

Ruhig Blut: Was Blutgefäße in Schach hält

Blutgefäße sind von einer Zellschicht ausgekleidet, das Endothel ist eine entscheidende Barriere zwischen Blut und umliegendem Gewebe. Wie diese Zellen ihren Ruhezustand aufrechterhalten, haben nun Forscher*innen des BIH & MDC Center for Vascular Biomedicine in „Nature Cell Biology“ veröffentlicht.

In ihrem Inneren sind Blutgefäße von einer hauchdünnen Zellschicht ausgekleidet: Das Endothel ist eine entscheidende Barriere zwischen Blut und umliegenden Gewebe. Der einlagige Zellverband fördert den Austausch von Sauerstoff und Nährstoffen, verhindert aber gleichzeitig den unkontrollierten Austritt von Blutbestandteilen. Nur bei erhöhtem Stoffwechselbedarf des Gewebes, etwa bei Wachstum, Wundheilung oder auch wenn ein Tumor entsteht, geben Endothelzellen diesen stabilen Zellverband auf, um sich zu teilen und neue Blutgefäße zu bilden. Die Signale, die dieses Aktivwerden auslösen, sind gut untersucht. Wenig dagegen wusste man bisher, wie Endothelzellen ihren stabilen Ruhezustand aufrechterhalten. Genau dies haben nun Wissenschaftler*innen des BIH & MDC Center for Vascular Biomedicine zusammen mit einem internationalen Forschungsteam herausgefunden.

Professor Michael Potente ist Kardiologe und Blutgefäßforscher. Erst vor wenigen Monaten kam er vom Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung an das Berlin Institute of Health (BIH) in der Charité, wo er nun in seine neuen Labore im gerade eröffneten Käthe-Beutler-Haus in Berlin-Buch einzieht. Dort forscht er am BIH & MDC Center for Vascular Biomedicine. „Auch in diesen bewegten Zeiten haben wir mit Nachdruck an unserem großen Projekt gearbeitet, Blutgefäße besser zu verstehen“, erklärt der Professor für Vaskuläre Biomedizin. „Denn Blutgefäße gibt es überall im Körper, und so spielen sie auch bei vielen Krankheiten eine tragende Rolle.“

Ruhsignale gesucht

Normalerweise befinden sich Blutgefäße im erwachsenen Körper in einem stabilen Ruhezustand. Neue Gefäßkapillaren sprießen nur selten aus, etwa im weiblichen Zyklus, der Wundheilung oder aber bei krankhaften Prozessen wie dem Tumorstadium. Die Signale, die die Endothelzellen dann anregen, sich zu teilen, sind zum Großteil bekannt. „Wir wollten jetzt verstehen, was Endothelzellen umgekehrt im Ruhezustand hält – ein Zustand, der auch als Quieszenz bezeichnet wird“, sagt Michael Potente.

Die Wissenschaftler*innen aus seinem Team wussten ziemlich genau, wo sie suchen mussten: „Es gibt Faktoren, die die Zelle daran hindern, sich zu vermehren. Ein solcher Faktor ist FOXO1, der das Ablesen von Erbinformation in Zellen steuert: Wenn wir FOXO1 in Endothelzellen ausschalten, wachsen die Gefäße übermäßig. Umgekehrt können wir durch das gezielte Anschalten dieses Faktors Blutgefäßbildung stoppen. Wir wollten nun herausfinden, wie genau FOXO1 das macht“, erklärt Jorge Andrade, einer der drei Erstautoren der Veröffentlichung.

Ein „Endothel-Beruhiger“?

Dazu überführten die Wissenschaftler*innen eine dauerhaft aktive Form von FOXO1 in Endothelzellen. Das führte dazu, dass Endothelzellen aufhörten, sich zu teilen und in einem Zustand der Inaktivität verharrten. Um herauszufinden wie FOXO1 das schafft, untersuchten die

Forscher*innen den Stoffwechsel (Metabolismus) der Zellen. Hierzu isolierten sie sämtliche Stoffwechselprodukte aus den Zellen, die auch als Metabolite bezeichnet werden. „Dabei haben wir gesehen, dass vor allem die Konzentration von 2-Hydroxyglutarat durch FOXO1 anstieg, einem Metaboliten, der in der Krebsmedizin bereits sehr bekannt ist“, berichtet Ana Costa, ebenfalls Erstautorin des Papiers. Die Forscher*innen fanden allerdings heraus, dass es sich um eine besondere Form des 2-Hydroxyglutarat handelt: das S-2-Hydroxyglutarat. „Diese Variante unterscheidet sich in Struktur und Funktion von dem in manchen Krebszellen gebildeten Metaboliten“, sagt Costa.

Um die Rolle von S-2-Hydroxyglutarat als möglichem „Endothel-Beruhiger“ zu bestätigen, machten die Wissenschaftler*innen weitere Experimente mit den Endothelzellen: Sie gaben die Substanz in verschiedenen Konzentrationen und für verschiedene Zeiten zu normalen Endothelzellen. „Dabei haben wir beobachtet, dass allein S-2-Hydroxyglutarat in der Lage ist, Endothelzellen in der Quieszenz zu halten“, sagt Chenyue Shi, die dritte Erstautorin der Arbeit. Weitere Untersuchungen zeigten, dass das S-2-Hydroxyglutarat seine Wirkung entfaltet, indem es das Ablesen wachstumssteuernder Gene kontrolliert. Auch in Mausmodellen verhinderte das Stoffwechselprodukt das Auswachsen neuer Gefäße, hatte aber auf bereits vorhandene Blutgefäße keine negativen Auswirkungen. Entfernten die Wissenschaftler*innen 2-Hydroxyglutarat wieder, erlangten Endothelzellen ihre Fähigkeit, neue Blutgefäße zu bilden, wieder zurück.

Blutgefäße gezielt beeinflussen

„Gerade vor dem Hintergrund, dass ein „Zuviel“ oder ein „Zuwenig“ von neuen Blutgefäßen bei vielen Krankheiten eine Rolle spielt, ist es für uns enorm wichtig, die grundlegenden Mechanismen dahinter besser zu verstehen“, fasst Michael Potente die Ergebnisse zusammen. „Unser langfristiges Ziel ist es, das Wachstum und die Funktion von Blutgefäßen gezielt und möglichst ohne Nebenwirkungen therapeutisch beeinflussen zu können. Diesem Ziel sind wir mit der vorliegenden Arbeit ein Stück nähergekommen.“

Gemeinsame Pressemitteilung von BIH und MDC

Text: Stefanie Seltmann, BIH

Weiterführende Informationen

- [Feierliche Einweihung des Käthe-Beutler-Hauses](#)
- [BIH & MDC Center for Vascular Biomedicine](#)

Literatur

Jorge Andrade, Chenyue Shi, Ana S. H. Costa et al. (2021): „Control of endothelial quiescence by FOXO-regulated metabolites“. Nature Cell Biology, [DOI 10.1038/s41556-021-00637-6](https://doi.org/10.1038/s41556-021-00637-6).