

# Neue Konzepte der Psoriasis- und der Melanometastasierung

Aktuelle Forschungsergebnisse zu den Blut- und Lymphgefässen der Haut

*Bei chronischen Hautentzündungen sind die Gefässe oft aktiviert, vermehrt permeabel und vergrössert. Die im Rahmen der Angiogenese proliferierenden Endothelzellen exprimieren Adhäsionsmoleküle sowie Zytokine, sodass sich Leukozyten anlagern und in die Haut eindringen können. Neue Studien haben ergeben, dass sich die Hemmung der Blutgefässaktivierung anti-entzündlich auswirkt. Topisch applizierte antiangiogene Medikamente könnten sich zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten wie der Psoriasis oder der Rosazea eignen, ohne dass dabei Nebenwirkungen der systemischen Angiogenesehemmertherapie auftreten. Auch die Lymphgefässe der Haut können aktiviert werden, wobei die Lymphangiogenese eine wichtige Rolle bei der Wundheilung, bei Entzündungen und bei der Melanometastasierung spielt. Über neue Forschungsergebnisse aus erster Hand berichtete Dr. Michael Detmar, Pharmazeutisches Institut der ETH Zürich, an der 94. Jahresversammlung der SGDV.*

In der Haut gibt es nicht nur ein Bewässerungssystem, zu dem Arterien und Venen gehören, sondern auch ein Entwässerungssystem, das aus den «Abwasserkanälen» der lymphatischen Gefässe besteht. Die Zellen der Blut- und Lymphgefässe teilen sich normalerweise nicht, ausser etwa in der Embryonalphase, bei der Wundheilung und beim Wachstum der Haare während der Anagenphase. Beim UV-Schaden, bei der Psoriasis, der Rosazea und weiteren entzündlichen Hautkrankheiten sind die Blutgefässe der Haut aktiviert, wobei neue Kapillaren ausgehend von bereits vorhandenen Blutgefässen wachsen können (Angiogenese). Bei der Psoriasis ist histologisch neben der epidermalen Hyperplasie und der entzündlichen Infiltration auch eine starke Aktivierung der Blutgefässe mit Vermehrung und Vergrösserung feststellbar.

## Entzündliche Hautkrankheiten mit Gefässbeteiligung

|                          |                     |
|--------------------------|---------------------|
| Psoriasis                | Rosazea             |
| Atopische Dermatitis     | Alopecia areata     |
| UV-Schaden               | Bullöses Pemphigoid |
| Dermatitis herpetiformis | Erythema multiforme |
| Systemische Sklerose     | (Quelle: [1])       |

## Mit topischen Angiogenesehemmern die Psoriasis behandeln?

Bei der Blutgefässbeteiligung im Rahmen der Psoriasis handelt es sich nicht bloss um eine unwichtige Begleiterscheinung, wie lange angenommen wurde. Michael Detmar konnte als erster Forscher im Jahr 1994 den Nachweis vorlegen, dass der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF, vascular endothelial growth factor) bei Psoriasis in der Epidermis von Keratinozyten stark vermehrt gebildet wird. In gesunder Haut wird dagegen fast kein VEGF gebildet. Auch die beiden spezifischen Rezeptoren des VEGF sind bei Psoriasis vermehrt exprimiert. VEGFR-1 kommt an den Endothelzellen der Blutgefässe vor, VEGFR-2 zusätzlich auch an den Endothelzellen der Lymphgefässe (1). Durch Anlagerung an diese Rezeptoren kann VEGF die Blut- und Lymphgefässe aktivieren und die Endothelzellproliferation in Gang bringen.

Wahrscheinlich spielt VEGF eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Psoriasis. Darauf deuten Tierexperimente hin, in denen es allein durch spezifische Aktivierung der Blutgefässe mit VEGF gelang, das gesamte Spektrum von Psoriasisveränderungen hervorzurufen. Manche der zurzeit gebräuchlichen Psoriasis-therapien haben antiangiogene Wirkungen, zum Beispiel Vitamin-D<sub>3</sub>-Analoge, TNF-alpha-Blocker, Methotrexat, Ciclosporin, Kortikosteroide (1). Eine innovative Behandlungsmöglichkeit der Psoriasis könnte darin bestehen, den VEGF durch einen therapeutischen Antikörper (z.B. Bevacizumab) zu blockieren oder die Signaltransduktion der VEGF-Rezeptoren durch kleinmolekulare Medikamente (z.B. Sorafenib, Sunitinib) zu hemmen. Weil die systemische Behandlung mit Angiogenesehemmern mit manchen Nebenwirkungen verbunden ist, kommt für die Psoriasis-therapie bevorzugt die topische

Anwendung kleinmolekularer Angiogenesehemmer auf der Haut in Betracht, die zu den gleichen Effekten wie die systemische Gabe führt. Bereits wurden bei Patienten mit Psoriasis entsprechende klinische Studien durchgeführt.

### Neues Konzept der Melanometastasierung

Bis vor Kurzem ging man bei der Melanomausbreitung von einem passiven Prozess aus, dessen genaue Mechanismen unbekannt waren. Allgemein wurde angenommen, dass Melanomzellen, die in die Dermis invadieren, dort auf Lymphgefäße treffen, die passiv als Kanäle dienen, durch die die Krebszellen die Lymphknoten erreichen (2). In den letzten 12 Jahren wurden Wachstumsfaktoren und Strukturbesonderheiten der Lymphgefäße intensiv erforscht, sodass ein neues, für die Diagnose, die Prognose und die Behandlung bedeutsames Konzept der Melanomausbreitung entstehen konnte.

Lymphgefäße der Haut unterscheiden sich strukturell von den Blutgefässen. Lymphgefäße besitzen nur eine einzige Schicht von Endothelzellen. Anders als bei Blutgefässen fehlen die Basalmembran, die Perizyten und die glatten Muskelzellen. Meist sind Lymphgefäße kollabiert. Wenn Flüssigkeit in die Haut eintritt und ein Ödem entsteht, ziehen in der extrazellulären Matrix verankerte Filamente (anchoring filaments) die Lymphgefäße auf, sodass Flüssigkeit eindringen und durch Drainage entfernt werden kann. Auch können antigenpräsentierende dendritische Zellen durch die Lymphgefäße in die Lymphknoten wandern, um dort Immunantworten auszulösen. Ähnlich können Krebszellen in Lymphknoten metastasieren.

Ein Meilenstein bei der Erforschung der Lymphgefäße war die Entdeckung des Wachstumsfaktors VEGF-C, der einen eigenen Rezeptor in Lymphgefässen besitzt (VEGFR-3). VEGF-C ist der wichtigste Faktor, der während der embryonalen Entwicklung das Lymphgefässwachstum induziert. In einem experimentellen Tumorsystem konnte die Forschergruppe um Michael Detmar vor 12 Jahren nachweisen, dass bei Melanomen, die den Wachstumsfaktor VEGF-C exprimieren, eine Invasion von Lymphgefässen bis ins Zentrum des Tumors stattfindet (3). Solche Lymphgefäße, in denen sich zum Teil Metastasen befanden, wurden auch bei anderen Tumoren entdeckt. Wenn die Tumoren viele, aktiv proliferierende Lymphgefäße aufwiesen, kamen auch in den Lymphknoten und den Lungen vermehrt Metastasen vor.

### Lymphangiogenese als prognostischer Marker beim Melanom

Durch Untersuchung der Primärtumoren von Melanompatienten konnte Michael Detmar danach zeigen, dass die Entdeckung des neuen Mechanismus der Krebsausbreitung dazu verwendet werden kann, prognostisch vorherzusagen, bei welchen Patienten das Risiko erhöht ist, Metastasen zu entwickeln. Während Blutgefäße durch das ganze Melanom vorkommen, findet die Lymphangiogenese in einzelnen «hot spots» statt. Retrospektiv wurden 18 Primärtumoren mit früher

Lymphknotenmetastasierung (innerhalb eines Jahres aufgetreten) und 19 nicht metastasierende Melanome untersucht (4). Wenn im Primärtumor keine oder fast keine Lymphgefäße vorhanden waren, also keine oder fast keine Lymphangiogenese stattfand, waren alle betroffenen Patienten 10 Jahre später noch am Leben. Wenn die Tumoren dagegen viele Lymphgefäße enthielten, lebten nach 10 Jahren nur noch 15 Prozent der Patienten (4). Dieser dramatische Unterschied unterstreicht die Bedeutung der aktiven Tumorlymphangiogenese bei Patienten mit Melanomen. Bis heute haben mehr als 100 Publikationen dieses neue Konzept bei unterschiedlichen Krebsformen (z.B. auch beim Mamma- und Kolonkarzinom) bestätigt, wie Michael Detmar sagte.

Das Ausmass der Lymphangiogenese im Primärtumor (vermehrte und vergrösserte Lymphgefäße) ist auch ein sensitiver Prädiktor dafür, ob bereits Metastasen im Sentinellymphknoten vorhanden sind oder nicht. Es wäre also hilfreich, im Primärtumor die Lymphgefäße zu untersuchen. Auch der Wächterlymphknoten wird vom Tumor durch VEGF-C stimuliert und entwickelt mehr Lymphgefäße, bereits bevor die Tumorzellen metastasieren (5). Durch diese Lymphknoten-Lymphangiogenese können sich die Tumorzellen besser im Sentinellymphknoten einnisten und leichter in die nächsten Lymphknotenstationen und schliesslich als Fernmetastasen in Organe metastasieren. Derzeit werden bildgebende Verfahren entwickelt, die es erlauben, spezifisch das Lymphgefässwachstum in Lymphknoten nicht invasiv darzustellen. ●

### Alfred Lienhard

#### Referenzen:

1. Huggenberger R and Detmar M. The cutaneous vascular system in chronic skin inflammation. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011; 15: 24–32.
2. Christiansen A and Detmar M. Lymphangiogenesis an cancer. *Genes and Cancer* 2011; 2: 1146–1158.
3. Skobe M et al. Current induction of lymphangiogenesis, angiogenesis, and macrophage recruitment by Vascular Endothelial Growth Factor-C in melanoma. *Am J Pathol* 2001; 159: 893–903.
4. Dadras S et al. Tumor lymphangiogenesis : a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival. *Am J Pathol* 2003; 162: 1951–1960.
5. Hirakawa S et al. VEGF-C-induced lymphangiogenesis in sentinel lymph nodes promotes tumor metastasis to distant sites. *Blood* 2007; 109: 1010–1017.