

# Was man in der Lymphologie über VEGF-C wissen sollte

M. Jeltsch

Wihuri Research Institute & Translational Cancer Biology Program, Universität Helsinki, Finnland

▲ Das Wachstum und die Funktion von Blut- und Lymphgefäßen wird im Körper von Signalen reguliert. Viele dieser Signale existieren in Form sekretierter Proteine (Hormone, Wachstumsfaktoren, Cytokine), deren Signale durch Rezeptoren auf der Zellmembran empfangen werden. Eine wichtige Gruppe von Wachstumsfaktoren, die auf Endothelzellen vaskulärer Strukturen wirken, sind die Vaskulären Endothelzell-Wachstumsfaktoren (Vascular Endothelial Growth Factors (VEGFs)). Der Vaskuläre Endothelzell-Wachstumsfaktor C (VEGF-C) ist das zentrale Molekül, das die Vermehrung und Migration von Lymphendothelzellen (LEC) steuert. Er ist abzugrenzen gegen VEGF-A, der ähnliche Funktionen für Blutgefäße erfüllt und daher ein wichtiges Zielmolekül (drug target)

der antiangiogenen Tumorthherapie ist (1). Somit ist VEGF-A der primäre Wachstumsfaktor des Blutgefäßsystems und VEGF-C der primäre Wachstumsfaktor des Lymphgefäßsystems. Das Signal von VEGF-A wird hauptsächlich über den VEGF-Rezeptor-2 in das Zellinnere geleitet; bei VEGF-C übernimmt VEGF-Rezeptor-3 diese Funktion. Viele grundlegende Aspekte der Biologie des VEGF-C wurden erst kürzlich entdeckt, speziell wie das inaktive pro-VEGF-C durch Enzyme aktiviert wird (2). Die erblichen (hereditären) Lymphödeme Typ 1A (3) und 1D (4, 5) sowie die Hennekam-Lymphangiektasie-Lymphödem-Syndrome (HS) Typ 1 (6) und 3 (7, 8) werden durch Mutationen in Genen verursacht, die für die VEGF-C-Aktivierung oder Signaltransduktion essentiell sind (Abb. 1). Auch in vielen anderen Krankheitsprozessen spielen Lymphgefäße eine wichtige Rolle. Daher ist das Verständnis der Molekularbiologie des VEGF-C bei der Entwicklung gezielter therapeutischer Maßnahmen von Bedeutung (9). Zum Beispiel könnte die noch ausstehende Erklärung, warum Fieber das Lymphödem pädiatrischer HS3-Patienten nahezu eliminiert (7), weitere rationale Therapiemöglichkeiten eröffnen.

Die häufigsten ödemkausalen Mutationen befinden sich am VEGF-Rezeptor-3. Dagegen sind VEGF-C, ADAMTS3 und FAT4 nur selten betroffen. Bei ca. einem Drittel der erblichen Lymphödeme ist zurzeit die Ursache ungeklärt (10). Vermutlich handelt es sich in diesen Fällen um komplexe Erbgänge und Gene, deren Bedeutung für das Lymphsystem noch unbekannt ist. Zum Beispiel können Mutationen im FAT4-Gen auch ursächlich für HS sein, obwohl die genaue Funktion von FAT4 für das Lymphgefäßsystem unbekannt ist (11). Mutationen in regulatorischen Gensequenzen und epigenetische Faktoren werden auch als ursächlich vermutet, aber diesbezügliche Diagnostik ist noch nicht routinemäßig verfügbar. Es gibt auch Hinweise darauf, dass bestimmte Gen-Allele für ein sekundäres Lymphödem prädisponieren (12). Arzneimittel für die Therapie von Lymphödem werden zurzeit in klinischen Studien getestet. Hierunter fallen traditionelle Arzneimittel (der Leukotrien B4-Antagonist Bestatin®) (13), aber auch eine VEGF-C-Gentherapie (Lymfactin®) (14). Genom-Editierung (Schlagwort „Crispr“) hingegen ist beim Lymphödem konzeptionell schwieriger als die mittlerweile für andere Krankheiten geplanten

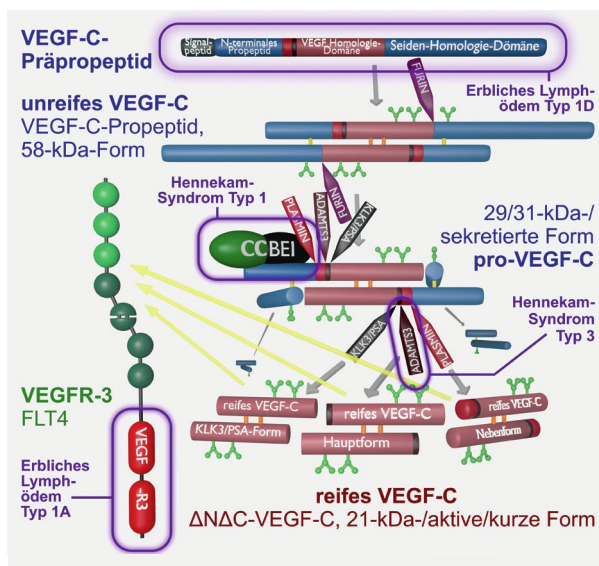


Abb. 1: Aktivierung des VEGF-C/VEGFR-3-Signaltransduktionsweges. Nach der Sekretion muss VEGF-C durch zwei proteolytische Enzyme gespalten werden, um aktiv zu werden. Die erste Spaltung erfolgt durch Furin oder furin-ähnliche Enzyme; die zweite Spaltung kann alternativ durch verschiedene Enzyme geschehen, von denen das wichtigste ADAMTS3 ist. Mutationen in den violett markierten Proteinen wurden als ursächlich für verschiedene Formen des erblichen Lymphödems identifiziert. CCBE1: Collagen and Calcium Binding EGF domains 1, ADAMTS3: A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin motifs 3, VEGFR-3: VEGF-Rezeptor-3.

Humanstudien und ebenso wie das Züchten von Lymphgefäßen (15) noch auf vorklinische Forschungsprojekte beschränkt.

Der Beitrag beruht auf einem Vortrag auf der Lymphologie 2017 vom 05.-07.10.2017 in Bad Soden.

### Literatur

1. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem. Biophys. Res Commun* 2005;333:328–35.
2. Jeltsch M, Jha SK, Tvorogov D, et al. CCBE1 Enhances Lymphangiogenesis via A Disintegrin and Metalloprotease With Thrombospondin Motifs-3-Mediated Vascular Endothelial Growth Factor-C Activation. *Circulation* 2014;129:1962–71.
3. Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, et al. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet* 2000;25:153–9.
4. Balboa-Beltran E, Fernández-Seara MJ, Pérez-Muñuzuri A, et al. A novel stop mutation in the vascular endothelial growth factor-C gene (VEGFC) results in Milroy-like disease. *J Med Genet* 2014;51:475–8.
5. Gordon K, Schulte D, Brice G, et al. Mutation in Vascular Endothelial Growth Factor-C, a Ligand for Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3, Is Associated With Autosomal Dominant Milroy-Like Primary Lymphedema Novelty and Significance. *Circ Res* 2013;112:956–60.
6. Alders M, Hogan BM, Gjini E, et al. Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans. *Nat Genet* 2009;41:1272–4.
7. Brouillard P, Dupont L, Helaers R, et al. Loss of ADAMTS3 activity causes Hennekam lymphangiectasia-lymphedema syndrome 3. *Hum Mol Genet* 2017;26:4095–104.
8. Jha SK, Rauniyar K, Karpanen T, et al. Efficient activation of the lymphangiogenic growth factor VEGF-C requires the C-terminal domain of VEGF-C and the N-terminal domain of CCBE1. *Sci Rep* 2017;7:4916.

9. Rauniyar K, Jha SK, Jeltsch M. Biology of Vascular Endothelial Growth Factor C in the Morphogenesis of Lymphatic Vessels. *Front Bioeng Biotechnol* 2018;6.

10. Brouillard P, Boon L, Vikkula M. Genetics of lymphatic anomalies. *J Clin Invest* 2014;124:898–904.

11. Alders M, Al-Gazali L, Cordeiro I, et al. Hennekam syndrome can be caused by FAT4 mutations and be allelic to Van Maldergem syndrome. *Hum Genet* 2014;133:1161–7.

12. Newman B, Lose F, Kedda M-A, et al. Possible Genetic Predisposition to Lymphedema after Breast Cancer. *Lymphat Res Biol* 2012;10:2–13.

13. Tian W, Rockson SG, Jiang X, et al. Leukotriene B4 antagonism ameliorates experimental lymphedema. *Sci. Transl. Med* 2017;9:eaa13920.

14. Honkonen KM, Visuri MT, Tervala TV, et al. Lymph Node Transfer and Perinodal Lymphatic Growth Factor Treatment for Lymphedema. *Ann Surg* 2013;257:961–7.

15. Schapper MV, Jeltsch M, Rohringer S, et al. Lymphatic Vessels in Regenerative Medicine and Tissue Engineering. *Tissue Eng Part B Rev* 2016;22:1–13.

### Korrespondenzadresse

Dr. Michael Jeltsch  
Wihuri Research Institute & Translational  
Cancer Biology Program  
University of Helsinki  
Haartmaninkatu 8 (Biomedicum Helsinki)  
FIN-00014 Helsinki  
E-Mail: michael@jeltsch.org

