MedWiss.Online

Neues Kapitel der gefäßbiologischen Forschung aufgeschlagen

Wissenschaftler des European Center for Angioscience nutzen Big Data Analyse zur Erforschung von Blutgefäßen

Die Analyse von riesigen Datenmengen (Big Data), in der onkologischen Forschung längst Routine, kommt nun auch in der kardiovaskulären Forschung an. Wissenschaftler um Professor Dr. Hellmut Augustin vom European Center for Angioscience (ECAS) an der Medizinischen Fakultät Mannheim und dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg setzten die Big Data Analyse nun erstmals ein, um die Mechanismen der „vaskulären Ruhe“ in den die Gefäße auskleidenden Endothelzellen zu erforschen, ein Zustand, der für die menschliche Gesundheit von entscheidender Bedeutung ist.

In einem genomweiten Ansatz untersuchten die Gefäßforscher in Mäusen das physiologische Programm der Blutgefäßausreifung beim Übergang vom neugeborenen zum erwachsenen Organismus. Sie konnten auf diese Weise zeigen, welche Gene bei der Kontrolle der vaskulären Ruhe aktiv sind, und dass die Gefäßausreifung stark epigenetisch kontrolliert ist.

Das vaskuläre System besteht aus Gefäßen – Arterien, Kapillaren und Venen –, über die das Blut den gesamten Körper mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Die inneren Oberflächen der Blutgefäße sind mit einer dünnen Schicht von Endothelzellen ausgekleidet. Sie bilden eine Barriere und gleichzeitig eine kommunizierende Grenzfläche zwischen dem in den Gefäßen zirkulierenden Blut und dem umgebenden Gewebe.

Früh im Leben eines Organismus, wenn das Gefäßsystem noch im Wachstum ist, vermehren sich die Endothelzellen durch Zellteilung. Hat das Gefäßsystem jedoch seine endgültige Größe erreicht, stagniert die Zellvermehrung. Das Gefäßsystem eines Erwachsenen ist entsprechend mit einer gleichbleibenden Schicht von langlebigen ruhenden Endothelzellen ausgekleidet. Dieser natürliche Zustand wird als „vaskuläre Ruhe“ bezeichnet.

Die Aufrechterhaltung einer ruhenden Schicht von Endothelzellen ist von zentraler Bedeutung für die Gesundheit. Störungen, die die Funktion der Gefäße beeinträchtigen (vaskuläre Dysfunktion), sind mit einer breiten Palette von Krankheiten assoziiert. Dazu zählen der Schlaganfall, Herzerkrankungen und auch Krebs. Obwohl die vaskuläre Dysfunktion eine der Haupttodesursachen ist, ist bisher wenig erforscht, wie der Zustand der vaskulären Ruhe herbeigeführt und kontrolliert wird.

Um dies zu entschlüsseln, unterzogen die Gefäßforscher des ECAS in Zusammenarbeit mit der von Professor Dr. Christoph Plass geleiteten Abteilung des DKFZ „Epigenomik und Krebsrisikofaktoren“ Endothelzellen aus Blutgefäßen der Lunge von neugeborenen und erwachsenen Mäusen einer umfangreichen vergleichenden Analyse der Genexpression. Sie konnten dabei ermitteln, welche Gene in den jeweiligen Entwicklungsstadien aktiv sind.

Für die vaskuläre Ruhe scheinen insbesondere zwei Gene (Smad6 und Smad7) eine wichtige Rolle zu spielen. Die durch sie kodierten Proteine SMAD6 und SMAD7 hemmen Proteine der TGFbeta-

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

Familie, die wichtig für das Zellwachstum sind. Die Beobachtung, dass Endothelzellen in erwachsenen Mäusen mehr SMAD6 und SMAD7 produzieren als in jungen Mäusen, könnte erklären, warum die Endothelzellen erwachsener Mäuse die Vermehrung und Migration einstellen.

Anschließend setzten die Wissenschaftler die vergleichende Analyse der Genexpression mit dem ebenfalls genomweit ermittelten Programm epigenetischer Modifikationen der DNA in Beziehung. Epigenetische Veränderungen sind DNA-Modifikationen, die die Funktion eines Gens verändern können, ohne die DNA-Sequenz zu beeinflussen. Die Wissenschaftler konnten dabei zeigen, dass die Genaktivität stark mit epigenetischen Veränderungen in den Genen korreliert, die an der vaskulären Ruhe beteiligt sind.

Die wissenschaftliche Arbeit ist aktuell publiziert*. Sie eröffnet das Zeitalter der Big Data Analyse in der gefäßbiologischen Forschung und damit ein neues Kapitel der Gefäßbiologie. Die Erkenntnisse bilden auch die Basis für das von Professor Dr. Hellmut Augustin unlängst eingeworbene und mit 2,3 Mio. Euro geförderte Advanced Grant „AngioMature“ des Europäischen Forschungsrats**.

In den kommenden fünf Jahren wird die Forschung die Moleküle ins Visier nehmen, die dem Körper dazu verhelfen, ein ruhendes Blutgefäßsystem aufrecht zu erhalten. Sie sind potentielle Kandidaten für die zielgerichtete Therapie der vaskulären Dysfunktion. Erste Schritte sind bereits getan: Systemweite Untersuchungen von Transkriptom und Epigenom von Endothelzellen aus gesunden und tumortragenden erwachsenen Mäusen konnten beim Tumorwachstum epigenetische Veränderungen identifizieren, die in den entwicklungsbiologischen Zustand der Zellvermehrung zurückfallen.

*Publikation
The transcriptomic and epigenetic map of vascular quiescence in the continuous lung endothelium.
Katharina Schlereth, Dieter Weichenhan, Tobias Bauer, Tina Heumann, Evangelia Giannakouri, Daniel Lipka, Samira Jaeger, Matthias Schlesner, Patrick Aloy, Roland Eils, Christoph Plass, Hellmut G. Augustin
eLife 2018;7:e34423.
DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.34423

**AngioMature
Mechanisms of vascular maturation and quiescence during development, homeostasis and aging
Mechanismen der vaskulären Ausreifung und Ruhe während der Entwicklung, Homöostase und Alterung

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de