

Gefäßbildung: Zwei Quellen für neues Zellmaterial

Wenn neue Blutgefäße entstehen, vermehren sich so genannte Endothelzellen, um die Adern von Innen auszukleiden. Es sei denn, die Endothelzellen wurden zuvor beschädigt. Dann greift der Körper auf Stammzellen aus dem Knochenmark zurück, um neues Endothel zu bilden. Mit dieser Entdeckung können DKFZ-Forscher jetzt eine jahrelange und sehr widersprüchlich geführte wissenschaftliche Debatte auflösen.

Ob bei Embryonalentwicklung, Wachstum oder Wundheilung – immer wieder muss der Körper neue Blutgefäße bilden. Doch aus welchem Reservoir der Organismus das Material für die so genannte Angiogenese bezieht, ist noch längst nicht vollständig geklärt. So führen Wissenschaftler seit Jahren eine höchst widersprüchliche Debatte darüber, woher der Nachschub für das Endothel stammt, die Zellschicht, die die Gefäße von innen auskleidet.

„Bereits seit 1997 wird die Existenz von speziellen Vorläuferzellen, so genannten EPC, also endothelial progenitor cells postuliert“, sagt Hellmut Augustin vom Deutschen Krebsforschungszentrum und der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. „Doch während manche nachfolgenden Untersuchungen dies bestätigten, behaupten andere Forscher, dass diese Zellen keinen nennenswerten Einfluss auf die Angiogenese haben und wieder andere zweifeln die Existenz dieser Zellen gänzlich an.“

Nun ist es Augustin und seinem Team gemeinsam mit Kollegen aus Shanghai gelungen, Licht in diese kontroverse Debatte zu bringen. Sie haben herausgefunden, dass EPC tatsächlich existieren, aber – zumindest bei der Regeneration der Leber – nur dann für die Angiogenese herangezogen werden, wenn Gefäße beispielsweise durch Bestrahlung massiv geschädigt wurden.

Für ihre Untersuchungen nutzten die Wissenschaftler die Tatsache aus, dass sich die Leber nach einem Schaden sehr schnell regeneriert – selbst wenn sie zu zwei Drittel entfernt wurde. „Bei Mäusen erreicht die Leber selbst nach einem derart dramatischen Eingriff bereits nach vier bis fünf Tagen beinahe wieder ihre ursprüngliche Größe“, beschreibt Augustin das rasante Wachstum. Da bei diesem Prozess neben Lebergewebe auch neue Blutgefäße entstehen müssen, ist die Leberregeneration ein gutes Modell, um die Angiogenese im Experiment zu untersuchen.

Um nun die mögliche Beteiligung von Stammzellen des Knochenmarks zu untersuchen, bestrahlten die Forscher Mäuse, um die vorhandenen Knochenmarkszellen durch transplantierte zu ersetzen, die das fluoreszierende Eiweißmolekül GFP tragen. Dadurch lassen sich Zellen, die sich aus diesen Knochenmarkszellen entwickelt haben, leicht im Mikroskop nachweisen. Im Anschluss entfernten die Wissenschaftler bei einem Teil der Tiere zwei Drittel der Leber und prüften zehn Tage später, ob sich leuchtende Zellen aus dem Knochenmark im Endothel der neu gebildeten Blutgefäße befinden. „Wir wurden tatsächlich fündig – allerdings auch bei Kontrolltieren, bei denen wir die Leber gar nicht operiert hatten“, sagt Mahak Singhal, einer der Erstautoren der Studie. „Es lag daher nahe, dass dieser Effekt nicht vom chirurgischen Eingriff an der Leber, sondern vielmehr von der Bestrahlung herrührte.“

Um dies zu prüfen, wiederholten die Forscher ihr Experiment mit genetisch veränderten Mäusen, bei denen transplantierte Knochenmarkszellen das ursprüngliche Knochenmark der Nager überwuchert und verdrängt und so ein Austausch ohne Bestrahlung möglich wird. Diesmal fanden

sich in keinem der Tiere - egal ob operiert oder mit unbehelligter Leber - leuchtende Zellen aus dem Knochenmark im Endothel.

Durch eine Reihe weiterer Experimente konnten die DKFZ-Forscher letztlich den Beweis erbringen, dass das Endothel bei der Regeneration der Leber im Normalfall dadurch entsteht, dass sich reife Endothelzellen aus der Umgebung vermehren und neue Gefäße bilden. Nur wenn das Gefäßbett massiv geschädigt ist, etwa durch Bestrahlung, wird der Nachschub aus den EPC im Knochenmark rekrutiert. „Das ist auch absolut sinnvoll“, erklärt Augustin. „Denn wenn sich die Leber nach einem Schaden regeneriert oder andere Wunden im Körper heilen müssen, ist Schnelligkeit gefragt.“

Dann sei es für den Körper wesentlich günstiger, rasch auf vorhandene Zellen zurückzugreifen, die sich lediglich ein paar Mal vermehren müssen. Stammzellen aus dem Knochenmark müssten dagegen erst langwierig expandieren und ausreifen, bevor sie in ausreichender Menge und mit den benötigten Eigenschaften zur Verfügung stehen.

Mahak Singhal, Xiaoting Liu, Donato Inverso, Kai Jiang, Jianing Dai, Hao He, Susanne Bartels, Weiping Li, Ashik Ahmed Abdul Pari, Nicolas Gengenbacher, Eva Besemfelder, Lijian Hui, Hellmut G. Augustin und Junhao Hu: Endothelial cell fitness dictates the source of regenerating liver vasculature. *Journal of Experimental Medicine*, 2018, doi: 10.1084/jem.20180008