



PRESSEMITTEILUNG

Zwei Fliegen, eine Klappe: Doppelter Nutzen von Heparin bei Krebspatienten mit Thrombose-Risiko

Mannheimer Wissenschaftler auf der Spur des Mechanismus, der Blutgerinnung und Tumor- Metastasierung verbindet

Tumorpatienten haben ein erhöhtes Risiko, Thrombosen zu entwickeln. Besonders häufig sind die Beinvenenthrombose und die Lungenembolie, bei der ein Blutgerinnsel mit dem Blutstrom in die Lunge gelangt und dort zum Verschluss einer Lungenarterie führt. Gleichzeitig ist mit dem Auftreten einer Thrombose eine deutlich schlechtere Prognose verbunden, da die erhöhte Gerinnungsaktivität anscheinend die Metastasierung fördert. Umgekehrt können Thrombosen auf einen nicht erkannten Tumor hinweisen, nachdem eine Studie überraschend zeigte, dass sich in jedem fünften Patienten mit einer Thrombose unbekannter Ursache (idiopathische Thrombose) ein Tumor verbirgt.

Ein direkter Zusammenhang zwischen der Blutgerinnung und der Ausbreitung eines Tumors ist daher evident. Bislang ist aber der Mechanismus, der Gerinnungsaktivität und Tumorprogression (Metastasierung) miteinander verbindet, nicht geklärt. Wissenschaftler der Sektion Experimentelle Dermatologie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg sind diesem Mechanismus auf der Spur. Ihre aktuellen Forschungsergebnisse zu dieser Fragestellung bilden das „Issue Highlight“ und schmücken

PRESSE- UND ÖFFENTLICHKEITSARBEIT

Wissenschaftskommunikation

Dr. Eva Maria Wellnitz

Telefon: +49 621 383-1159 (-3184)

Telefax: +49 621 383-2195

eva.wellnitz@medma.uni-heidelberg.de

28. Mai 2015

31 / 2015

Publikation

von Willebrand factor fibers promote cancer-associated platelet aggregation in malignant melanoma of mice and humans

Alexander T. Bauer, Jan Suckau, Kathrin Frank, Anna Desch, Lukas Goertz, Andreas H. Wagner, Markus Hecker, Tobias Goerge, Ludmila Umansky, Philipp Beckhove, Jochen Utikal, Christian Gorzelanny, Nancy Diaz-Valdes, Viktor Umansky, and Stefan W. Schneider

May 14, 2015; Blood: 125 (20)

DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-08-595686>

<http://www.bloodjournal.org/content/125/20/3153>

Cover der aktuellen Ausgabe von *Blood*



Die Abbildung aus der Publikation der Mannheimer Wissenschaftler zeigt einen Mikrothrombus bestehend aus einem fadenförmigen Netzwerk aus VWF (grün) und Blutplättchen (rot) nach der Aktivierung des Endothels durch Tumorzellen.

Universitätsmedizin Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
www.umm.uni-heidelberg.de

das Cover der aktuellen Ausgabe der renommierten Fachzeitschrift *Blood*.

Die Hypothese, die dem Forschungsansatz des Mannheimer Teams um Sektionsleiter Professor Dr. Stefan Werner Schneider zugrunde liegt: Der Tumor aktiviert sehr früh das Gerinnungssystem und macht sich dieses bei der Metastasierung zunutze. Denkbar wäre, dass die Tumorzellen das Gerinnungssystem quasi als Anker nutzen, um am Endothel der Gefäßinnenwand anzudocken und in der Folge in das Gewebe einzuwandern.

Mithilfe von Zellkulturen haben die Wissenschaftler untersucht, ob und wie Krebszellen mit dem Endothel kommunizieren. Sie konnten nachweisen, dass Melanomzellen tatsächlich humane Endothelzellen aktivieren und diese daraufhin die Gerinnung initiieren. Dies wird mittels Freisetzung des von Willebrand Faktors (VWF), eines essentiellen Gerinnungsmoleküls, ermöglicht. Der VWF bildet nach seiner Freisetzung ein hochadhäsives fadenförmiges Netzwerk, das unmittelbar Blutplättchen bindet und aktiviert.

In der Zellkultur, wie auch in einem Melanom-Mausmodell, konnten sie innerhalb von Sekunden nach der Aktivierung des Endothels durch maligne Tumorzellen kleinste Blutgerinnsel (Mikrothromben bestehend aus VWF und Blutplättchen; siehe Abbildung des *Blood-Covers*) nachweisen. Diese Mikrothromben lassen sich auch in Metastasen von Melanompatienten nachweisen. Als Hauptmediator der tumorvermittelten Endothelzellaktivierung wurde das Wachstumshormon VEGF-A (*Vascular Endothelial Growth Factor A*) identifiziert.

Interessanterweise erklärt diese Arbeit auch, warum

das gerinnungshemmende Medikament Marcumar® (oder Warfarin®) bei der Mehrzahl der Tumorpatienten mit einer Thrombose oder Lungenembolie nicht ausreichend anschlägt. Marcumar® ist ein Antagonist von Vitamin K, der der Thrombose entgegenwirkt, indem er die Fibrinbildung verhindert. Fibrin ist ein Bestandteil der plasmatischen Gerinnung, die über die Vernetzung der Blutplättchen essentiell zur Blutstillung beiträgt. Die Mikrothromben (bestehend aus VWF und Blutplättchen), die sich nach Aktivierung des Endothels durch Tumorzellen bilden, unterscheiden sich jedoch von dem Fibringerinnsel. Daher sind die Vitamin K Antagonisten hier nahezu wirkungslos.

Eine wichtige Konsequenz dieser Forschungsergebnisse: Es empfiehlt sich, Tumorpatienten zur Prophylaxe und Therapie von Thrombosen und Embolien dauerhaft (mindestens 6 Monate) mit einem niedermolekularen Heparin zu behandeln. Dieser Wirkstoff entfaltet seine Wirkung nicht nur indem er die Fibrinsynthese hemmt. Er verhindert darüber hinaus die tumorinduzierte Freisetzung von VWF und damit auch die Mikrothrombosierung.

Schließlich wurde die Wirkung von einem niedermolekularen Heparin hinsichtlich Mikrothrombosierung und Tumorprogression in einem Mausmodell überprüft. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass Heparin die Metastasierung verzögert, indem das Andocken von im Blutstrom zirkulierenden Tumorzellen an der Gefäßwand erschwert wird. Wird die durch die Melanomzelle initiierte Gerinnung unterbunden, verhindert dies die Metastasierung und verzögert den Tumorprogress. Erste Untersuchungen deuten darauf hin, dass sich dieser Effekt auch beim Menschen beobachten lässt.

Mit ihrer Forschung tragen die Mannheimer Wissenschaftler wesentlich dazu bei, den Zusammenhang zwischen der Blutgerinnung und der Tumorprogression bei Krebspatienten aufzuklären, so die Einschätzung von PD Dr. Lubor Borsig, ausgewiesener Experte der Universität Zürich auf dem Gebiet Metastasierungsforschung, in seinem Kommentar zur aktuellen Publikation.

Die Forschung zur Blutgerinnung ist eines der Projekte des von Mannheim aus geleiteten Sonderforschungsbereichs SFB/Transregio 23 („*Vascular Differentiation and Remodeling*“), der sich ausschließlich der Blutgefäßforschung widmet.