



Pfizer Forschungspreis 2008 (Teil 1)

Glioblastome: Entdeckung neuer Mechanismen der Blutgefässbildung

Für ihre Erkenntnisse über Blutgefässbildungsprozesse durch «parakrine und autokrine Mechanismen des Apelin/APJ-Signalwegs», wegweisend für völlig neue Therapieansätze sowohl in der Onkologie bei Gliomen als auch in der Kardiologie, erhielten Dr. André Brändli und Dr. Roland Kälin einen der neun Forschungspreise, die das Unternehmen Pfizer in diesem Jahr zum 17. Mal an junge Wissenschaftler in der Schweiz für herausragende Arbeiten vergab.

Die Arbeiten der beiden Forscher zeigen, dass der Apelin/APJ-Signalweg sowohl bei embryonalen als auch bei pathologischen Blutgefässbildungsprozessen tätig ist. Insbesondere die Tumorangiogenese bei Gehirntumoren, wie dem Glioblastoma multiforme (GBM, häufigste Form der primären Hirntumoren bei Erwachsenen), ist durch die hohe Expression von Apelin und APJ charakterisiert. Diese Tatsache könnte einerseits für die Diagnose und Prognostizierung von Gehirntumorerkrankungen von Nutzen sein. Apelin und APJ stellen andererseits neuartige, viel versprechende Angriffspunkte für die Entwicklung neuer Arzneimittel zur Modulation der Blutgefässbildung dar. Viele der heute zugelassenen Arzneimittel hemmen die Aktivität von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Der Rezeptor APJ ist deshalb ein besonders prädestinierter Angriffspunkt für die Entwicklung von spezifischen APJ-hemmenden Arzneimitteln. Für Apelin könnten Antikörper zur spezifischen Hemmung entwickelt werden. Falls dies gelingt, könnten in Zukunft Apelin- und/oder APJ-hemmende Arzneimittel als alternative Therapeutika zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

Bedeutung des Apelin/APJ-Signalwegs

Im Zentrum der Grundlagenforschungsarbeit standen Untersuchungen zur Bedeutung des Apelin/APJ-Signalwegs für die Blutgefässbildung während der Entwicklung des Wirbeltierembryos und bei Krebserkrankungen. Bekannt war, dass der G-Protein-gekoppelte

Rezeptor APJ auf der Oberfläche von Blutgefässen vorgefunden wird und spezifisch vom sezernierten Protein Apelin aktiviert wird. Die Rolle dieses Signalwegs bei der Blutgefässbildung war bis anhin jedoch weitgehend unbekannt. Die Untersuchungen liefern erste Hinweise, dass die Apelin- und APJ-Gene während der Angiogenese aktiv werden. Dies konnte sowohl in verschiedenen Tiermodellen als auch an menschlichen Blutgefässzellen nachgewiesen werden, was auf einen alten, während der Evolution der Wirbeltiere unverändert gebliebenen Signalweg hinweist. Im Gegensatz zu APJ, welches in allen Blutgefässen vorgefunden wird, ist die Expression von Apelin nur auf Regionen beschränkt, wo sich neue Gefässe bilden werden. Die Apelin-Expression erfolgt parakrin und meist kurz vor der Bildung des neuen Gefässes. Im Weiteren zeigen die Untersuchungen von Gehirntumorbiopsien, dass der Apelin/APJ-Signalweg auch eng mit der Tumorangiogenese verknüpft ist. In gesundem Hirngewebe kann kein Apelin und nur wenig APJ auf den Blutgefässen nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu haben die Forscher eine stark erhöhte Aktivierung der beiden Gene in den sauerstoffarmen Regionen von Glioblastomen und ihren Tumorgefässen gefunden.

Erkenntnisse bei Glioblastomen

Glioblastoma multiforme zeichnen sich durch hohe Zellteilungs- und Zellsterberaten sowie ein ausgeprägtes Blutgefässwachstum (Angiogenese) aus. Patienten, bei denen GBM diagnostiziert wird, haben eine durchschnittliche Lebenserwartung von weniger als einem Jahr. Gängige Therapieverfahren,

wie chirurgische Eingriffe, Bestrahlungs- und Chemotherapien, haben bisher kaum lebensverlängernde Wirkungen gezeigt. Antiangiogenesehemmer werden heute in der onkologischen Klinik eingesetzt. Es scheinen sich jedoch Resistenzen zu entwickeln. In diesen Fällen umgehen die Tumoren die VEGF-Blockade und nutzen vermehrt alternative Proteine und Signalwege, um das Blutgefässwachstum zu stimulieren. Die Identifizierung neuer Angriffspunkte für die Entwicklung alternativer Anti-Angiogenese-Therapien ist daher von grosser Bedeutung. (hir)

Forschungsarbeit:
R.E. Kälin, M.P. Kretz, A.M. Meyer, A. Kispert, F.L. Heppner & A. W. Brändli: Paracrine and autocrine mechanisms of apelin signaling govern embryonic and tumorangiogenesis. *Dev. Biol.* 305: 599-614 (2007)

Weitere Informationen:
Dr. André Brändli
ETH Zürich
Institut für pharmazeutische Wissenschaften
E-Mail: brandli@pharma.ethz.ch

Dr. Roland Kälin
Charité Berlin
Institut für Neuropathologie
E-Mail: roland.kaelin@charite.de

Pfizer Forschungspreis 2008 für Medizin
Mit einer Preissumme von 360 000 Schweizer Franken ist der Pfizer Forschungspreis einer der bedeutendsten Forschungspreise für Medizin in der Schweiz. Prämiert wurden Forschungsarbeiten der Fachbereiche Herzkreislauf, Rheumatologie, Immunologie und klinische Immunologie, Infektiologie, Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems, Urologie, Nephrologie sowie erstmalig Onkologie. Die prämierten Arbeiten entstanden in Basel, Bern, Zürich und Lausanne. Neben dem Preisgeld erhalten die PreisträgerInnen als zusätzliche Ehrung die Bronzeplastik «Der Forscher», die Kurt Laurenz Metzler in limitierter Auflage für den Pfizer Forschungspreis geschaffen hat.



Dr. Roland Kälin und Dr. André Brändli bei spannenden Entdeckungen zur Blutgefässbildung bei Wirbeltierembryonen und Tumorbiopsien