen eine positive Färbung auf.

Schlußfolgerungen: Eine immunhistochemische Lokalisation des VEGF-Rezeptors *KDR* ist entsprechend der vorliegenden Arbeit an Gefriermaterial mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers 2-10-1 möglich.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse über die KDR-exprimierenden Zellen zeigen eine weite Verteilung des Rezeptors in den verschiedenen Normalgeweben von Affen. Dabei scheint gesichert zu sein, daß der KDR, der lange Zeit für einen endothelspezifischen Rezeptor des Wachstumsfaktors VEGF angesehen wurde, nicht nur von Endothelzellen exprimiert wird.

Die vorliegende Arbeit bestätigt, daß das Vorkommen von KDR auf den Endothelien mit der Stärke der Fenestration der Kapillaren korreliert. Ebenso wurde eine deutliche KDR-Expression von Drüsenzellen, Zellen des Immunsystems (Lymphozyten) und auch von

glatten Muskelzellen nachgewiesen. Diese Ergebnisse bestätigen nicht nur die Resultate anderer Forschungsgruppen, sondern lassen ferner die Schlußfolgerung zu, daß VEGF auch nicht-endotheliale Zielzellen besitzt. Diese These stützen auch die Ergebnisse der Chondrozyten, Herzmuskelzellen und Fibroblasten/-zyten, die in der hier durchgeführten Studie erstmalig als KDR-exprimierende Strukturen dargestellt werden konnten.

Die Funktionen, die VEGF in den nicht-endothelialen Zelltypen ausübt, sind noch nicht vollständig geklärt. Neben seiner Funktion als Angiogenese-Stimulator scheint der Wachstumsfaktor VEGF auch eine Rolle in der Immunologie zu spielen. Um noch andere Funktionen des Wachstumsfaktors VEGF zu klären, bedarf es weiterer Untersuchungen. Die vorliegenden Ergebnisse können dazu als Grundlage dienen.