

Vascular endothelial growth factor (VEGF) Diagnostische Bedeutung

Dr. rer. nat. Cornelia Doebis

IMD Berlin MVZ

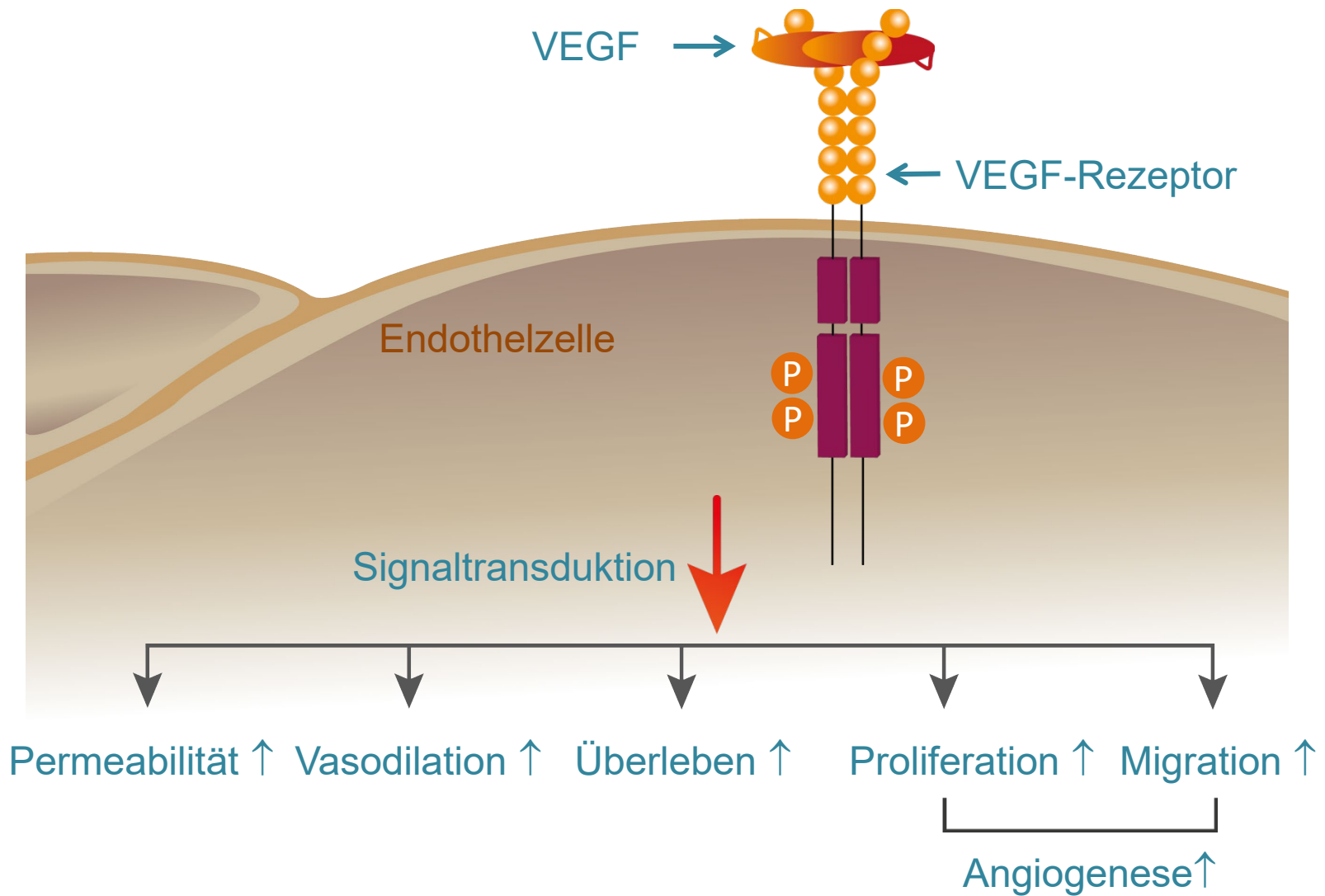
Vascular endothelial growth factor (VEGF)

- Signalmolekül in der Vaskulogenese und Angiogenese
- stimuliert das Wachstum von Blutgefäßendothelien
- bindet mit hoher Affinität an den VEGF-Rezeptor auf den Endothelzellen
⇒ löst Signalkaskade zur Bildung von Wachstumsfaktoren aus
- Hypoxie und Hypoglykämie sind die stärksten Stimulatoren der VEGF-Expression
- Induktion von Stickstoffmonoxid (NO) in der Gefäßwand
⇒ Vasodilatation und Absinken des Blutdrucks

VEGF Protein-Familie

VEGF Subtyp	Rezeptoren	Funktion
VEGF-A	VEGFR-1, VEGFR-2, Neuropilin-1	Angiogenese, Gefäßerhaltung
VEGF-B	VEGFR-1	Gefäßerhaltung
VEGF-C	VEGFR-2, VEGFR-3	Lymphangiogenese
VEGF-D	VEGFR-2, VEGFR-3	Lymphangiogenese
VEGF-E (viraler Faktor)	VEGFR-2	Angiogenese
Plazentarer Wachstumsfaktor (PlGF)	VEGFR-1, Neuropilin-1	Angiogenese, Entzündung

Vascular endothelial growth factor (VEGF)



Angiogenese

- findet in metabolisch aktiven Geweben statt
 - schnell wachsende Gewebe
 - geschädigte Gewebe
- bei vielen physiologischen Prozessen wie Embryogenese, Monatszyklus, Schwangerschaft und Wundheilung
- erhöhte Produktion von VEGF aber auch bei Tumorerkrankungen, diabetischer Retinopathie, Herzinfarkt oder Schlaganfall
- **Ziel ⇒ Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen**
- fließt Blut durch die neuen Gefäße, wird die VEGF-Ausschüttung gedrosselt
- physiologische Angiogenese-Hemmer:
Interferon- α , Plättchenfaktor-4 oder Angiostatin

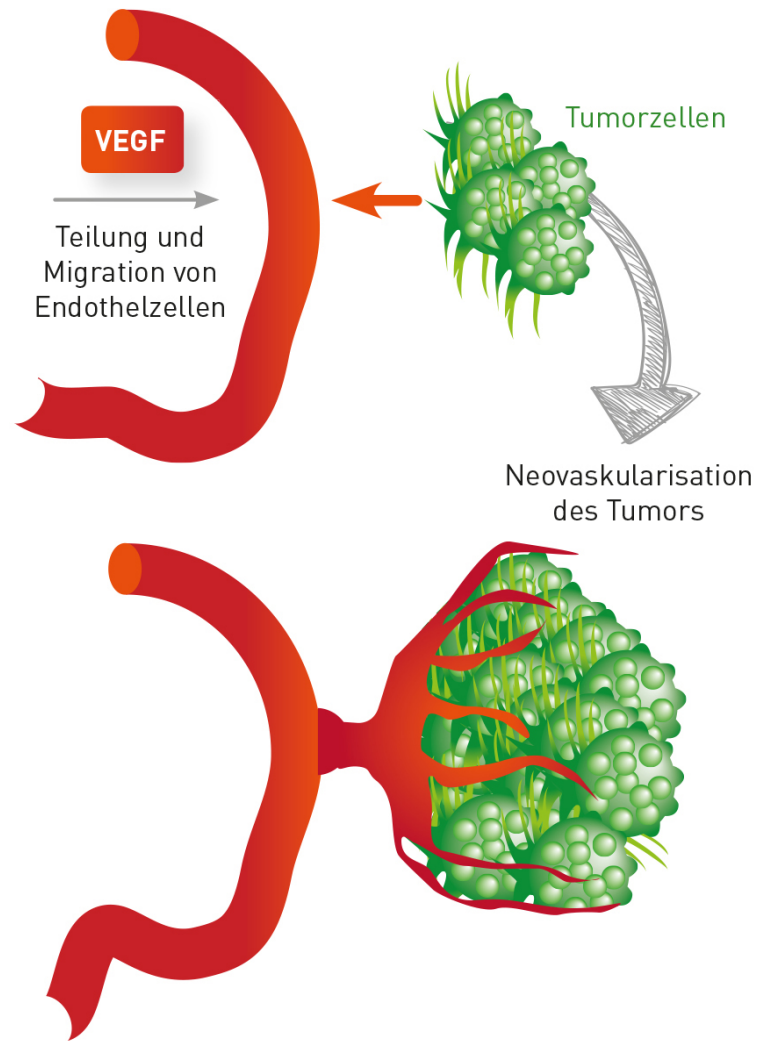
Indikationen für die VEGF-Bestimmung im Serum

- Progressionsmarker bei Tumorerkrankungen
- Differentialdiagnostik der Bartonella henselae Infektion

Progressionsmarker bei Tumorerkrankungen

- ab 2 mm^2 ist die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen nicht mehr gewährleistet
- VEGF stimuliert die Neubildung von Blutgefäßen und somit auch die Neovaskularisierung von Tumoren

VEGF und Tumor



VEGF und Tumor

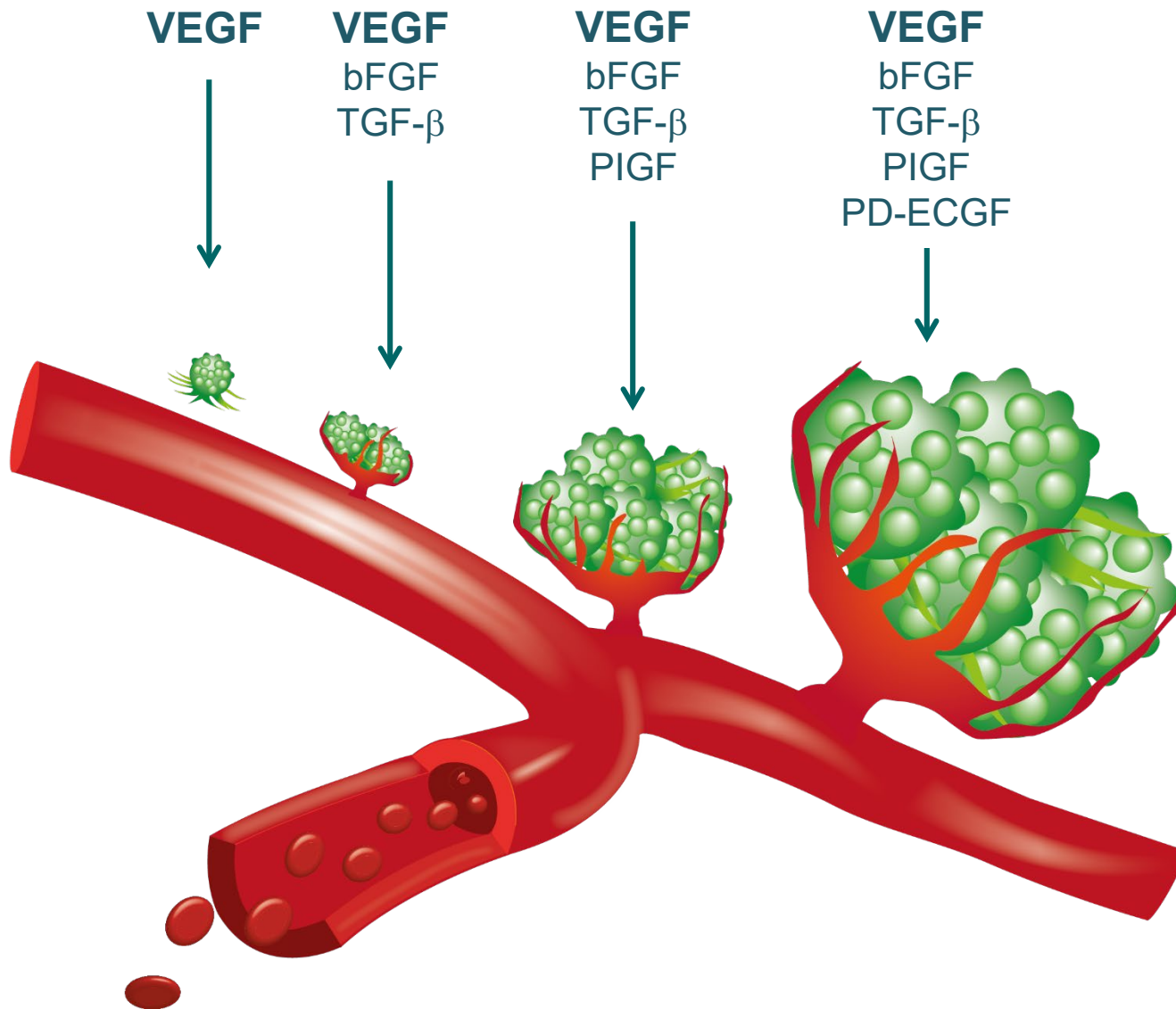
Frühes Tumorstadium:

- Ausbildung neuer Gefäße

Wachsender Tumor:

- weitere Gefäßbildung zur Sicherung der Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff
- Schutz vor Apoptose in den Endothelzellen
- Metastasierung
- Aktivierung sekundärer Wachstumsfaktoren:
 - basic fibroblast growth factor (bFGF)
 - transforming growth factor beta (TGF β)
 - placental growth factor (PIGF)
 - platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF)

VEGF und Tumor



Progressionsmarker bei Tumorerkrankungen

- ab 2 mm² ist die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen nicht mehr gewährleistet
- VEGF stimuliert die Neubildung von Blutgefäßen und somit auch die Neovaskularisierung von Tumoren
- höhere VEGF-Expression \Rightarrow progressiveres Wachstum solider Tumore
- zahlreiche Studien zeigen, dass der VEGF-Serumspiegel prognostische Aussagen macht

Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenic opportunities and challenges

Dai Fukumura¹, Jonas Kloepper², Zohreh Amoozgar¹, Dan G. Duda¹, and R

¹Edwin L. Steele Laboratories, Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA ²Department of Oncology, Hôpital Universitaire Vaudois, University of Lausanne (CHUV–UNIL), Lausanne, Switzerland



International Journal of
Molecular Sciences



Review

“Vessels in the Storm”: Searching for Prognostic and Predictive Angiogenic Factors in Colorectal Cancer

Adriano Angelucci¹ , Simona Delle Monache^{1,*} , Alessio Cortellini^{1,2} ,
Monica Di Padova¹ and Corrado Ficorella^{1,2}

¹ Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, Via Vetoio, Coppito 2, 67100 L'Aquila, Italy; adriano.angelucci@univaq.it (A.A.); alessiocortellini@gmail.com (C.A.); monica.dipadova@univaq.it (D.P.M.); corrado.ficorella@univaq.it (F.C.)

² Medical Oncology Unit, St. Salvatore Hospital, 67100 L'Aquila, Italy

* Correspondence: simona.dellemonache@univaq.it; Tel.: +39-862-433-569; Fax: +39-862-433-433

Received: 27 November 2017; Accepted: 11 January 2018; Published: 19 January 2018

Research Article

Prognostic Significance of VEGF after Twenty-Year Follow-up in a Randomized Trial of Fenretinide in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer

Matteo Puntoni¹, Marilena Petrera², Sara Campora², Elsa Garrone³, Carlotta Defferrari², Rosalba Torrisi⁴, Harriet Johansson⁵, Silvia Bruno⁶, Antonio Curotto⁷, and Andrea DeCensi^{2,8,9}

Cancer
Prevention

Cancer Chemother Pharmacol. 2015 March ; 75(3): 485–493. doi:10.1007/s00280-014-2668-5.

SAFETY AND ACTIVITY OF TEMSIROLIMUS AND BEVACIZUMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA PREVIOUSLY TREATED WITH TYROSINE KINASE INHIBITORS: A PHASE 2 CONSORTIUM STUDY

Jaime R. Merchan¹, Rui Qin², Henry Pitot², Joel Picus³, Glenn Liu⁴, Tom Fitch⁵, William J. Maples⁶, Patrick J. Flynn⁷, Briant F. Fruth², and Charles Erlichman²

¹University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, FL.



CrossMark

J. Cell Commun. Signal. (2018) 12:171–179

<https://doi.org/10.1007/s12079-017-0433-3>

REVIEW

Integration of pro- and anti-angiogenic signals by endothelial cells

Shideh Kazerounian¹ · Jack Lawler²

e, St Louis, MO.

Center, Madison WI.

L.

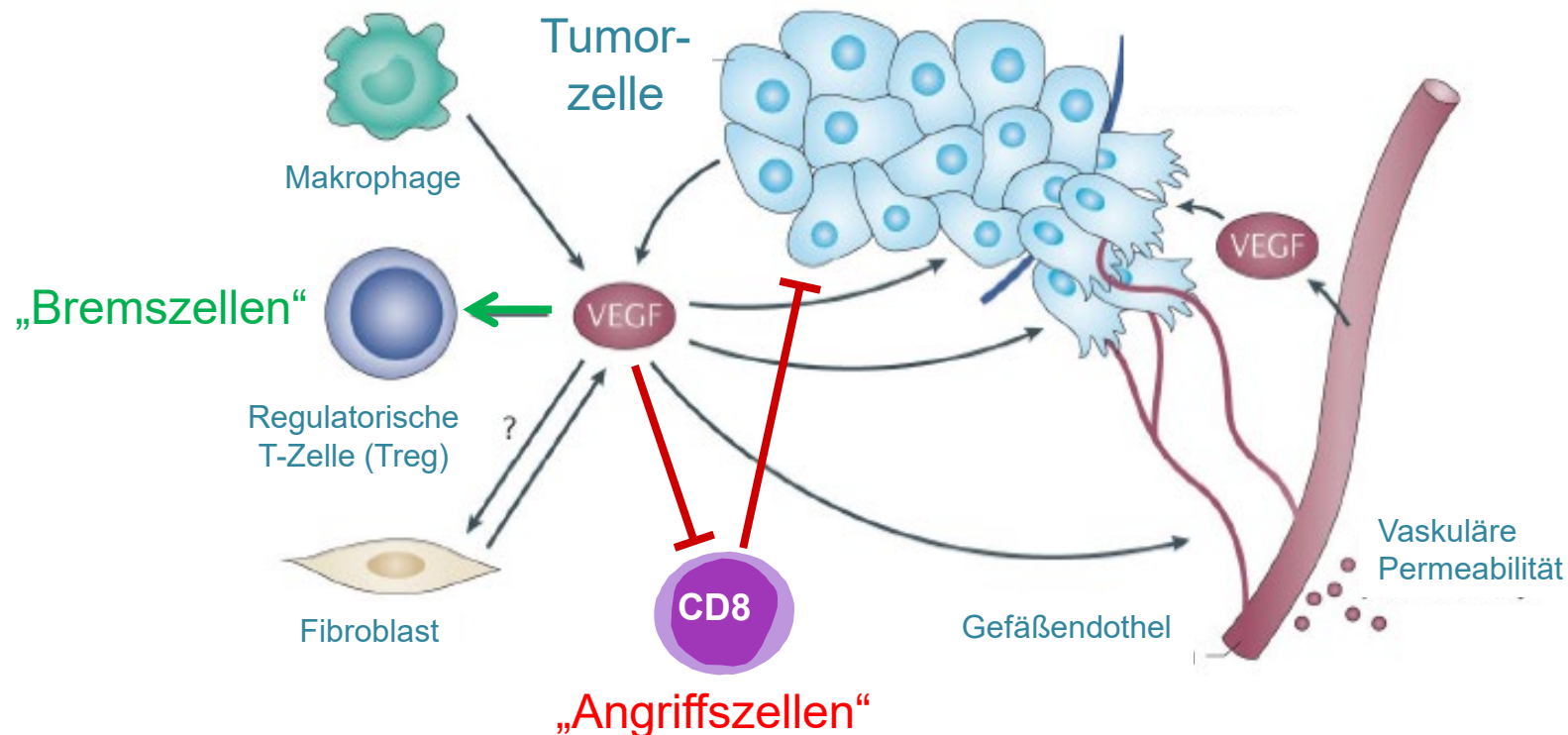
MN.

Progressionsmarker bei Tumorerkrankungen

- ab 2 mm² ist die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen nicht mehr gewährleistet
- VEGF stimuliert die Neubildung von Blutgefäßen und somit auch die Neovaskularisierung von Tumoren
- höhere VEGF-Expression \Rightarrow progressiveres Wachstum solider Tumor
- zahlreiche Studien zeigen, dass der VEGF-Serumspiegel prognostische Aussagen macht
- Anstieg des VEGF-Wertes im Verlauf, insbesondere unter immunstimulierender Therapie, gilt als kontraproduktiv

VEGF fördert nicht nur die Angiogenese

- erhöhte vaskuläre Permeabilität
- autokriner Effekt auf Tumorzellen \Rightarrow steigert Überleben des Tumors
- Anlockung von regulatorischen T-Zellen (Treg tragen den VEGF-Rezeptor) \Rightarrow immunsuppressives Milieu



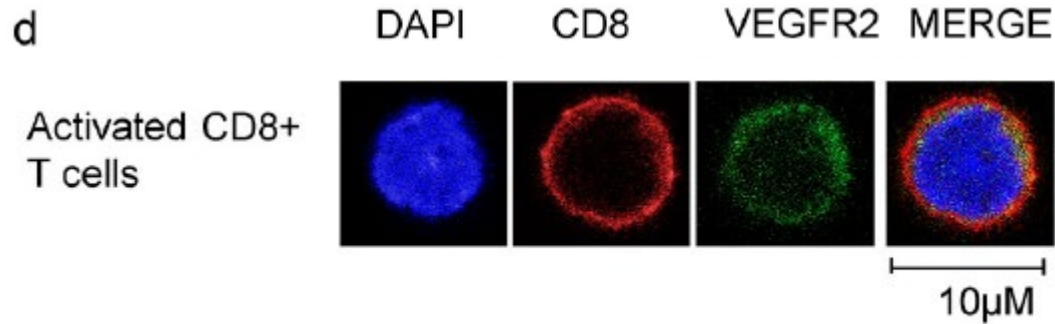
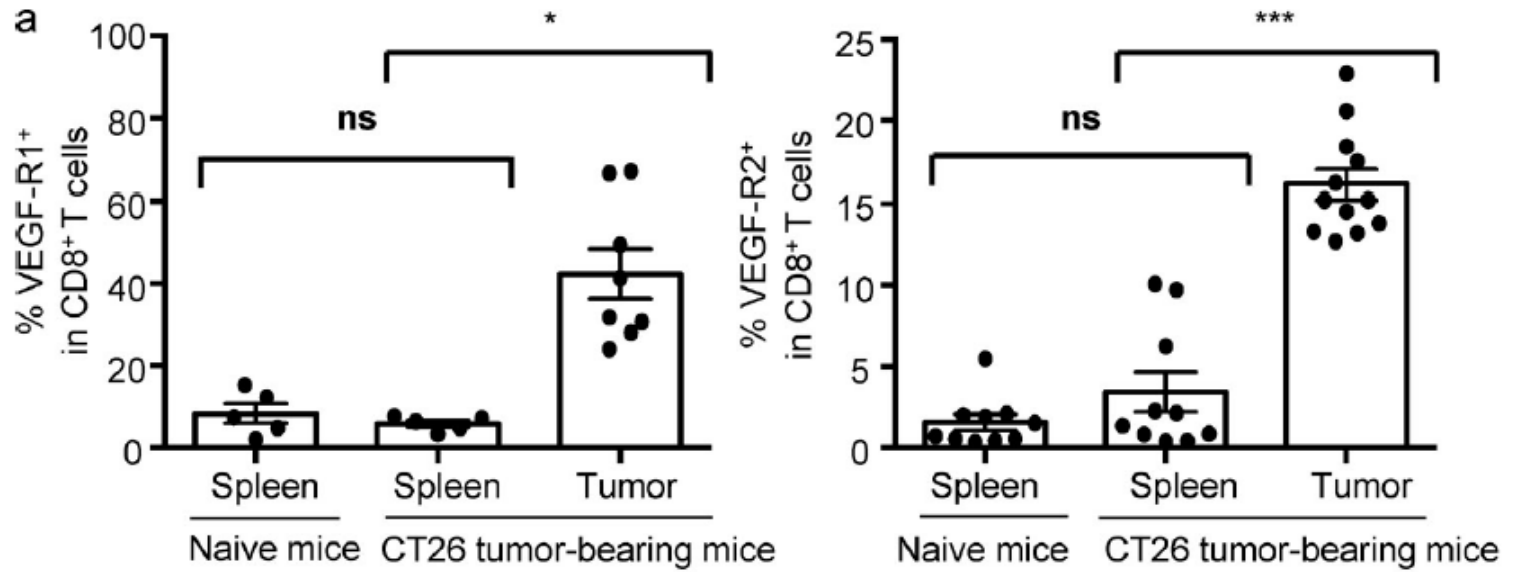
VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8⁺ T cells in tumors

Thibault Voron,^{1,4*} Orianne Colussi,^{1,5*} Elie Marcheteau,^{1*} Simon Pernot,^{1,5} Mevyn Nizard,¹ Anne-Laure Pointet,^{1,5} Sabrina Latreche,¹ Sonia Bergaya,¹ Nadine Benhamouda,² Corinne Tanchot,¹ Christian Stockmann,¹ Pierre Combe,³ Anne Berger,⁴ Franck Zinzindohoue,⁴ Hideo Yagita,⁶ Eric Tartour,^{1,2} Julien Taieb,^{1,5*} and Magali Terme^{1*}

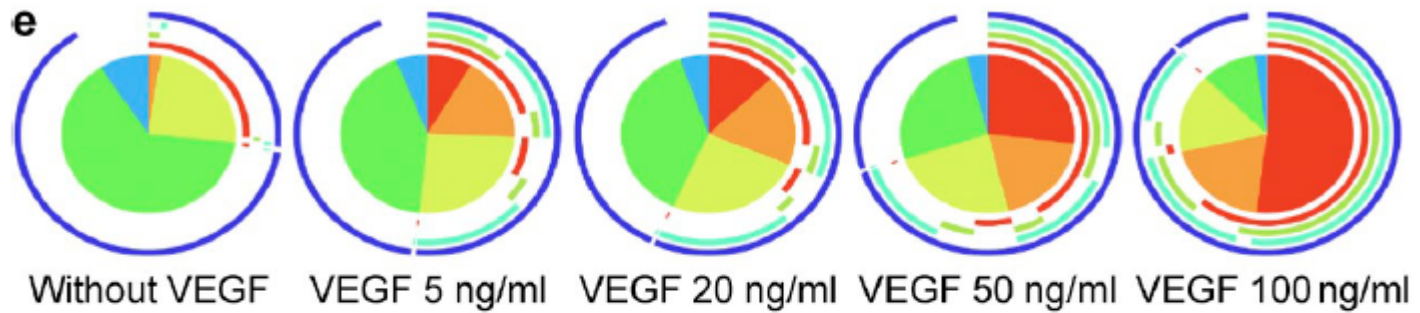
¹INSERM U970, Paris Cardiovascular Research Center, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75015 Paris, France

²Service d'immunologie biologique, ³Service d'oncologie médicale, ⁴Service de chirurgie digestive, ⁵Service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive, Hôpital Européen Georges Pompidou, 75015 Paris, France

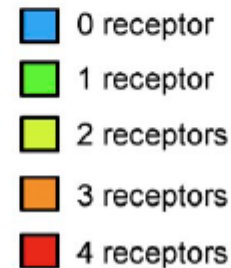
⁶Department of Immunology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo 113-8421, Japan



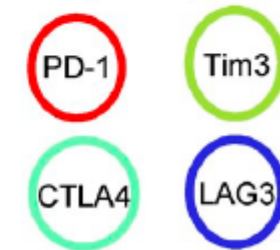
⇒ CD8⁺ T-Zellen im Tumor exprimieren VEGF-Rezeptoren



Number of inhibitory receptors expressed



Type of inhibitory receptor expressed

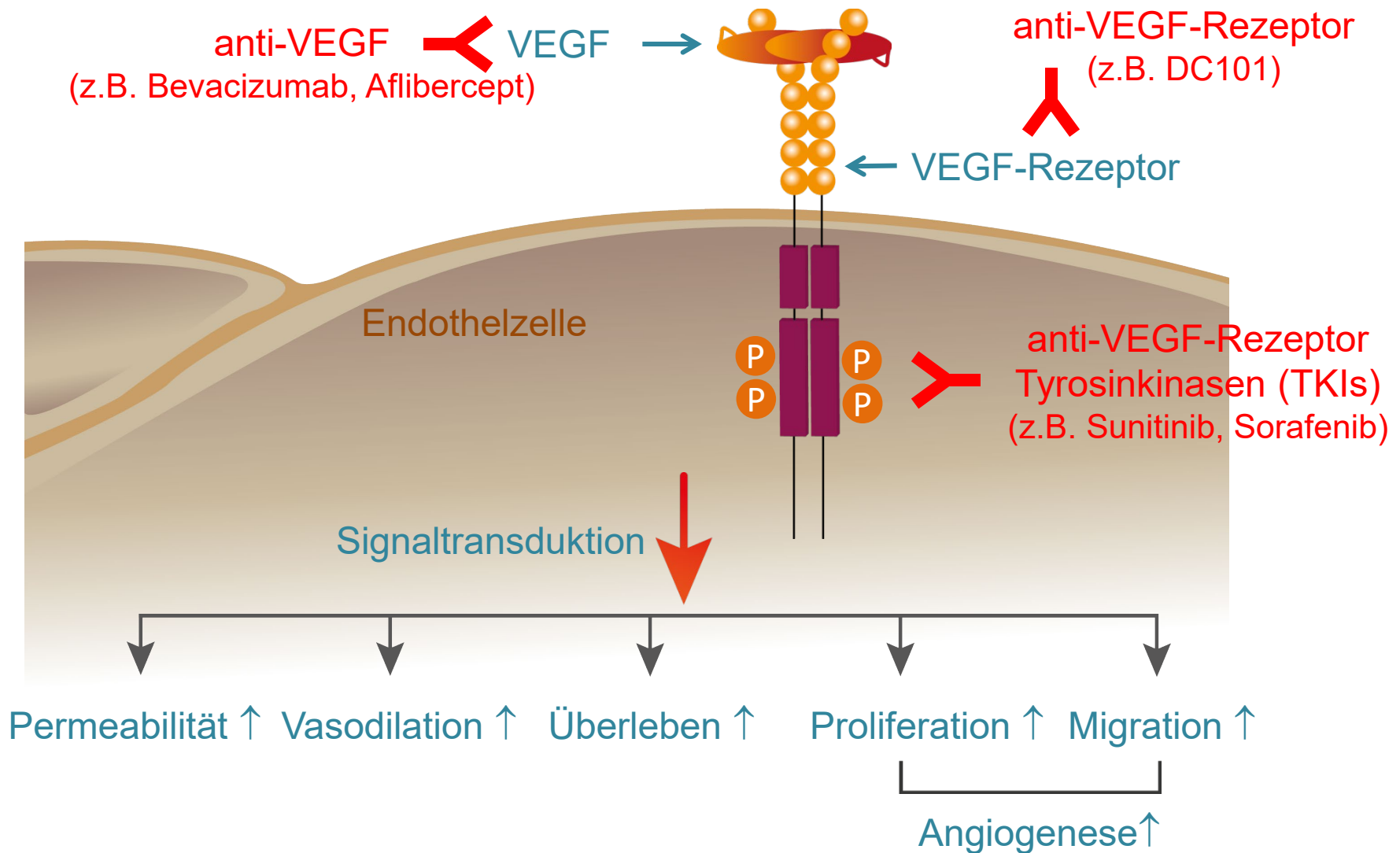


⇒ VEGF induziert die Expression von inhibitorischen Rezeptoren

Inhibitorische Rezeptoren auf T-Zellen

- PD-1
 - Tim3
 - CTLA-4
 - LAG3
-
- Rezeptoren werden von T-Zellen v.a. bei chronischer Entzündung exprimiert
 - limitieren die Effektivität der T-Zellen (Proliferation ↓, Effektorfunktion ↓)
⇒ „erschöpfte“ T-Zellen
 - initial bei chronischen viralen Infekten beschrieben
 - auch bei Tumorerkrankungen beobachtet

VEGF-Inhibitoren

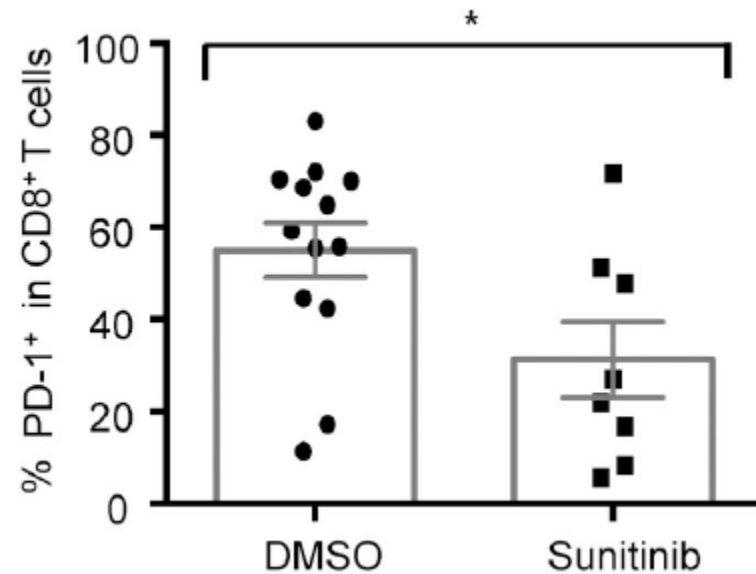
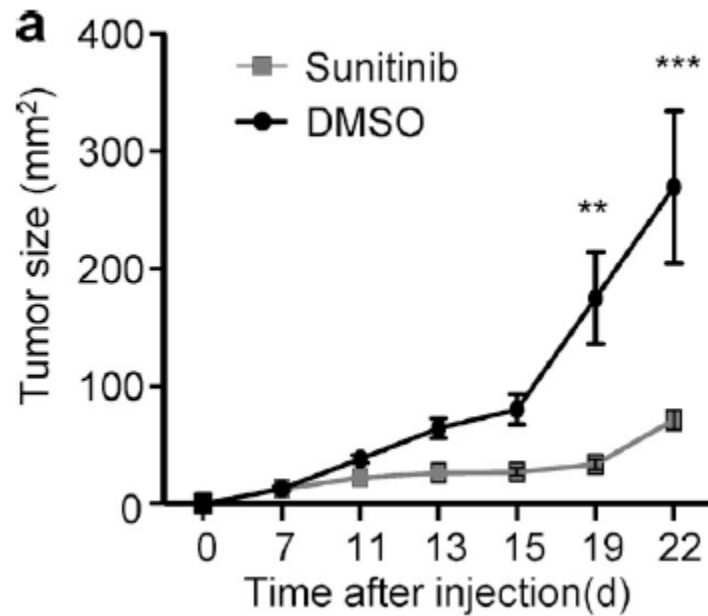


VEGF-Inhibitoren

- Bevacizumab (Avastin®)
 - Humanisierter monoklonaler Antikörper
 - 2005 der erste in Europa zugelassene VEGF-Inhibitor
 - bei metastasierten Tumoren
(Kolonkarzinom, Mamma-CA, Nierenkarzinom)
 - bei fortgeschrittenen Tumoren
(nicht-kleinzelliges Bronchial-Karzinom, Ovarialkarzinom)

VEGF-Inhibitoren

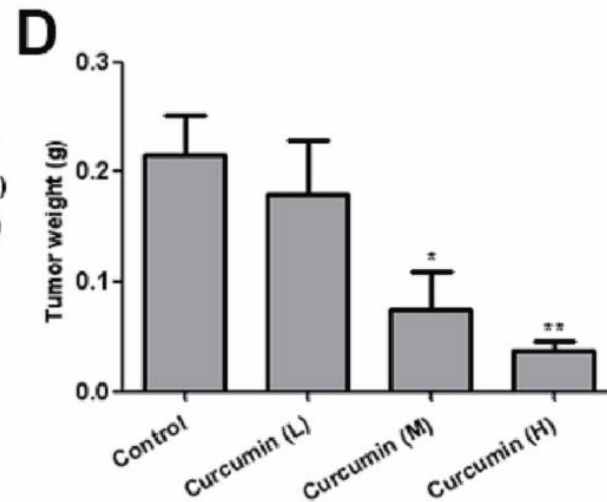
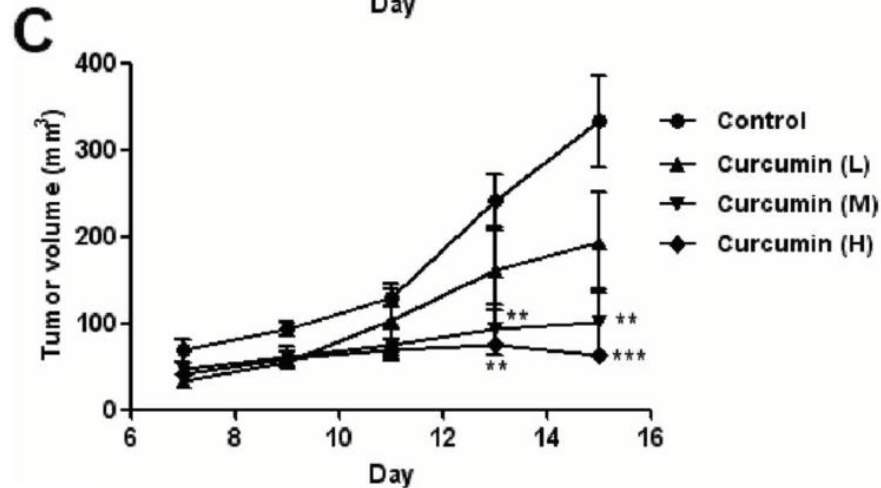
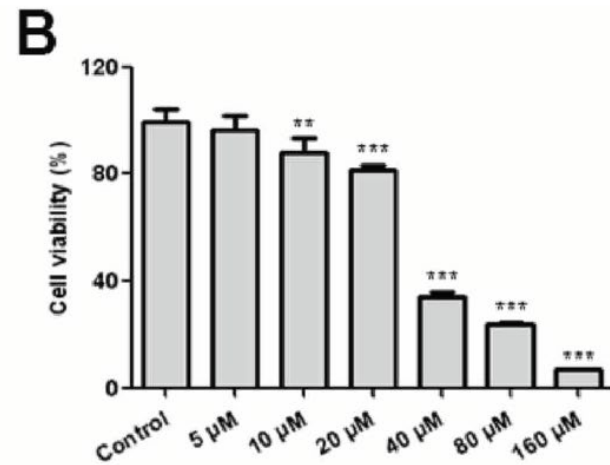
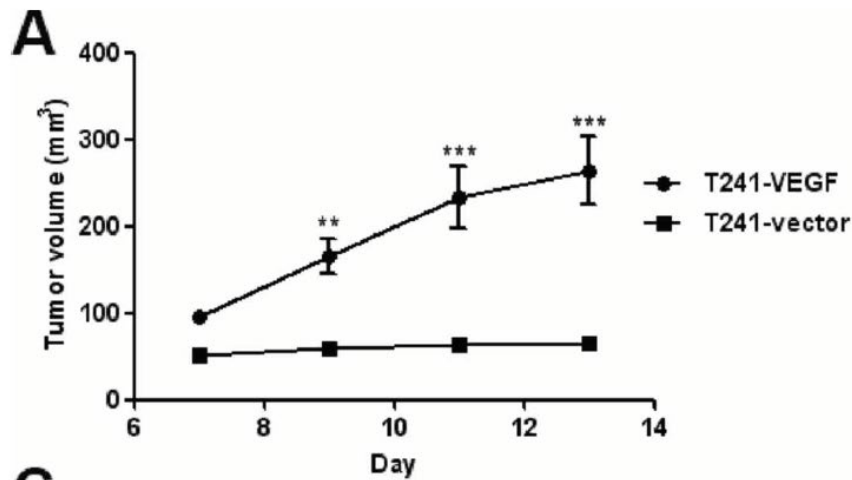
- Sunitinib (Sutent®)
 - Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor
 - nicht resezierbare und/oder metastasierte maligne gastrointestinale Stromatumoren (GIST)
 - fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Nierenzellkarzinom (RCC)
 - nicht resezierbare oder metastasierte, gut differenzierte pankreatische neuroendokrine Tumoren (pNET)



⇒ Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib reduziert die Tumorgöße und die PD-1 Expression in CD8+ T-Zellen

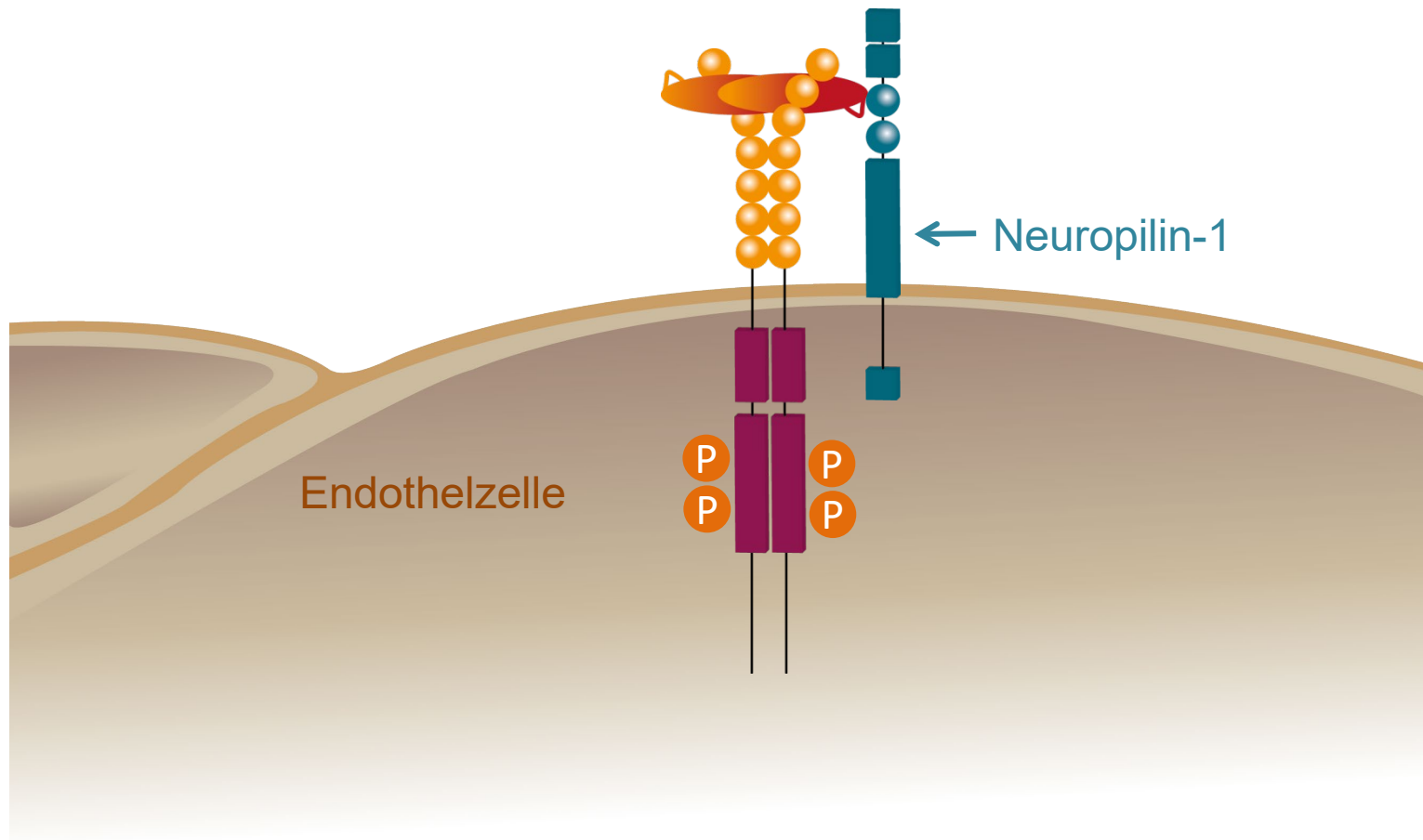
Curcumin inhibits angiogenesis and improves defective hematopoiesis induced by tumor-derived VEGF in tumor model through modulating VEGF-VEGFR2 signaling pathway

Zhongping Fu^{1,2,5,*}, Xiao Chen^{2,*}, Shengwen Guan^{2,3,4}, Yanju Yan⁴, Huan Lin⁵,
Zi-Chun Hua^{1,2,6}



⇒ Curcumin reduzierte das Tumorwachstum im Mausmodell

Neuropiline



Neuropiline (NRP) \Rightarrow zusätzliche Rezeptoren, die auch VEGF binden können

Indikationen für die VEGF-Bestimmung im Serum

- Progressionsmarker bei Tumorerkrankungen
- **Differentialdiagnostik der Bartonella henselae Infektion**

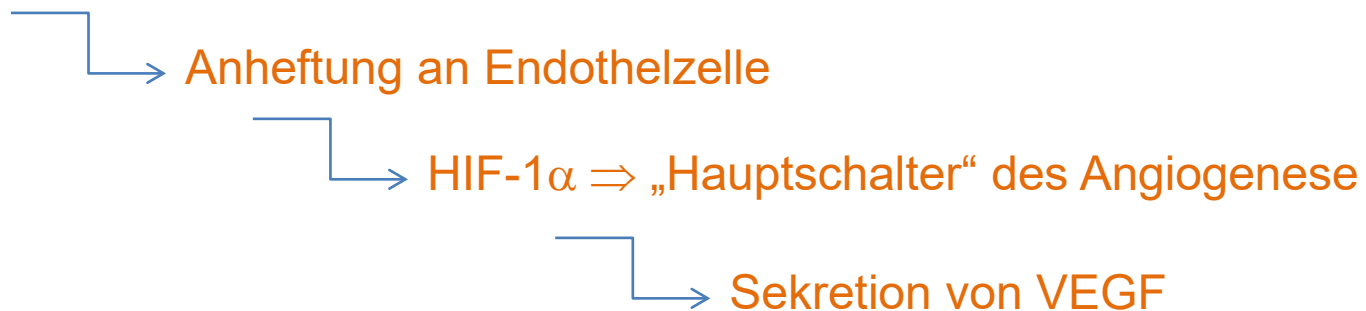
Differentialdiagnostik bei Bartonella henselae Infektion

- Bartonella henselae:
 - gramnegatives Stäbchenbakterium
 - Erreger der Katzenkratzkrankheit
 - Überträger: Vielzahl von Säugetieren und Zecken
- Bartonella henselae induziert in befallenen Zellen VEGF
- unter den humanpathogenen Bakterien lösen lediglich Bartonellen eine Vaskuloproliferation aus
- erhöhte VEGF-Blutwerte können einen wichtigen Hinweis auf eine erfolgte Infektion geben
 - akut oder chronisch
- v.a. bei immunsupprimierten Patienten
- Nachweis von Bartonella henselae Ko-Infektionen bei Patienten mit Erkrankungen, die durch Zecken übertragen werden

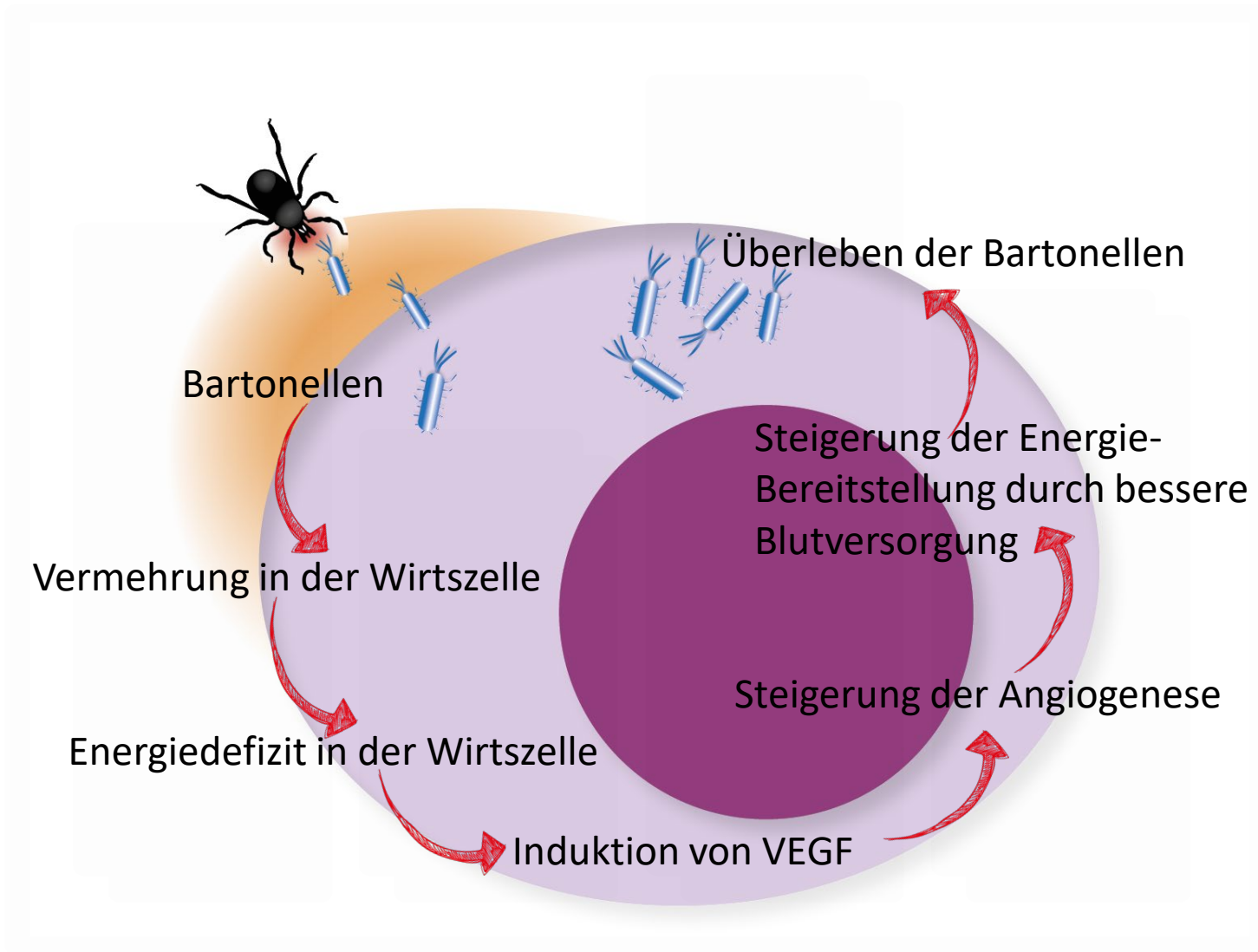
Pathomechanismus der VEGF-Bildung durch Bartonellen

- Bartonellen befallen und vermehren sich in Körperzellen und lösen dabei ein Energiedefizit (ATP-Mangel) aus
- ATP-Mangel reduziert die Überlebenswahrscheinlichkeit der Bartonellen
- Induktion von VEGF verbessert die Durchblutung des befallenen Gewebes \Rightarrow Überlebensvorteil für Bartonellen
- Bartonellen besitzen spezielles Außenmembranprotein (BadA; Adhäsion) zur Anheftung an Endothelzellen

BadA+ Bartonelle



Pathomechanismus der VEGF-Bildung durch Bartonellen



Laboranforderung

Material: unbedingt abgetrenntes Serum einschicken; Vollblut nicht möglich!

Transport: innerhalb von 24 h



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
VEGF im Serum	851	pg/ml	57.4 - 445

Erhöhte Serumspiegel von Vascular Endothelial Growth Factor können ein Hinweis auf eine Infektion mit Bartonellen sein.

Hinweis: Der hier gezeigte Laborbefund dient der Verdeutlichung der fachlichen Inhalte. Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass gezeigte Laboranalysen auch von anderen Labors durchgeführt werden und dass die Indikationsstellung für Labordiagnostik ausschließlich durch den behandelnden Arzt oder das Krankenhaus erfolgt.

Zusammenfassung

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
VEGF im Serum	851	pg/ml	57.4 - 445

Erhöhte Serumspiegel von Vascular Endothelial Growth Factor können ein Hinweis auf eine Infektion mit Bartonellen sein.

