

Wenn ein Gen zwei Wege geht: Neue Erkenntnisse zur Steuerung der Gefäßreparatur

Würzburger Forschende entschlüsseln die Rolle von FLT1-Isoformen bei der Gefäßneubildung und Herzregeneration

Die Bildung neuer Blutgefäße wird durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Signalstoffe und Rezeptoren gesteuert. Einer dieser Rezeptoren, FLT1, kommt in einer vollständigen und einer verkürzten Form vor. Welche Aufgaben die beiden Varianten bei der Gefäßbildung übernehmen, war bislang weitgehend unklar. Im Rahmen des Sonderforschungsbereichs SFB 1525 „Kardio-immune Schnittstellen“ hat die Experimentelle Biomedizin II am Universitätsklinikum Würzburg nun ein neues Mausmodell entwickelt. Damit konnten die Forschenden unter der Leitung von Prof. Dr. Alma Zerneck-Madsen erstmals gezielt untersuchen, welche Rolle die verkürzte Form von FLT1 für die Entwicklung und Reparatur von Blutgefäßen spielt. Die in dem Fachjournal „Cardiovascular Research“ veröffentlichten Erkenntnisse könnten langfristig zu neuen Ansätzen bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen beitragen.

Würzburg. Nach einem Herzinfarkt oder bei Durchblutungsstörungen versucht der Körper, die Engpässe in der Blutversorgung durch den Ausbau des Gefäßnetzes auszugleichen. Sobald dem Körper ein Sauerstoffmangel signalisiert wird, schüttet er spezielle Botenstoffe, wie beispielsweise den Gefäßwachstumsfaktor (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor), aus. Damit das Signal der VEGFs zur sogenannten Angiogenese, also der Neubildung von Blutgefäßen aus bereits vorhandenen Gefäßen, in der Endothelzelle ankommt, muss es an die Rezeptoren dieser Zellen binden. Eines dieser Rezeptorproteine ist VEGFR1, das durch das Gen FLT1 kodiert wird.

fFLT1 und sFLT1: Zwei Isoformen eines Gens

Aus dem Gen entstehen jedoch zwei Varianten von FLT1. Der vollständige Rezeptor (fFLT1 für full-length FLT1) sitzt in der Zellmembran, während die verkürzte, lösliche Variante (sFLT1 für soluble FLT1) frei im Gewebe schwimmt. Wie genau die beiden Formen von FLT1 die Bildung neuer Blutgefäße, die Reparatur von geschädigtem Gewebe und die Erholung der Herzfunktion beeinflussen, war bislang jedoch weitgehend unklar.

Prof. Dr. Alma Zerneck-Madsen, Leiterin des Instituts für [Experimentelle Biomedizin II](#) am Universitätsklinikum Würzburg (UKW), liefert mit ihrer aktuellen Studie, die in der Fachzeitschrift „[Cardiovascular Research](#)“ veröffentlicht wurde, neue Einblicke in die biologische Funktion von FLT1.

Alternative Polyadenylierung (APA) als molekularer Schalter

Die unterschiedlichen Varianten entstehen durch alternative Polyadenylierung (APA). Bei diesem natürlichen zellulären Prozess entscheidet die Zelle, an welcher Stelle sie die mRNA, also die Kopie des FLT1-Gens und somit den Bauplan für das Protein FLT, abschneidet. „Wir erkennen immer häufiger, dass APA die Expression vieler Gene beeinflusst, die mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Zusammenhang stehen“, sagt Prof. Dr. Alma Zerneck-Madsen. Allerdings standen bislang keine In-vivo-Modelle zur Verfügung, mit denen sich APA gezielt verändern und die Auswirkungen auf die

physiologischen Funktionen der verschiedenen Isoformen untersuchen ließen. **Etablierung eines innovativen experimentellen Ansatzes zur Untersuchung verkürzter Proteinvarianten**

Gemeinsam mit ihrem Team hat sie ein spezielles Mausmodell entwickelt, mit dem sich die APA gezielt nutzen lässt, um die Bildung der verschiedenen FLT1-Proteinvarianten im lebenden Organismus zu steuern. Durch die Veränderung der Expression der membrangebundenen FLT1-Variante hin zur verkürzten, löslichen Form konnten die Forschenden erstmals die Funktionen der beiden Isoformen unterscheiden.

Lösliche FLT1-Variante wirkt sich positiv auf Gefäßneubildung und Herzregeneration aus

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass die lösliche FLT1-Variante ausreicht, um die normale Entwicklung des Gefäßsystems während der Embryonalentwicklung, die sogenannte Vasculogenese, aufrechtzuerhalten“, berichten die beiden Erstautorinnen Maja Bundalo und Sandra Vorlova. „Gleichzeitig führte die veränderte Isoformverteilung, also das Fehlen der vollständigen FLT1-Variante, dazu, dass sich nach einem Gewebeschaden mehr neue Blutgefäße bildeten. Dadurch wurde das geschädigte Gewebe besser versorgt und das Herz konnte sich nach einem Infarkt deutlich besser regenerieren.“

Auf molekularer Ebene führte die Veränderung der FLT1-Expression zu einer Umprogrammierung von Endothel- und Herzmuskelzellen, wodurch diese energieeffizienter und entzündungshemmender wurden. Diese Veränderungen könnten die beobachteten kardioprotektiven Effekte erklären.

Perspektiven für neue Therapieansätze

Da diese im Rahmen des Würzburger Sonderforschungsbereichs [SFB 1525](#) „Kardio-immune Schnittstellen“ gewonnenen Erkenntnisse langfristig zur Entwicklung neuer Therapieansätze für Herz-Kreislauf-Erkrankungen beitragen könnten, arbeitet das interdisziplinäre Team gemeinsam mit nationalen und internationalen Partnern daran, die hier identifizierten Mechanismen therapeutisch nutzbar zu machen.

Außerdem möchten die Forschenden die Funktion der FLT1-Gen-Isoformen in anderen Zelltypen und Krankheitsmodellen untersuchen. Das neue Mausmodell erweitert den Forschungshorizont über die Herz-Kreislauf-Forschung hinaus und ermöglicht die Untersuchung der Funktion von sFLT1 in anderen Erkrankungen. Insbesondere bei Präeklampsie und bei Tumoren sind Veränderungen der sFLT1-Expression bereits seit Längerem bekannt. „Da solche Mechanismen in einer Vielzahl von Genen vorkommen, eröffnet die Arbeit zudem neue Möglichkeiten für die Erforschung bislang unbekannter Genfunktionen“, kommentiert Alma Zerneck-Madsen.

Publikation: Maja Bundalo, Sandra Vorlova, Jessica Ulrich, Giuseppe Rizzo, Elke Butt, Hendrik Bartolomaeus, Hla Ali, Ruggero Barbieri, Leon Richter, Leonie Höna, Manuel Egg, Julian Bock, Sarah Schäfer, Núria Amézaga Solé, Annabelle Rosa, Clément Cochain, Andreas Beilhack, Wolfgang Kastenmüller, Erik Henke, Boris V. Skryabin, Timofey S. Rozhdestvensky, Moritz Wildgruber, Kari Alitalo, Kristina Lorenz, Michaela Kuhn, Alma Zerneck. Redirecting full-length FLT1 expression towards its soluble isoform by targeting alternative polyadenylation promotes postischaemic angiogenesis, *Cardiovascular Research*, 2026, cvag198, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvag198>

Text: KL/Wissenschaftskommunikation