

# Neues aus Wissenschaft und Lehre

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010

*Heinrich Heine*

HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press



**Neues aus  
Wissenschaft und Lehre  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
2010**



**Neues aus  
Wissenschaft und Lehre  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010**

Herausgegeben vom Rektor  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper

Konzeption und Redaktion:  
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth

**d|u|p**

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010  
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer  
Titelbild: Blick in den Konrad-Henkel-Hörsaal  
Redaktionsassistenz: Sonja Seippel  
Beratung: Friedrich-K. Unterweg  
Satz: Friedhelm Sowa, L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X  
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg  
Gesetzt aus der Celeste  
ISBN 978-3-940671-71-4

## Inhalt

<b>Vorwort des Rektors</b> .....	11
<b>Hochschulrat</b> .....	13
<b>Rektorat</b> .....	15
 <b>Medizinische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	19
SASCHA FLOHÉ und JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bessere Schwerstverletztenprognose in Deutschland – von der <i>Damage-Control</i> -Chirurgie bis zum Traumanetz .....	23
PETER FEINDT und ARTUR LICHTENBERG Neue Wege – alte Ziele: Was macht moderne Herzchirurgie im Jahr 2010 aus? .....	31
STEFANIE RITZ-TIMME, ULRIKE BRUNENBERG-PIEL, VOLKER WEUTHEN, ULRICH DECKING, ALFONS HUGGER und MATTHIAS SCHNEIDER O.A.S.E.: Raum und Symbol für eine neue Lern- und Lehrkultur an der Medizinischen Fakultät .....	51
ANDREAS HIPPE, ANJA MÜLLER-HOMEY und BERNHARD HOMEY Chemokine im Tumor-Mikromilieu .....	65
WOLFRAM TRUDO KNOEFEL und JAN SCHULTE AM ESCH Die Förderung der Leberproliferation durch therapeutische Applikation von CD133-positive Knochenmarkstammzellen vor erweiterter Leberresektion .....	85
S. ROTH, P. ALBERS, W. BUDACH, A. ERHARDT, R. FENK, H. FRISTER, H. E. GABBERT, N. GATTERMANN, U. GERMING, T. GOECKE, R. HAAS, D. HÄUSSINGER, W. JANNI, W. T. KNOEFEL, G. KOBBE, H. W. MÜLLER, C. OHMANN, D. OLZEN, A. SALEH und B. ROYER-POKORA Aktuelle Entwicklungen in der interdisziplinären Krebstherapie .....	111
JOHANNES SIEGRIST und ANDREA ICKS Gesundheit und Gesellschaft – eine neue Initiative an der Medizinischen Fakultät .....	141
THOMAS BEIKLER Parodontitis – Einblicke in eine unterschätzte Biofilmerkranung .....	159
MATTHIAS SCHOTT Autoimmune und maligne Schilddrüsenerkrankungen .....	179

JENS SAGEMÜLLER Der Neubau der Krankenhausapotheke des Universitätsklinikums Düsseldorf .....	193
<b>Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	213
SABINE ETGES und PETER WESTHOFF Biodiversität – Vielfalt des Lebens Die Vielfalt der Pflanzen und ihre Zukunft .....	217
EVELYN VOLLMEISTER, ELISABETH STRATMANN und MICHAEL FELDBRÜGGE Langstreckentransport im Mikroorganismus <i>Ustilago maydis</i> .....	235
HELMUT RITTER, MONIR TABATABAI und GERO MAATZ Funktionsmaterialien in der Dental- und Augenheilkunde .....	249
VLADA B. URLACHER und KATJA KOSCHORRECK Biokatalyse für die selektive Oxidation .....	265
HEIKE BRÖTZ-OESTERHELT und PETER SASS Molekulare Antibiotikaforschung – Neue Leitstrukturen und Wirkmechanismen gegen multiresistente Bakterien .....	283
FRANK MEYER und REINHARD PIETROWSKY Risikopotential der exzessiven Nutzung von Online-Rollenspielen: Fortschritte in der klinischen Diagnostik .....	295
HOLGER GOHLKE Strukturbasierte Modellierung der molekularen Erkennung auf multiplen Skalen .....	311
<b>Philosophische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	329
FRANK LEINEN Mexiko 1810 – 1910 – 2010: Entwicklungen, Perspektiven, Problemfelder .....	333
SHINGO SHIMADA Zum Konzept von Natur im Japanischen – das Eigene und das Fremde. Eine Skizze.....	355
GERHARD SCHURZ Wie wahrscheinlich ist die Existenz Gottes? Kreationismus, Bayesianismus und das Abgrenzungsproblem .....	365
RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG Liegt der Rheinschatz in Düsseldorf? .....	377

PETER INDEFREY	
Wie entsteht das gesprochene Wort? .....	391
HARTWIG HUMMEL	
Europa als Friedensprojekt: Der internationale Masterstudiengang <i>European Studies</i> an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	401
SUSANNE BRANDT und BEATE FIESELER	
Zum Projekt „Studierende ins Museum“ .....	411
GABRIELE GLOGER-TIPPELT	
Warum wir Bindung brauchen – Empirisches Wissen und einige Mythen	427
<b>Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	445
NADINE MÜLLER und BERND GÜNTER (Dekan)	
Kunstvermittlung und Marketing für Kunst – ein interdisziplinäres Fachgebiet .....	449
<b>Gastbeitrag</b>	
CHRISTOPH INGENHOVEN	
Rede anlässlich der Eröffnungsfeier des Oeconomicum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am 30. November 2010 .....	463
RAIMUND SCHIRMEISTER	
Der MBA Gesundheitsmanagement als innovativer Weiterbildungsstudiengang .....	469
STEFAN SÜSS	
Fassaden, Mythen und Symbole? Wie Managementkonzepte eingesetzt und bewertet werden .....	481
JUSTUS HAUCAP	
Eingeschränkte Rationalität in der Wettbewerbsökonomie .....	495
HANS-THEO NORMANN	
Experimentelle Ökonomik für die Wettbewerbspolitik.....	509
RÜDIGER HAHN	
Corporate Responsibility in betriebswirtschaftlicher Diskussion – Kritische Reflexion und Begründungsgrundlagen unternehmerischer Gesellschaftsverantwortung .....	525
<b>Juristische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	541
RALPH ALEXANDER LORZ	
Die neue Blaupause für Europa Der Vertrag von Lissabon und seine wesentlichen Neuerungen.....	543

CHRISTIAN KERSTING Wettbewerb der Rechtskulturen: Der Kampf um das beste Recht.....	557
ANDREAS FEUERBORN, SUSANNE LEITNER und SUSANNE SCHILLBERG Fünf Jahre integrierter Grundstudienkurs Rechtswissenschaften Düsseldorf/Cergy-Pontoise – eine erfolgreiche Basis für den neuen deutsch-französischen Aufbaustudienkurs im Wirtschafts-, Arbeits- und Sozialrecht .....	583
JOHANNES DIETLEIN und FELIX B. HÜSKEN Spierschutz im gewerblichen Automatenpiel Rechtsprobleme der Bauartzulassung neuartiger Geldspielgeräte .....	593
CHRISTIAN KERSTING Zur Zweckmäßigkeit eines Entflechtungsgesetzes .....	613
<b>Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.</b>	
OTHMAR KALTHOFF Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.....	625
<b>Private Stiftungen und die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
ESTHER BETZ Ziele und Arbeit der Anton-Betz-Stiftung der Rheinischen Post .....	631
<b>Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
DIETER HÄUSSINGER und RALF KUBITZ Klinische Forschergruppe KFO 217 „Hepatobiliärer Transport und Lebererkrankungen“ .....	637
<b>Sofja Kovalevskaja-Preisträger</b>	
PHILIPP ALEXANDER LANG Wie man virale Infektionen untersuchen kann.....	649
<b>Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
AXEL GÖDECKE und URSULA KESSEN Strukturierte Promotion an der Medizinischen Fakultät: Die <i>Medical Re- search School Düsseldorf</i> .....	661
CHRISTIAN DUMPITAK, ANDREAS WEBER und CHRISTEL MARIAN Shaping the Future of Doctoral Training: iGRAD – Interdisciplinary Graduate and Research Academy Düsseldorf ..	671

SIGRUN WEGENER-FELDBRÜGGE, RÜDIGER SIMON und ANDREAS P. M. WEBER iGRAD-Plant – An International Graduate Program for Plant Science „The Dynamic Response of Plants to a Changing Environment“ .....	679
<b>Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
M. BEURSKENS, S. KEUNEKE, M. MAHRT, I. PETERS, C. PUSCHMANN, A. TOKAR, T. VAN TREECK und K. WELLER Wissenschaft und Internet .....	693
<b>Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
CORD EBERSPÄCHER Kennen Sie Konfuzius? Über 300 Konfuzius-Institute verbreiten chinesische Kultur und Sprache weltweit – das Düsseldorfer Institut gehörte zu den ersten .....	705
<b>Ausstellungen</b>	
STEFANIE KNÖLL Narren – Masken – Karneval Forschungsprojekt und Ausstellung der Graphiksammlung „Mensch und Tod“ .....	721
<b>Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
ULRICH KOPPITZ, THORSTEN HALLING und JÖRG VÖGELE Geschichten und Geschichtswissenschaft: Zur Historiographie über die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	739
<b>Forum Kunst</b>	
STEFAN SCHWEIZER Gartenkunst als Städtebau Zur Konvergenz der Disziplinen im Diskurs um den sozialhygienischen Beitrag urbaner Grünanlagen 1890–1914 .....	759
<b>Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
ROLF WILLHARDT Chronik 2010 .....	783

## Prof. Dr. Bernhard Homey

Bernhard Homey wurde 1968 in Essen geboren, studierte Humanmedizin und absolvierte seine Facharztausbildung an der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Von 1998 bis 2001 arbeitete er als DFG-Forschungsstipendiat und als „Visiting Scientist“ am DNAX Research Institute in Palo Alto, CA, USA. 2001 kehrte er an die Hautklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf zurück. 2004 folgte die Berufung zum C3-Professor für das Fach Dermatologie.



Bernhard Homey erhielt zahlreiche wissenschaftliche Auszeichnungen, unter anderem den Paul-Martini-Preis, den Oskar-Gans-Preis sowie den Forschungspreis der Dr.-Günther- und Imme-Wille-Stiftung. Am 30. April 2010 wurde er zum neuen Direktor der Universitätsklinik und zum Lehrstuhlinhaber für das Fach Dermatologie und Venerologie ernannt. Forschungsschwerpunkte sind Zytokin- und Chemokin-vermittelte Signalwege in physiologischen und pathologischen Prozessen. Bernhard Homey ist verheiratet, hat eine Tochter und wohnt in Grevenbroich.

## Dr. Anja Müller-Homey

Anja Müller-Homey wurde 1968 in Grevenbroich geboren, studierte Humanmedizin und absolvierte ihre Facharztausbildung an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Von 1998 bis 2001 arbeitete Sie als „Visiting Scientist“ am DNAX Research Institute in Palo Alto, CA, USA. 2001 kehrte sie an die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Düsseldorf zurück. Anja Müller-Homey erhielt



zahlreiche wissenschaftliche Auszeichnungen, unter anderem den Hajime-Award und den Dr. Günther-Wille-Preis. Forschungsschwerpunkte sind Chemokin-vermittelte Signalwege, die im Tumormikromilieu Progression und Metastasierung beeinflussen. Anja Müller-Homey ist verheiratet, hat eine Tochter und wohnt in Grevenbroich.

## Dr. Andreas Hippe

Andreas Hippe studierte von 1992 bis 1993 Chemie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und von 1993 bis 2003 Biologie an der Technischen Hochschule Darmstadt und an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. 2003 schloss er das Studium als Diplom-Biologe (Note: *gut*) ab. Das Thema seiner Diplomarbeit lautete „Molekulargenetische Charakterisierung der Rolle von Gsf2 bei dem intrazellulären Transport von Hexosetransportern in der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*“ und wurde bei PD Dr. Eckart Boles am Institut für Mikrobiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf angefertigt.



Von 2003 bis 2007 schrieb Andreas Hippe als Mitglied der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. h.c. Thomas Ruzicka in der Hautklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf seine Doktorarbeit zum Thema „HAX1 – ein psoriasis-assoziiertes Gen“ (Abschlussnote: *magna cum laude*).

Seit 2007 ist er als Post-Doc in der Arbeitsgruppe von Prof. Bernhard Homey in der Hautklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf mit dem Forschungsschwerpunkt „Chemokine in Tumorerkrankungen“ tätig.

# ANDREAS HIPPE, ANJA MÜLLER-HOMEY und BERNHARD HOMEY

## Chemokine im Tumor-Mikromilieu

### Einleitung

Das Tumorwachstum ist bei reiner Diffusion von Nährstoffen und Sauerstoff auf einen Durchmesser von circa 2 Mikrometer begrenzt. Daher ist die Bildung von neuen Blutgefäßen für das weitere Wachstum des Tumors essentiell. Der Prozess der Tumor-Angiogenese wird durch komplexe bidirektionale Interaktionen zwischen Tumoren und Gefäßen gesteuert und erzeugt ein tumor-begünstigendes Mikromilieu. Das Gefäß-System des Tumors ermöglicht nicht nur das Wachstum des Tumors, sondern bietet auch einen geeigneten Weg für eine Metastasierung.

Chemokine, eine Gruppe von kleinen, zytokin-artigen Molekülen, spielen eine wichtige Rolle in der Angiogenese unter homöostatischen und neoplastischen Bedingungen. Dieser Beitrag fasst ihre Rolle in tumor-assoziiierter Angiogenese zusammen.

### Angiogenese

Der Prozess der Blutgefäß-Entwicklung aus bereits angelegten Mikrogefäßen wird Angiogenese genannt. Diese spielt eine wichtige Rolle in physiologischen und pathologischen Vorgängen.<sup>1</sup> Reguliert wird die Angiogenese durch die Balance angiogener und angiostatischer Faktoren im Mikromilieu. Während der Homöostase wird der Umsatz endothelialer Zellen, welche die Gefäße auskleiden, in Monaten und Jahren gemessen.<sup>2</sup> Unter Bedingungen, die eine rasche Neuvaskularisierung benötigen, wie beispielsweise der Wundheilung, verschiebt sich die Balance zwischen angiogenen und angiostatischen Faktoren schnell zugunsten angiogener Faktoren, so dass die Entwicklung neuer Gefäße effizient in wenigen Tagen stattfinden kann.<sup>3</sup> Eine solche Veränderung der Balance ist transient und kann schnell durch den Abbau der angiogenen Faktoren in den Zustand der Homöostase zurückgeführt werden.<sup>4</sup> Die Inhibierung der Angiogenese erfolgt zum einen durch den Abbau der angiogenen Faktoren, zum anderen durch die Erhöhung der Expression von angiostatischen Faktoren.<sup>5</sup>

Ist dieser kontrollierte Mechanismus defekt, entstehen pathologische Zustände, beispielsweise die aberrante Angiogenese während der Tumorentwicklung oder der rheumatoiden Arthritis.<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup> Vgl. Auerbach *et al.* (1976), Folkman und Shing (1992), Folkman (1995) sowie Polverini (1995).

<sup>2</sup> Vgl. Engerman *et al.* (1967) sowie Tannock und Hayashi (1972).

<sup>3</sup> Vgl. Leibovich und Wiseman (1988).

<sup>4</sup> Vgl. Strieter *et al.* (1995a).

<sup>5</sup> Vgl. Bouck (1990).

<sup>6</sup> Vgl. Harris (1976).

## Chemokine in der Angiogenese

Chemokine gehören einer Familie von kleinen (8–14 kDa), zytokin-artigen, zumeist basischen und strukturell verwandten Molekülen an, die an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren mit sieben Transmembrandomänen binden.<sup>7</sup> Sie sind bekannt geworden durch ihre Fähigkeit, die Leukozytenmigration zu regulieren. Die Chemokinfamilie kann in vier Klassen eingeteilt werden, abhängig von der Konformation der ersten zwei Cysteinreste in ihrer Aminosäuresequenz. Wenn die Cysteinreste direkt aufeinander folgen, so spricht man von der CC-Untergruppe. Gibt es zwischen den beiden Cysteinresten eine weitere Aminosäure, gehören sie der CXC-Gruppe an. Diese beiden bilden die größten Chemokin-Untergruppen. Daneben gibt es noch die XC-Gruppe, bei der nur ein Cysteinrest vorliegt und die CX<sub>3</sub>C-Gruppe, bei der drei Aminosäurereste zwischen den Cysteinresten der Sequenz liegen.<sup>8</sup>

### CXC-Familie

Das angiogene Potenzial von Mitgliedern der CXC-Untergruppe wurde als erstes entdeckt. Die CXC-Chemokine können aufgrund der An- oder Abwesenheit eines drei Aminosäuren umfassenden Sequenzmotivs (Glu-Leu-Arg) am NH<sub>2</sub>-Terminus (ELR-Motiv) in zwei Untergruppen eingeteilt werden.<sup>9</sup> Das ELR-Motiv wurde zu Beginn als Indikator für die Rolle der Chemokine in der Angiogenese angesehen. Chemokine ohne ELR-Motiv, wie CXCL4 (PF4), CXCL9 (MIG) und CXCL10 (IP-10) wurden den angiostatischen Chemokinen zugerechnet, während CXC-Chemokine mit ELR-Motiv (CXCL1-3 (GRO- $\alpha$ - $\gamma$ ), CXCL5 (ENA-78), CXCL6 (GCP-2), CXCL7 (NAP-2) und CXCL8 (IL-8)) als angiogene Chemokine angesehen wurden.<sup>10</sup> Die Rolle des Motivs als strukturelle Domäne für angiogene Aktivität wurde erstmals durch eine zielgerichtete Substitutionsmutagenese gezeigt. Ein Austausch des ELR-Motivs zwischen CXCL8 und CXCL9 verursacht einen Wechsel der angiogenen Merkmale dieser Moleküle *in vitro* und *in vivo*.<sup>11</sup>

Zusätzlich wird durch angiostatisch wirkende Interferone die Expression angiostatischer Chemokine ohne ELR-Motiv verstärkt,<sup>12</sup> während gleichzeitig die Expression angiogener ELR-Motiv-tragender Chemokine verringert wird.<sup>13</sup> Eine Analyse der Chemokin-Chemokinrezeptor-Wechselwirkung zeigte, dass ELR-Motiv-tragende Chemokine an CXCR2 binden. Im Gegensatz dazu konnten die angiostatischen Chemokine ohne ELR-Motiv an CXCR3 binden. Dies weist darauf hin, dass Rezeptor-Spezifität entscheidend für die Effekte der Chemokine in der Angiogenese ist. In diesem Zusammenhang konnten Martins-Green und Hanafusa nachweisen, dass CXCL12 (SDF-1), ein Chemokin ohne ELR-Motiv, angiogene Eigenschaften besitzt.<sup>14</sup> CXCL12 bindet an den angiogenen Rezeptor CXCR4. Dies verdeutlicht, dass nicht das ELR-Motiv entscheidend für die Wirkung des Chemokins ist, sondern die Bindung an den Rezeptor.

<sup>7</sup> Vgl. Zlotnik und Yoshie (2000).

<sup>8</sup> Vgl. Zlotnik und Yoshie (2000).

<sup>9</sup> Vgl. Strieter *et al.* (1995b).

<sup>10</sup> Vgl. Belperio *et al.* (2000).

<sup>11</sup> Vgl. Strieter *et al.* (1995b).

<sup>12</sup> Vgl. Miller und Krangel (1992) sowie Cole *et al.* (1998).

<sup>13</sup> Vgl. Strieter *et al.* (1995a).

<sup>14</sup> Vgl. Martins-Green und Hanafusa (1997).

Ein weiteres Beispiel ist das angiostatische, nicht-ELR-tragende Chemokin CXCL4. Vor Kurzem konnten Lasagni *et al.* zeigen, dass CXCL4 zusammen mit CXCL9, 10 und 11 an CXCR3-B (eine Spleißvariante von CXCR3) bindet, während nur CXCL9, 10 und 11 an die Variante CXCR3-A binden können.<sup>15</sup> CXCR3-B, und nicht CXCR3-A, wird spezifisch auf primären Kulturen von humanen mikrovaskulären Endothelzellen exprimiert und eine Behandlung der Zellen mit CXCL4, 9, 10 und 11 verursacht eine Wachstumsinhibierung. Dies zeigt, dass CXCR3-B nicht nur der angiostatische Rezeptor ist, sondern auch, dass CXCL4 aufgrund seiner Rezeptor-Spezifität ein angiostatisches Chemokin ist.<sup>16</sup>

Das Chemokin CXCL14 (BRAK) wurde zum ersten Mal 1999 von Hromas *et al.* beschrieben.<sup>17</sup> Es ist ein Chemokin ohne ELR-Motiv. Es induziert Chemotaxis in Prostaglandin-E<sub>2</sub>-behandelten Monozyten, Neutrophilen und dendritischen Zellen sowie B-Zelllinien und Zellen aus einer monozytären Abstammungslinie.<sup>18</sup> Ein Bericht von Shellenberger *et al.* wies nach, dass CXCL14 ein potenter Inhibitor von Angiogenese in einem *corneal micropocket assay* in der Ratte ist.<sup>19</sup> Der spezifische Rezeptor von CXCL14 ist immer noch unbekannt und könnte ein weiterer angiostatischer CXC-Rezeptor neben CXCR3 sein.

## CC-Familie

Obwohl seit mehr als zehn Jahren bekannt ist, dass CXC-Chemokine die Angiogenese modulieren, haben erst neuere Erkenntnisse gezeigt, dass auch CC-Chemokine die Angiogenese modulieren können.<sup>20</sup> Von der CC-Familie sind die Chemokine CCL1, 2, 11, 15, 16, 21 und 23 bei homöostatischen, entzündlichen und neoplastischen Bedingung in der Angiogenese involviert.<sup>21</sup> So induziert CCL2 die Migration von humanen Endothelzellen<sup>22</sup> und zeigt ein ähnliches angiogenes Potential wie der Vaskuläre Endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)-A.<sup>23</sup> Aber, anders als bei der Angiogenese-Induktion durch bekannte angiogene Faktoren wie VEGF, war die durch CCL2-vermittelte Angiogenese von einer Makrophagen-Rekrutierung begleitet. Daher könnten indirekte Effekte bei der Wirkung von CCL2 eine Rolle spielen.

CCL11, ein Ligand des Rezeptors CCR3, induziert Angiogenese *in vitro*. In einer Studie von Salcedo *et al.* wurde beobachtet, dass humane mikrovaskuläre Endothelzellen in Richtung eines CCL11-Gradienten migrieren.<sup>24</sup> In *rat aortic ring assays*, *matrigel plug assays* und Hühnerei-Tests an der Chorion-Allantois-Membran (HET-CAM) war CCL11 in der Lage, eine Vaskularisierung zu induzieren.

---

<sup>15</sup> Vgl. Lasagni *et al.* (2003).

<sup>16</sup> Vgl. Lasagni *et al.* (2003).

<sup>17</sup> Vgl. Hromas *et al.* (1999).

<sup>18</sup> Vgl. Kurth *et al.* (2001), Cao *et al.* (2000) sowie Sleeman *et al.* (2000).

<sup>19</sup> Vgl. Shellenberger *et al.* (2004).

<sup>20</sup> Vgl. Yan *et al.* (2006).

<sup>21</sup> Vgl. Soto *et al.* (1998), Goede *et al.* (1999), Bernardini *et al.* (2000), Salcedo *et al.* (2000), Hwang *et al.* (2004) sowie Strasly *et al.* (2004).

<sup>22</sup> Vgl. Salcedo *et al.* (2000).

<sup>23</sup> Vgl. Goede *et al.* (1999).

<sup>24</sup> Vgl. Salcedo *et al.* (2001).

Zusätzlich fördert CCL15, ebenfalls ein CCR3-Ligand, angiogene Effekte.<sup>25</sup> Diese Effekte waren bei einer verkürzten Form von CCL15, die nur aus den Aminosäuren 15 bis 92 des vollständigen Chemokins bestand, stärker. Die verkürzte Form verbessert das Auswachsen von Gefäßen aus Rattenaorten und induziert eine Neovaskularisierung im HET-CAM-Assay. Daher wird CCR3 ebenfalls als angiogener Rezeptor angesehen.

Einen interessanten Fall repräsentiert das Chemokin CCL21. CCL21 unterscheidet sich von den anderen CC-Chemokinen dadurch, dass es sechs Cysteine, im Gegensatz zu den für die CC-Chemokin-Familie charakteristischen vier, in seiner Aminosäuresequenz aufweist.<sup>26</sup> CCL21 rekrutiert aktivierte, reife dendritische Zellen und naive T-Zellen in die T-Zellzone der Lymphknoten.<sup>27</sup> Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass murines CCL21 an die Chemokinrezeptoren CCR7 und CXCR3 binden kann,<sup>28</sup> während humanes CCL21 nur an CCR7 bindet.<sup>29</sup> Aufgrund seiner Bindung an CXCR3 ist murines CCL21 daher in der Lage, angiostatisch zu wirken.<sup>30</sup> Im Gegensatz dazu ist humanes CCL21 nicht fähig, an humanem oder murinem CXCR3 zu binden. Es hat auch keinen Effekt auf das Tumorstadium und beweist damit, dass der angiostatische Effekt von CCL21 durch CXCR3-Bindung ausgelöst wird und spezifisch für das Mausmodell ist.<sup>31</sup>

### CX<sub>3</sub>C-Familie

CX<sub>3</sub>CL1 (Fractalkine) ist ein einzigartiges Chemokin. Es ist das einzige Mitglied der CX<sub>3</sub>C-Chemokinfamilie und liegt sowohl in membrangebundener als auch in löslicher Form vor.<sup>32</sup> Inflammatorische Zytokine induzieren die CX<sub>3</sub>CL1-Expression auf Endothelzellen und in seiner membrangebundenen Form ist es in der Lage, eine robuste Adhäsion von CX<sub>3</sub>CR1-exprimierenden Monozyten und T-Lymphozyten zu ermöglichen.<sup>33</sup> Durch proteolytische Spaltung wird CX<sub>3</sub>CL1 zu einem löslichen Chemokin, welches als chemotaktisches Agens auf Monozyten und Lymphozyten wirkt. Kürzlich wurde auch eine Rolle des Chemokins als angiogener Mediator in der rheumatoiden Arthritis<sup>34</sup> sowie der okulären Angiogenese<sup>35</sup> beschrieben. Die CX<sub>3</sub>CL1/CX<sub>3</sub>CR1-Interaktion auf Endothelzellen aktiviert den Raf-1/MEK/ERK- und den PI3K/Akt/eNOS-Signaltransduktionsweg.<sup>36</sup> Diese Signalwege induzieren den *hypoxia inducing factor 1 $\alpha$*  (HIF-1 $\alpha$ ), welcher wiederum die VEGF-A-Produktion steigert und damit über den VEGF-Rezeptor 2 die Angiogenese auslöst.<sup>37</sup>

---

<sup>25</sup> Vgl. Hwang *et al.* (2004).

<sup>26</sup> Vgl. Hedrick und Zlotnik (1997).

<sup>27</sup> Vgl. Arenberg *et al.* (2001).

<sup>28</sup> Vgl. Soto *et al.* (1998).

<sup>29</sup> Vgl. Jenh *et al.* (1999).

<sup>30</sup> Vgl. Soto *et al.* (1998).

<sup>31</sup> Vgl. Arenberg *et al.* (2001).

<sup>32</sup> Vgl. Fong *et al.* (2000).

<sup>33</sup> Vgl. Imaizumi *et al.* (2004).

<sup>34</sup> Vgl. Volin *et al.* (2001).

<sup>35</sup> Vgl. You *et al.* (2007).

<sup>36</sup> Vgl. Lee *et al.* (2006).

<sup>37</sup> Vgl. Ryu *et al.* (2007).

## Chemokinrezeptor-Repertoire von Endothelzellen

Für die Modulation der Angiogenese durch Chemokine ist eine Chemokin/Chemokinrezeptor-Interaktion notwendig. Diese Notwendigkeit zeigt auf, dass das Studium des Chemokinrezeptor-Repertoires von Zellen, die in der Angiogenese involviert sind, wichtig ist. Ein Gefäß besteht aus einer inneren Auskleidung mit Endothelzellen und einer äußeren Schicht aus muralen Zellen, die bei größeren Gefäßen aus glatten Muskelzellen oder in mikrovaskulären Gefäßen aus Perizyten besteht. Zwischen beiden Schichten befindet sich eine Basalmembran. Beide Zelltypen sind an der Angiogenese beteiligt. Seit Mitte der 1990er Jahre wurden mehrere Studien veröffentlicht, die sich mit der Expression von Chemokinrezeptoren auf Endothelzellen beschäftigen. Diese zeigen, dass humane mikrovaskuläre Endothelzellen (HMEC) CXCR2, CXCR3, CXCR4 und CX<sub>3</sub>CR1 exprimieren.<sup>38</sup> Bei HMECs aus der Dermis konnte zusätzlich eine CCR2-Expression beobachtet werden.<sup>39</sup> Es existieren zwei unterschiedliche Isoformen von CCR2; CCR2A und CCR2B. Beide werden im selben Gen codiert und entstehen durch alternatives Spleißen,<sup>40</sup> De Paepe und De Bleecker untersuchten die Expression beider Isoformen und konnten nachweisen, dass CCR2A die häufigere Variante in Endothelzellen darstellt.<sup>41</sup> Humane Endothelzellen aus der Nabelschnurvene (HUVEC) exprimieren nur geringe Mengen an CXCR2 und CXCR3, während CXCR4 stark exprimiert ist. Zusätzlich werden CXCR5, CCR2, CCR3, CCR4 und CCR8 exprimiert. Im Gegensatz zu HMEC weisen HUVEC kein CX<sub>3</sub>CR1 auf.<sup>42</sup> Aorten-Endothelzellen wiederum exprimieren CXCR4, CCR2, CCR4 und CCR5. Mäuse mit einem CXCR4-Knock-out haben einen pränatal-lethalen Phänotyp, der durch Defekte in der Arterienentwicklung des gastrointestinalen Trakts und Defekten in der vaskulären Entwicklung und der Kardiogenese verursacht wird.<sup>43</sup> Gleichermaßen zeigen CXCR2-defiziente Mäuse eine eingeschränkte Angiogenese in der Cornea.<sup>44</sup> Diese Beobachtungen unterstreichen die Bedeutung von CXCR2 und CXCR4 in der Angiogenese und Organogenese *in vivo*.

Trotz dieser Fortschritte bei der Aufklärung des Chemokinrezeptor-Repertoires von Endothelzellen, gibt es mehrere Herausforderungen, die eine abschließende Identifizierung erschweren. Die drei wichtigsten Probleme sind die differentielle Expression der Rezeptoren in Endothelzellen unterschiedlicher Herkunft, die Genauigkeit der Modellsysteme sowie die tatsächliche Expression *in vivo*. Zum Beispiel sind HUVEC-Zellen Teil der Makrozirkulation<sup>45</sup> und daher kein ideales Modell für angiogenetische Prozesse, welche zumeist von mikrovaskulären Systemen ausgehen. Zudem werden die meisten kultivierten mikrovaskulären Endothelzellen aus Blut- und lymphatischen Gefäßen gewonnen und sind somit potentiell uneinheitlich. Tatsächlich konnten Kriehuber *et al.* Unterschiede zwischen beiden Zellarten beobachten, nachdem die Zellen aus dermalen Zellsuspensionen in Podoplanin-positive lymphatische Endothelzellen und Podoplanin-

---

<sup>38</sup> Vgl. Bernardini *et al.* (2003).

<sup>39</sup> Vgl. Salcedo *et al.* (2000).

<sup>40</sup> Vgl. Charo *et al.* (1994).

<sup>41</sup> Vgl. De Paepe und De Bleecker (2005).

<sup>42</sup> Vgl. Bernardini *et al.* (2003).

<sup>43</sup> Vgl. Tachibana *et al.* (1998).

<sup>44</sup> Vgl. Addison *et al.* (2000).

<sup>45</sup> Vgl. Garlanda und Dejana (1997).

negative Blutendothelzellen separiert wurden. So wurde eine differentielle Expression von LYVE-1 und VEGF-C beobachtet.<sup>46</sup> Zurzeit gibt es noch keine Erkenntnisse über eine differentielle Expression von Chemokinrezeptoren in lymphatischen und Blutendothelzellen. Die bisherigen Expressionsdaten konzentrieren sich hauptsächlich auf die Rezeptor-Expression von Zelllinien. Die wenigen Daten, die in Gewebe gewonnen wurden, zeigen, dass CXCR3 auf mittleren und großen Endothelzellen vorhanden ist.<sup>47</sup> CXCR4 hingegen wird auf dem Endothel der Aorta und Herzkranzgefäße exprimiert.<sup>48</sup> Bezüglich der CC-Chemokinrezeptoren konnte eine hohe Expression von CCR2A auf koronaren Gefäßen gezeigt werden, während auf diesen nur eine niedrige Expression von CCR3 und CCR5 nachgewiesen wurde.<sup>49</sup>

Mit Endothelzellen assoziierte murale Zellen, beispielsweise Perizyten, sind bisher noch nicht umfassend auf ihr Chemokinrezeptor-Repertoire untersucht worden. Einige Studien haben von einer Chemokinrezeptor-Expression auf Perizyten berichtet, die funktionell aktives CXCR3 sowie CXCR4 und CCR2 besitzen.<sup>50</sup>

## Angiogenese, Chemokine und Tumorerkrankungen

Tumor-assoziierte Angiogenese ist abhängig von mehreren Schlüsselfaktoren, die eine Neuvaskularisierung ermöglichen. Mikrovaskuläre Endothelzellen und murale Zellen müssen proliferieren und von der vorhandenen Mikrovaskulatur in einer directionalen Migration in Richtung des Tumors wachsen. Dafür müssen Tumore ein für sie günstiges Mikromilieu bestehend aus extrazellulärer Matrix und Stromazellen (Fibroblasten, Endothelzellen und Leukozyten) etablieren, welches wiederum die benachbarte Mikrovaskulatur zu einem Wechsel von einem homöostatischen Zustand in einen migratorischen Zustand anregt. Die Tumor-assoziierte Chemokinproduktion ist dabei ein wichtiges Ereignis während der Veränderung des Tumor-Mikromilieus, da sie die Angiogenese und die Migration von Endothelzellen und tumor-assoziierten Leukozyten zum Tumor fördert.<sup>51</sup> Das neue Gefäßsystem des Tumors sorgt dann für die Bereitstellung von Nährstoffen und ermöglicht ein weiteres Tumorwachstum. Außerdem stellt dieses Gefäßsystem einen einfachen Weg für disseminierte Tumorzellen dar, um von ihrem primären Entstehungsort an entfernte Orte des Körpers zu gelangen. Hier sollen nun drei Krebsarten – der Brustkrebs, das maligne Melanom sowie der Lungenkrebs – und der momentane Stand des Wissens über chemokin-abhängige Angiogenese in diesen malignen Tumorerkrankungen vorgestellt werden.

## Brustkrebs

Brustkrebs stellt die häufigste Ursache für krebsassoziierte Sterbefälle bei Frauen in den Industrieländern dar.<sup>52</sup> Dabei ist der Verlust der Östrogenrezeptor-Expression (ER) mit

<sup>46</sup> Vgl. Kriehuber *et al.* (2001).

<sup>47</sup> Vgl. Garcia-Lopez *et al.* (2001).

<sup>48</sup> Vgl. Volin *et al.* (1998) sowie Berger *et al.* (1999).

<sup>49</sup> Vgl. Berger *et al.* (1999).

<sup>50</sup> Vgl. Bonacchi *et al.* (2001), Pablos *et al.* (1999) sowie Carulli *et al.* (2005).

<sup>51</sup> Vgl. Belperio *et al.* (2000), Ben-Baruch (2003) sowie Bernardini *et al.* (2003).

<sup>52</sup> Vgl. Parkin *et al.* (2005).

einer schlechten Prognose der Erkrankung assoziiert.<sup>53</sup> Interessanterweise exprimieren ER-negative Brustkrebszellen viel CCR2.<sup>54</sup> In einem Xenomodell wurde beobachtet, dass immundefiziente Mäuse, die mit humanen MDA-MB-231-Tumorzellen infiziert wurden, eine signifikante Verminderung von Lungenmetastasen nach einer Neutralisation von CCL2 aufwiesen. Dieser Rückgang der metastatischen Disseminierung ging einher mit einem Rückgang der Tumorangio-genese *in vivo*.<sup>55</sup> Interessanterweise korrelierte die CCL2-Expression von Brustkrebszellen mit einer Rekrutierung von tumor-assoziierten Makrophagen.<sup>56</sup> Diese Makrophagen sezernierten TNF- $\alpha$  und waren dadurch in der Lage, die Expression von CCL2 und CCL5 in Brustkrebszellen zu stimulieren; somit bildete sich ein *Circulus vitiosus* aus.<sup>57</sup>

Die Tumor-abhängige Sekretion von CCL2 kann daher sowohl Angiogenese zu stimulieren als auch Makrophagen in das Tumormikromilieu locken. Diese tumor-assoziierten Makrophagen unterstützen dort durch ihre Zytokin- und Wachstumsfaktor-Expression ein tumor-förderndes Mikromilieu.

Die CXCL8-Expression in Brustkrebs-Zellen korreliert invers mit der Expression des Östrogenrezeptors.<sup>58</sup> CXCL8-exprimierende Tumorzellen zeigen nicht nur eine verstärkte Migration in einem Matrigel-Assay, sondern das konditionierte Medium von CXCL8-exprimierenden Zellen ist auch in der Lage, Angiogenese zu begünstigen, wenn es subkutan in Nacktmäuse injiziert wird.<sup>59</sup> Daher kann neben CCL2 auch CXCL8 die Angiogenese in Brustkrebstumoren verstärken. Der Verlust des Östrogenrezeptors in Brustkrebszellen geht einher mit schlechter Prognose und einem hohen Risiko von locoregionalen Tumorrezidiven und Metastasenbildung.<sup>60</sup> Da CCL2 und CXCL8 von Östrogenrezeptor-negativen Tumorzellen besonders stark exprimiert wird, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass eine Erhöhung von angiogener Chemokin-Expression die Wahrscheinlichkeit der Metastasenentwicklung erhöht.

## Das maligne Melanom

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der aus Melanozyten entsteht und verantwortlich für die meisten durch Hautkrebs verursachten Todesfälle ist. Melanozyten exprimieren eine große Anzahl von angiogenen Chemokinen. So enthält der Überstand von Hs294T-Melanomzellkulturen CXCL1, das eine autokrine Wachstumsstimulation auslöst.<sup>61</sup> Während in kultivierten Nevozyten und Melanomzellen eine konstitutive Expression von CXCL1-mRNA nachgewiesen werden kann, ist diese in primären Melanozyten nicht vorhanden.<sup>62</sup> Diese Veränderung der Chemokinexpression ist abhängig von der Aktivierung von NF- $\kappa$ B.<sup>63</sup> Auch CXCL8 wird konstitutiv von Me-

---

<sup>53</sup> Vgl. Skoog *et al.* (1987).

<sup>54</sup> Vgl. Chavey *et al.* (2007).

<sup>55</sup> Vgl. Salcedo *et al.* (2000).

<sup>56</sup> Vgl. Chavey *et al.* (2007).

<sup>57</sup> Vgl. Yaal-Hahoshen *et al.* (2006).

<sup>58</sup> Vgl. Freund *et al.* (2003).

<sup>59</sup> Vgl. Lin *et al.* (2004).

<sup>60</sup> Vgl. Kyndi *et al.* (2008).

<sup>61</sup> Vgl. Richmond und Thomas (1986) sowie Balentien *et al.* (1991).

<sup>62</sup> Vgl. Bordonni *et al.* (1990).

<sup>63</sup> Vgl. Shattuck-Brandt und Richmond (1997).

lanomzellen *in vitro* exprimiert. CXCL8 zeigt einen autokrinen Effekt auf Melanomzellen, da eine Abnahme der Melanomzellproliferation entweder durch die Neutralisation von CXCL8 durch einen Antikörper oder durch eine Transfektion der Zellen mit *anti-sense* Oligonukleotiden beobachtet wurde.<sup>64</sup> Erwartungsgemäß konnte die Expression der CXCL8-Rezeptoren CXCR1 und CXCR2 auf Melanomzellen in Gewebeschnitten mittels Immunhistochemie gezeigt werden.<sup>65</sup> Die CXCR2-Expression war dabei in Clark-Level-III-V-Proben im Vergleich zu Clark-Level-I-II-Proben erhöht. Im Gegensatz dazu, konnte CXCR1 ubiquitär in den meisten der untersuchten Proben nachgewiesen werden. Daher könnte eine proliferationsfördernde autokrine Stimulation von CXCL8 auf Melanomzellen von der Interaktion mit CXCR2 abhängen, da fortgeschrittenere Melanome mehr CXCR2 exprimieren. Zusätzlich kann melanomzell-abhängige CXCL8-Expression die Angiogenese verbessern. Eine erhöhte Proliferation von Endothelzellen wurde sowohl in *in vitro* als auch in *in vivo vessel formation assays* in Matrigel, welches konditioniertes Medium von M14 Melanomzellen enthielt, beobachtet. Dieses Medium war mit CXCL8 angereichert.<sup>66</sup> Eine weitere Beobachtung war die Bedeutung des Tumor-Mikromilieus für die Tumorentwicklung und die Angiogenese im Melanom.<sup>67</sup> Metastasierende humane Melanomzellen aus subkutanen Regionen exprimierten weit mehr CXCL8 als Metastasen in der Leber. Diese subkutanen Melanomzellen verloren ihre CXCL8-Expression, wenn sie in die Leber von immunsupprimierten Mäusen reinjeziert wurden. Dies konnte in Kokultur-Experimenten von Melanomzellen mit Keratinozyten oder Hepatozyten nachvollzogen werden. Parakrine Induktion von CXCL8 in Melanomzellen durch keratinozytär exprimiertes IL-1 konnte als der Grund für hohe CXCL8-Expression identifiziert werden, während TGF- $\beta$ , das von Hepatozyten sekretiert wird, für eine negative Regulation von CXCL8 in Melanomzellen verantwortlich war. Dies verdeutlicht die immense Bedeutung des Mikromilieus für den Tumor. Zusätzlich konnte durch eine Blockade von melanom-exprimiertem CCL2 Tumor-Angiogenese und Tumorwachstum verhindert werden.<sup>68</sup> Die Rolle von CCL2 könnte im Melanom daher ähnlich sein wie im Brustkrebs. So induziert TNF- $\alpha$  die CCL5-Expression in Melanomzellen, was wiederum ein aggressiveres Verhalten des Tumors in Nacktmäusen fördert.<sup>69</sup> Diese Ergebnisse sind starke Indizien, dass infiltrierende Makrophagen durch Erhöhung der CCL2 und CCL5-Expression in Melanomzellen das Mikromilieu in ein die Angiogenese und Tumor-Progression begünstigendes Milieu transformieren, welches wiederum zu einem aggressiveren Tumor führt.

## Lungenkrebs

Die Rolle von Chemokinen in der Lungenkrebs-Angiogenese wurde von Strieter und seinen Mitarbeitern intensiv untersucht. Die CXCL8-Expression ist im nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) erhöht und signifikant an der Tumor-Angiogenese betei-

---

<sup>64</sup> Vgl. Schadendorf *et al.* (1993).

<sup>65</sup> Vgl. Varney *et al.* (2006).

<sup>66</sup> Vgl. Giorgini *et al.* (2007).

<sup>67</sup> Vgl. Gutman *et al.* (1995).

<sup>68</sup> Vgl. Koga *et al.* (2008).

<sup>69</sup> Vgl. Mrowietz *et al.* (1999).

ligt.<sup>70</sup> Neutralisierende Antikörper gegen CXCL8 führen zu einer signifikanten Reduktion der chemotaktischen Aktivität von Endothelzellen im nichtkleinzelligen Lungenkarzinom-Gewebe. Darüber hinaus wurden in einem humanen NSCLC/SCID-Maus-Chimärenmodell die Zelllinien A549 (Adenokarzinom) und Calu 1 (Spinozelluläres Karzinom) untersucht. In Mäusen, denen A549 injiziert wurde, konnte ein progressives Wachstum des Tumors beobachtet werden, während in Mäusen mit Calu-1-Injektionen nur wenig Tumorstadium zu sehen war.<sup>71</sup> Die A549-Tumore produzierten die 50-fache Menge an CXCL8 im Vergleich zu den Calu-1-Tumoren und nach einer Behandlung von A549-Tumoren mit einem neutralisierendem Antikörper gegen CXCL8 zeigten auch diese ein deutlich verringertes Wachstum als die Kontrollzellen. Außerdem konnten Arenberg und seine Mitarbeiter zeigen, dass in einem *corneal micropocket assay* CXCL8-Inhibition ein deutlich verringertes Gefäßwachstum nach sich zog. Dies korreliert mit einer deutlich geringeren Gefäßdichte in A549-Tumoren, die mit anti-CXCL8-Antikörper behandelt wurden, und beweist damit, dass tumor-assoziiertes CXCL8 Tumor-Angiogenese in A549-Tumoren vermittelt. Hierbei ist bemerkenswert, dass obwohl das Gen für CXCL8 in der Maus nicht existiert,<sup>72</sup> die beiden Rezeptoren für CXCL8, CXCR1 und CXCR2, in der Maus identifiziert wurden und auf humanes CXCL8 reagierten.<sup>73</sup>

Interessanterweise wurde bei dem Chemokin CXCL10 ein gegenteiliges Phänomen beobachtet, als die Expression von CXCL10 in Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen untersucht wurde. In Plattenepithelkarzinomen wurden erhöhte Expressionen von CXCL10 beobachtet.<sup>74</sup> Korrespondierend zu den CXCL8-Experimenten wurde CXCL10-Expression in demselben NSCLC/SCID-Maus-Chimären-Modell analysiert. Dort konnte erwartungsgemäß in Calu-1-Tumoren eine hohe CXCL10-Expression und in A549-Tumoren eine niedrige CXCL10-Expression beobachtet werden, die invers mit dem Tumorstadium korrelierte. Die Inhibition von CXCL10 durch Antikörper in Calu-1-Tumoren führte zu einem Anstieg des Tumorstadiums. Die Neutralisierung von CXCR10 zeigte ebenfalls eine verbesserte Neuvaskularisierung von Plattenepithelkarzinomen in der Kornea sowie eine verstärkte Endothelzell-Chemotaxis. Die Balance zwischen CXCL8- und CXCL10-Expression von Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen der Lunge korrespondiert mit der Prognose für die Patienten. Die Überlebensraten sind schlechter und das metastatische Potential größer in Patienten mit Adenokarzinom im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelkarzinomen.<sup>75</sup> Daher könnte der Unterschied im Verhalten dieser Tumorerkrankungen von der Balance zwischen angiogenem CXCL8 und angiostatischem CXCL10 liegen und verdeutlicht ein gegeneinander agierendes System von angiogenen und angiostatischen Faktoren im Mikromilieu der Tumore, welche die Tumor-Angiogenese kontrollieren. Darüber hinaus waren tumor-infiltrierende Makrophagen in der Lage, die CXCL8-Expression in Lungenkarzinomzellen zu induzieren. Experimente zeigten eine signifikante Erhöhung der CXCL8-mRNA in Lungenkarzinomzellen, die mit Phorbolmyristatacetat behandel-

---

<sup>70</sup> Vgl. Smith *et al.* (1994).

<sup>71</sup> Vgl. Arenberg *et al.* (1996a).

<sup>72</sup> Vgl. Zlotnik und Yoshie (2000).

<sup>73</sup> Vgl. Fan *et al.* (2007).

<sup>74</sup> Vgl. Arenberg *et al.* (1996b).

<sup>75</sup> Vgl. Carney (1988) sowie Minna (1991).

ten THP-1-Zellen und humanen primären Lungenmakrophagen ko-kultiviert wurden.<sup>76</sup> Dieses Ergebnis unterstreicht die immense Bedeutung einer Interaktion zwischen tumor-assoziierten Makrophagen und Tumorzellen bei der Modulierung des Mikromilieus.

Im Gegensatz zu der Situation im NSCLC konnte keine starke Expression von CXCL8 im kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) identifiziert werden.<sup>77</sup> Stattdessen exprimieren die SCLC-Zelllinien H711, H69, H345, Lu165 und GLC19 in großem Maße CXCL6, dessen Expression in den NSCLC-Zelllinien nicht beobachtet wurde.<sup>78</sup> Zusätzlich können IL-1 $\beta$  und hypoxische Zustände die Produktion von CXCL6 in SCLC-Zelllinien induzieren. CXCL6 ist ebenfalls in der Lage, über autokrine Mechanismen die Zellproliferation zu verbessern. Interessanterweise bindet CXCL6 an denselben Rezeptor wie CXCL8, nämlich CXCR2.<sup>79</sup> Es ist daher möglich, dass nicht CXCL8, sondern CXCL6 die Agens darstellt, die in SCLC die Angiogenese moduliert.

## Die Inhibition von chemokin-induzierter Angiogenese als therapeutische Strategie

Heutzutage sind bereits therapeutische Strategien, die die Angiogenese beeinflussen, in klinischem Gebrauch. Das bekannteste antiangiogene Medikament für die Krebstherapie ist Bevacizumab, ein Antikörper, der gegen VEGF gerichtet ist.<sup>80</sup> Der Einsatz von Bevacizumab in Verbindung mit einer Chemotherapie zeigte einige positive Ergebnisse bei der Lebenszeitverlängerung der behandelten Patienten. Es gibt weitere Medikamente in vorklinischer und klinischer Evaluation, die den Rezeptor von VEGF, Matrix-Metalloproteinasen oder Cyclooxygenase-2 (COX-2) als Ziel haben. COX-2 ist ein induzierbares Enzym, welches die Umwandlung von Arachidonsäure in Prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) katalysiert.<sup>81</sup> PGH<sub>2</sub> dient als Substrat für eine ganze Reihe von Prostaglandin-Synthetasen. Ein Prostaglandin-Endprodukt, Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), steht im Verdacht, Regulatoren der Angiogenese wie VEGF und Endothelin-1 zu induzieren.<sup>82</sup> Erwartungsgemäß ist COX-2 in vielen Krebsarten stark exprimiert und stellt ein interessantes Ziel für eine Antitumor-Therapie dar.<sup>83</sup>

Die Rolle, die Chemokine in der Angiogenese spielen, eröffnet die Möglichkeit von neuen Anwendungen in der Krebstherapie. Es könnte lohnend sein, eine therapeutische Anwendung für angiostatische Chemokine wie CXCL4, CXCL9, CXCL10 und CXCL11 zu finden. Diese Chemokine könnten entweder durch direkte Applikation oder über genterapeutische Ansätze in einen Tumor eingebracht werden, um die Balance des Mikromilieus von einem angiogenen Zustand in einen angiostatischen zu verschieben und damit das Tumorstadium zu unterbinden. Ein bekanntes Beispiel einer Tumortherapie, die einen inhibierenden Wirkstoff einsetzt, ist der Einsatz von Interferon- $\alpha$  (INF $\alpha$ ).

---

<sup>76</sup> Vgl. Yao *et al.* (2005).

<sup>77</sup> Vgl. Zhu *et al.* (2004).

<sup>78</sup> Vgl. Zhu *et al.* (2006).

<sup>79</sup> Vgl. Zlotnik und Yoshie (2000).

<sup>80</sup> Vgl. John *et al.* (2008).

<sup>81</sup> Vgl. Williams *et al.* (1999).

<sup>82</sup> Vgl. Chiarugi *et al.* (1998).

<sup>83</sup> Vgl. Harris (2007).

Ein tumor-limitierender Effekt von  $\text{INF}\alpha$  wurde vor mehr als 25 Jahren in B16-Melanomen demonstriert.<sup>84</sup> Heutzutage wird es in der Klinik zur Behandlung verschiedener bösartiger Tumorerkrankungen, beispielsweise des Non-Hodgkin's Lymphoms, des Kaposi-Sarkoms, des Melanoms und des Nierenzellkarzinoms, eingesetzt.<sup>85</sup>  $\text{INF}\alpha$  wirkt nicht nur über die Aktivierung von Immunzellen, sondern hat eine direkte apoptotische Wirkung auf Tumorzellen.

Eine Gefahr, die ein angiostatischer Therapieansatz mit sich bringen könnte, sind die hypoxischen Zustände, die durch den Verlust der Gefäße innerhalb des Tumors auftreten. Eine Hypoxie im Tumor könnte die Tumorzellen dazu bringen, über andere Wege dem Zelltod zu entkommen. Antiangiogene Therapien könnten die Selektion von resistenten Subklonen fördern und Tumorprogression sowie -wachstum verstärken. Dies führt zu dem Paradoxon, dass in einer antiangiogenen Therapie, die entstehende Hypoxie, die ja ein Teil der tumorhemmenden Wirkung der Therapie ist, ebenfalls bekämpft werden muss.<sup>86</sup> Zum Beispiel induziert Hypoxie die Expression von CXCR4 in mononukleären Phagozyten, HUVECs und der Ovarialkarzinom-Zelllinie CAOV3.<sup>87</sup> Die hypoxie-induzierte CXCR4-Expression in HIF-1 $\alpha$ -defizienten murinen embryonalen Fibroblasten ist ein Anzeichen dafür, dass CXCR4 unter der Kontrolle von HIF-1 $\alpha$  steht. CXCR4-Expression auf Krebszellen spielt eine Rolle bei der Invasion und der gezielten Metastasierung in entfernte Organe<sup>88</sup>. Daher könnte eine, durch Hypoxie ausgelöste Chemokinrezeptor-Expression, die Gefahr einer Metastasierung in einer Anti-Angiogenesetherapie erhöhen.

Ein anderer Ansatz könnte die Hemmung von angiogenen Chemokinen darstellen, die im Tumor-Mikromilieu vorliegen. Medikamente, welche den korrespondierenden Chemokinrezeptor inhibieren oder über neutralisierende Antikörper den angiogenen Effekt hemmen, wären für diesen Ansatz geeignet. Diese Strategie wird bereits im Fall der gegen VEGF oder VEGFR gerichteten Medikamente, die am Anfang des Kapitels beschrieben wurden, eingesetzt. Das Ziel beider Strategien ist es – egal ob über Zugabe von Agenzien, die die Angiogenese direkt oder angiogene Modulatoren inhibieren und somit die Angiogenese indirekt hemmen – das Mikromilieu von einem angiogenesefördernden in ein angiogenesehemmenden Zustand zu versetzen.

Die Forschung nach chemokin-basierten Krebstherapien hat sich zumeist darauf konzentriert, entweder eine Immunantwort zu stimulieren (Immuntherapie) oder die Metastasierung zu hemmen. Ein bekanntes Beispiel sind CXCR4-Antagonisten. Die Fokussierung der Forschung auf den CXCR4-Antagonisten liegt in seiner Rolle als Korezeptor für die virale Infektion mit HIV<sup>89</sup> und in seiner Bedeutung für die Tumormetastasierung<sup>90</sup> begründet. Mehrere kleinmolekulare Antagonisten von CXCR4 sind in der Entwicklung. Diese sind unter anderem BKT140 und seine Analogons,<sup>91</sup> CTCE-9908 von Chemokine

---

<sup>84</sup> Vgl. Bart *et al.* (1980).

<sup>85</sup> Vgl. Parmar und Plataniias (2003).

<sup>86</sup> Vgl. Abbadessa *et al.* (2007).

<sup>87</sup> Vgl. Schioppa *et al.* (2003).

<sup>88</sup> Vgl. Muller *et al.* (2001).

<sup>89</sup> Vgl. Feng *et al.* (1996).

<sup>90</sup> Vgl. Geminder *et al.* (2001), Muller *et al.* (2001), Zeelenberg *et al.* (2001), Payne und Cornelius (2002) sowie Taichman *et al.* (2002).

<sup>91</sup> Vgl. Tamamura *et al.* (2003) sowie Takenaga *et al.* (2004).

Therapeutics (Vancouver, Kanada)<sup>92</sup> und AMD3100 von AnorMED Inc. (Langley, Kanada)<sup>93</sup>. AMD3100, das umbenannt wurde in Mozobil™, hat die Phase-II-Studien<sup>94</sup> für eine Stammzell-Transplantationsbehandlung von Patienten mit Multiplen Myelomen und des Non-Hodkin's Lymphoms 2004 beendet. Die Genzyme Corporation (Cambridge, MA, USA), die Mozobil™ nach der Übernahme von AnorMED Inc. weiterentwickelte, hat für das Medikament unter dem Wirkstoffnamen Plerixafor eine Zulassung für die USA Ende 2008 erhalten und für Europa 2009. Im Übrigen könnten CXCR4-Antagonisten nicht nur eine Möglichkeit sein, Metastasierung zu verhindern, sondern durch die Rolle von CXCR4 in der Angiogenese auch ein brauchbares Therapeutikum in der Anti-Angiogenese-Therapie darstellen.

Der Forschungsbereich, der gezielt nach chemokin-basierten, die Angiogenese hemmenden, Agenzien sucht, ist weitaus kleiner. Abigenix (Thousand Oaks, CA, USA) hat einen Anti-CXCL8-Antikörper (ABX-IL8) entwickelt.<sup>95</sup> ABX-IL8 inhibierte in vorklinischen Studien die Angiogenese, das Tumorwachstum sowie die Metastasierung von humanen Melanomen<sup>96</sup> und konnte ebenfalls das Tumorwachstum und die Matrixmetalloproteinase-Aktivität von orthotopischen Blasenkrebs-Xenotransplantaten inhibieren.<sup>97</sup> Eine Phase-II-Studie von ABX-IL8 sollte 2002 mit Patienten mit malignem Melanom starten. Die Studie wurde nie durchgeführt, da ABX-IL8 den Endpunkt einer separaten Psoriasisstudie nicht erreichen konnte.<sup>98</sup>

Etwa 25 Prozent aller humanen malignen Tumore enthalten aktivierte Formen des Ras-Protonkogens,<sup>99</sup> Interessanterweise wird CXCL8 durch Aktivierung des Epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)/Ras-Signaltransduktionswegs induziert.<sup>100</sup> Darüber hinaus führt die Aktivierung des EGFR/Ras-Signaltransduktionswegs in bösartigen Hauttumoren durch eine Minderung der homöostatischen CCL27-Produktion in den Tumorzellen zu einer Vermeidung der Immunantwort gegen den Tumor.<sup>101</sup> Eine gezielte Inhibierung des EGFR/Ras-Signaltransduktionswegs könnte daher nicht nur die Angiogenese inhibieren, sondern auch eine Immunantwort gegen den Tumor auslösen. EGFR-Inhibitoren, wie Erlotinib, Gefitinib und Cetuximab,<sup>102</sup> sind bereits in klinischer Verwendung oder in klinischen Versuchsphasen und stellen einen erfolgsversprechenden anti-proliferativen, immunmodulierenden, apoptose-induzierenden und anti-angiogenen Therapieansatz in der Tumortherapie dar.

Die Möglichkeiten, die Tumorangiogenese zu hemmen, bestehen zum einen in den Antikörpern gegen angiogene Chemokine oder Antagonisten gegen angiogene Rezeptoren, zum anderen in der Erhöhung der Konzentration an angiostatischen Chemokinen im Tumor-Mikromilieu. Darüber hinaus stellt auch eine zielgerichtete Hemmung von

---

<sup>92</sup> Vgl. Kim (2005).

<sup>93</sup> Vgl. De Clercq (2003).

<sup>94</sup> Vgl. Devine *et al.* (2004).

<sup>95</sup> Vgl. Yang *et al.* (1999).

<sup>96</sup> Vgl. Huang *et al.* (2002).

<sup>97</sup> Vgl. Mian *et al.* (2003).

<sup>98</sup> Vgl. Yan *et al.* (2006).

<sup>99</sup> Vgl. Bos (1989).

<sup>100</sup> Vgl. Sparmann und Bar-Sagi (2004).

<sup>101</sup> Vgl. Pivarcsi *et al.* (2007).

<sup>102</sup> Vgl. John *et al.* (2008).

Signaltransduktionswegen, welche die Chemokin-Expression modulieren, eine chancenreiche Strategie für neuartige Krebstherapien dar. Eine Suche nach Antagonisten von Chemokinrezeptoren oder Chemokinen könnte in Zukunft Ärzten weitere Hilfsmittel zu Verfügung stellen, um das Tumorwachstum zu inhibieren und eine Tumordprogression zu bekämpfen.

## Literatur

- ABBADESSA, Giovanni *et al.* (2007). „Antiangiogenic drugs currently used for colorectal cancer: what other pathways can we target to prolong responses?“, *Drug News & Perspectives* 20(5), 307–313.
- ADDISON, Christina. L. *et al.* (2000). „The CXC chemokine receptor 2, CXCR2, is the putative receptor for ELR+ CXC chemokine-induced angiogenic activity“, *The Journal of Immunology* 165(9), 5269–5277.
- ARENBERG, D. A. *et al.* (1996a). „Inhibition of interleukin-8 reduces tumorigenesis of human non-small cell lung cancer in SCID mice“, *The Journal of Clinical Investigation* 97(12), 2792–2802.
- ARENBERG, D. A. *et al.* (1996b). „Interferon-gamma-inducible protein 10 (IP-10) is an angiostatic factor that inhibits human non-small cell lung cancer (NSCLC) tumorigenesis and spontaneous metastases“, *The Journal of Experimental Medicine* 184(3), 981–992.
- ARENBERG, D. A. *et al.* (2001). „The murine CC chemokine, 6C-kine, inhibits tumor growth and angiogenesis in a human lung cancer SCID mouse model“, *Cancer Immunology, Immunotherapy* 49(11), 587–592.
- AUERBACH, Robert *et al.* (1976). „Angiogenesis induction by tumors, embryonic tissues, and lymphocytes“, *Cancer Research* 36, 3435–3440.
- BALENTIEN, E. *et al.* (1991). „Effects of MGSA/GRO alpha on melanocyte transformation“, *Oncogene* 6(7), 1115–1124.
- BART, Robert S. *et al.* (1980). „Inhibition of growth of B16 murine malignant melanoma by exogenous interferon“, *Cancer Research* 40(3), 614–619.
- BELPERIO, John A. *et al.* (2000). „CXC chemokines in angiogenesis“, *Journal of Leukocyte Biology* 68(1), 1–8.
- BEN-BARUCH, A. (2003). „Host microenvironment in breast cancer development: inflammatory cells, cytokines and chemokines in breast cancer progression: reciprocal tumor-microenvironment interactions“, *Breast Cancer Research* 5(1), 31–36.
- BERGER, O. *et al.* (1999). „CXC and CC chemokine receptors on coronary and brain endothelia“, *Molecular Medicine* 5(12), 795–805.
- BERNARDINI, Giovanni *et al.* (2000). „I-309 binds to and activates endothelial cell functions and acts as an angiogenic molecule in vivo“, *Blood* 96(13), 4039–4045.
- BERNARDINI, Giovanni *et al.* (2003). „Analysis of the role of chemokines in angiogenesis“, *Journal of Immunological Methods* 273(1–2), 83–101.
- BONACCHI, Andrea *et al.* (2001). „Signal transduction by the chemokine receptor CXCR3: activation of Ras/ERK, Src, and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt controls cell migration and proliferation in human vascular pericytes“, *The Journal of Biological Chemistry* 276(13), 9945–9954.
- BORDONI, R. *et al.* (1990). „Characterization of the role of melanoma growth stimulatory activity (MGSA) in the growth of normal melanocytes, nevocytes, and malignant melanocytes“, *Journal Cellular Biochemistry* 44(4), 207–219.
- BOS, Johannes L. (1989). „ras oncogenes in human cancer: a review“, *Cancer Research* 49(17), 4682–4689.

- BOUCK, N. (1990). „Tumor angiogenesis: the role of oncogenes and tumor suppressor genes“, *Cancer Cells* 2(6), 179–185.
- CAO, Xuetao *et al.* (2000). „Molecular cloning and characterization of a novel CXC chemokine macrophage inflammatory protein-2 gamma chemoattractant for human neutrophils and dendritic cells“, *The Journal of Immunology* 165(5), 2588–2595.
- CARNEY, Desmond N. (1988). „Cancers of the lungs“, in: Alfred P. FISHMAN (Hrsg.). *Pulmonary Diseases and Disorders*. New York, 1885–2068.
- CARULLI, Maria Teresa *et al.* (2005). „Chemokine receptor CCR2 expression by systemic sclerosis fibroblasts: evidence for autocrine regulation of myofibroblast differentiation“, *Arthritis & Rheumatism* 52(12), 3772–3782.
- CHARO, Israel F. *et al.* (1994). „Molecular cloning and functional expression of two monocyte chemoattractant protein 1 receptors reveals alternative splicing of the carboxyl-terminal tails“, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91(7), 2752–2756.
- CHAVEY, Carine *et al.* (2007). „Oestrogen receptor negative breast cancers exhibit high cytokine content“, *Breast Cancer Research* 9(1), R15.
- CHIARUGI, V. *et al.* (1998). „Cox-2, iNOS and p53 as play-makers of tumor angiogenesis (review)“, *International Journal of Molecular Medicine* 2(6), 715–719.
- CLERCQ, Erik DE (2003). „The bicyclam AMD3100 story“, *Nature Reviews Drug Discovery* 2(7), 581–587.
- COLE, Katherine E. *et al.* (1998). „Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC): a novel non-ELR CXC chemokine with potent activity on activated T cells through selective high affinity binding to CXCR3“, *The Journal of Experimental Medicine* 187(12), 2009–2021.
- DEVINE, Steven M. *et al.* (2004). „Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma“, *Journal of Clinical Oncology* 22(6), 1095–1102.
- ENGERMAN, Ronald L. *et al.* (1967). „Cell turnover of capillaries“, *Laboratory Investigation* 17(6), 738–743.
- FAN, Xuedong *et al.* (2007). „Murine CXCR1 is a functional receptor for GCP-2/CXCL6 and interleukin-8/CXCL8“, *The Journal of Biological Chemistry* 282(16), 11658–11666.
- FENG, Yu *et al.* (1996). „HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor“, *Science* 272(5263), 872–877.
- FOLKMAN, Judah und Yuen SHING (1992). „Angiogenesis“, *The Journal of Biological Chemistry* 267(16), 10931–10934.
- FOLKMAN, Judah (1995). „Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease“, *Nature Medicine* 1(1), 27–31.
- FONG, Alan M. *et al.* (2000). „Ultrastructure and function of the fractalkine mucin domain in CX(3)C chemokine domain presentation“, *The Journal of Biological Chemistry* 275(6), 3781–3786.
- FREUND, Ariane *et al.* (2003). „IL-8 expression and its possible relationship with estrogen-receptor-negative status of breast cancer cells“, *Oncogene* 22(2), 256–265.
- GARCIA-LOPEZ, María Ángeles *et al.* (2001). „CXCR3 chemokine receptor distribution in normal and inflamed tissues: expression on activated lymphocytes, endothelial cells, and dendritic cells“, *Laboratory Investigation* 81(3), 409–418.
- GARLANDA, Cecilia und Elisabetta DEJANA (1997). „Heterogeneity of endothelial cells. Specific markers“, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17(7), 1193–1202.
- GEMINDER, Hila *et al.* (2001). „A possible role for CXCR4 and its ligand, the CXC chemokine stromal cell-derived factor-1, in the development of bone marrow metastases in neuroblastoma“, *The Journal of Immunology* 167(8), 4747–4757.

- GIORGINI, Simona *et al.* (2007). „Modulation of bcl-xL in tumor cells regulates angiogenesis through CXCL8 expression“, *Molecular Cancer Research* 5(8), 761–771.
- GOEDE, Valentin *et al.* (1999). „Induction of inflammatory angiogenesis by monocyte chemoattractant protein-1“, *International Journal of Cancer* 82(5), 765–770.
- GUTMAN, Mordechai *et al.* (1995). „Regulation of interleukin-8 expression in human melanoma cells by the organ environment“, *Cancer Research* 55(11), 2470–2475.
- HARRIS, Edward D., jr. (1976). „Recent insights into the pathogenesis of the proliferative lesion in rheumatoid arthritis“, *Arthritis & Rheumatism* 19(1), 68–72.
- HARRIS, Randall E. (2007). „Cyclooxygenase-2 (cox-2) and the inflammogenesis of cancer“, *Sub-cellular Biochemistry* 42, 93–126.
- HEDRICK, Joseph A. und Albert ZLOTNIK (1997). „Identification and characterization of a novel beta chemokine containing six conserved cysteines“, *The Journal of Immunology* 159(4), 1589–1593.
- HROMAS, Robert *et al.* (1999). „Cloning of BRAK, a novel divergent CXC chemokine preferentially expressed in normal versus malignant cells“, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 255(3), 703–706.
- HUANG, Suyun *et al.* (2002). „Fully humanized neutralizing antibodies to interleukin-8 (ABX-IL8) inhibit angiogenesis, tumor growth, and metastasis of human melanoma“, *The American Journal of Pathology* 161(1), 125–134.
- HWANG, Jungsu *et al.* (2004). „Angiogenic activity of human CC chemokine CCL15 in vitro and in vivo“, *Federation of European Biochemical Societies Letters* 570(1–3), 47–51.
- IMAIZUMI, Tadaatsu *et al.* (2004). „Regulation of CX<sub>3</sub>CL1/fractalkine expression in endothelial cells“, *The Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 11(1), 15–21.
- JENH, Chung-Her *et al.* (1999). „Cutting edge: species specificity of the CC chemokine 6Ckine signaling through the CXC chemokine receptor CXCR3: human 6Ckine is not a ligand for the human or mouse CXCR3 receptors“, *The Journal of Immunology* 162(7), 3765–3769.
- JOHN, Abraham R. *et al.* (2008). „Antiangiogenic therapy and surgical practice“, *The British Journal of Surgery* 95(3), 281–293.
- KIM, Su Young *et al.* (2005). „Inhibition of murine osteosarcoma lung metastases using the CXCR4 antagonist, CTCE-9908“. Proceedings of the 96th AACR annual meeting.
- KOGA, Mitsuhsa *et al.* (2008). „Mutant MCP-1 therapy inhibits tumor angiogenesis and growth of malignant melanoma in mice“, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 365(2), 279–284.
- KRIEHLER, Ernst *et al.* (2001). „Isolation and characterization of dermal lymphatic and blood endothelial cells reveal stable and functionally specialized cell lineages“, *The Journal of Experimental Medicine* 194(6), 797–808.
- KURTH, Isabel *et al.* (2001). „Monocyte selectivity and tissue localization suggests a role for breast and kidney-expressed chemokine (BRAK) in macrophage development“, *The Journal of Experimental Medicine* 194(6), 855–861.
- KYNDI, Marianne *et al.* (2008). „Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER-2, and Response to Postmastectomy Radiotherapy in High-Risk Breast Cancer: The Danish Breast Cancer Cooperative Group“, *The Journal of Clinical Oncology* 26(9), 1419–1426.
- LASAGNI, Laura *et al.* (2003). „An alternatively spliced variant of CXCR3 mediates the inhibition of endothelial cell growth induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and acts as functional receptor for platelet factor 4“, *The Journal of Experimental Medicine* 197(11), 1537–1549.
- LEE, Seon-Jin *et al.* (2006). „Fractalkine stimulates angiogenesis by activating the Raf-1/MEK/ERK- and PI3K/Akt/eNOS-dependent signal pathways“, *The American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology* 291(6), H2836–2846.

- LEIBOVICH, S. Joseph und David M. WISEMAN (1988). „Macrophages, wound repair and angiogenesis“, *Progress in Clinical Biological Research* 266, 131–145.
- LIN, Ying *et al.* (2004). „Identification of interleukin-8 as estrogen receptor-regulated factor involved in breast cancer invasion and angiogenesis by protein arrays“, *The International Journal of Cancer* 109(4), 507–515.
- MARTINS-GREEN, Manuela und Hidesaburo HANAFUSA (1997). „The 9E3/CEF4 gene and its product the chicken chemotactic and angiogenic factor (cCAF): potential roles in wound healing and tumor development“, *Cytokine and Growth Factor Reviews* 8(3), 221–232.
- MIAN, Bader M. *et al.* (2003). „Fully human anti-interleukin 8 antibody inhibits tumor growth in orthotopic bladder cancer xenografts via down-regulation of matrix metalloproteases and nuclear factor-kappaB“, *Clinical Cancer Research* 9(8), 3167–3175.
- MILLER, Michael D. und Michael S. KRANGEL (1992). „Biology and biochemistry of the chemokines: a family of chemotactic and inflammatory cytokines“, *Critical Reviews™ in Immunology* 12(1–2), 17–46.
- MINNA, John D. (1991). „Neoplasms of the lung“, in: K. J. ISSELBACHER (Hrsg.). *Principles of Internal Medicine*. New York, 1102–1110.
- MROWIETZ, Ulrich *et al.* (1999). „The chemokine RANTES is secreted by human melanoma cells and is associated with enhanced tumour formation in nude mice“, *The British Journal of Cancer* 79(7–8), 1025–1031.
- MULLER, Anja *et al.* (2001). „Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis“, *Nature* 410(6824), 50–56.
- PABLOS, José Luis *et al.* (1999). „Stromal-cell derived factor is expressed by dendritic cells and endothelium in human skin“, *The American Journal of Pathology* 155(5), 1577–1586.
- PAEPE, Boel DE und Jan L. DE BLEECKER (2005). „Beta-chemokine receptor expression in idiopathic inflammatory myopathies“, *Muscle & Nerve* 31(5), 621–627.
- PARKIN, D. Max *et al.* (2005). „Global cancer statistics, 2002“, *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 55(2), 74–108.
- PARMAR, Simrit und Leonidas C. PLATANIAS (2003). „Interferons: mechanisms of action and clinical applications“, *Current Opinion in Oncology* 15(6), 431–439.
- PAYNE, Aimee S. und Lynn A. CORNELIUS (2002). „The role of chemokines in melanoma tumor growth and metastasis“, *The Journal of Investigative Dermatology* 118(6), 915–922.
- PIVARCSI, Andor *et al.* (2007). „Tumor immune escape by the loss of homeostatic chemokine expression“, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(48), 19055–19060.
- POLVERINI, Peter J. (1995). „The pathophysiology of angiogenesis“, *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 6(3), 230–247.
- RICHMOND, Ann und H. Greg THOMAS (1986). „Purification of melanoma growth stimulatory activity“, *The Journal of Cellular Physiology* 129(3), 375–384.
- RYU, Jewon *et al.* (2007). „Activation of Fractalkine/CX<sub>3</sub>CR1 by Vascular Endothelial Cells Induces Angiogenesis through VEGF-A/KDR and Reverses Hindlimb Ischemia“, *Cardiovascular Research* 78(2), 333–340.
- SALCEDO, Rosalba *et al.* (2000). „Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1: direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression“, *Blood* 96(1), 34–40.
- SALCEDO, Rosalba *et al.* (2001). „Eotaxin (CCL11) induces in vivo angiogenic responses by human CCR3+ endothelial cells“, *The Journal of Immunology* 166(12), 7571–7578.
- SCHADENDORF, Dirk *et al.* (1993). „IL-8 produced by human malignant melanoma cells in vitro is an essential autocrine growth factor“, *The Journal of Immunology* 151(5), 2667–2675.

- SCHIOPPA, Tiziana *et al.* (2003). „Regulation of the chemokine receptor CXCR4 by hypoxia“, *The Journal of Experimental Medicine* 198(9), 1391–1402.
- SHATTUCK-BRANDT, Rebecca L. und Ann RICHMOND (1997). „Enhanced degradation of I-kappaB alpha contributes to endogenous activation of NF-kappaB in Hs294T melanoma cells“, *Cancer Research* 57(14), 3032–3039.
- SHELLENBERGER, Thomas D. *et al.* (2004). „BRAK/CXCL14 is a potent inhibitor of angiogenesis and a chemotactic factor for immature dendritic cells“, *Cancer Research* 64(22), 8262–8270.
- SKOOG, Lambert *et al.* (1987). „Estrogen receptor levels and survival of breast cancer patients. A study on patients participating in randomized trials of adjuvant therapy“, *Acta Oncologica* 26(2), 95–100.
- SLEEMAN, Matthew A. *et al.* (2000). „B cell- and monocyte-activating chemokine (BMAC), a novel non-ELR alpha-chemokine“, *International Immunology* 12(5), 677–689.
- SMITH, Daniel R. *et al.* (1994). „Inhibition of interleukin 8 attenuates angiogenesis in bronchogenic carcinoma“, *The Journal of Experimental Medicine* 179(5), 1409–1415.
- SOTO, Hortensia *et al.* (1998). „The CC chemokine 6Ckine binds the CXC chemokine receptor CXCR3“, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95(14), 8205–8210.
- SPARMANN, Anke und Dafna BAR-SAGI (2004). „Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis“, *Cancer Cell* 6(5), 447–458.
- STRASLY, Marina *et al.* (2004). „CCL16 activates an angiogenic program in vascular endothelial cells“, *Blood* 103(1), 40–49.
- STRIETER, Robert M. *et al.* (1995a). „The role of CXC chemokines as regulators of angiogenesis“, *Shock* 4(3), 155–160.
- STRIETER, Robert M. *et al.* (1995b). „The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis“, *The Journal of Biological Chemistry* 270(45), 27348–27357.
- TACHIBANA, Kazunobu *et al.* (1998). „The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract“, *Nature* 393(6685), 591–594.
- TAICHMAN, Russell S. *et al.* (2002). „Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone“, *Cancer Research* 62(6), 1832–1837.
- TAKENAGA, Mitsuko *et al.* (2004). „A single treatment with microcapsules containing a CXCR4 antagonist suppresses pulmonary metastasis of murine melanoma“, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 320(1), 226–232.
- TAMAMURA, Hirokazu *et al.* (2003). „T140 analogs as CXCR4 antagonists identified as anti-metastatic agents in the treatment of breast cancer“, *Federation of European Biochemical Societies Letters* 550(1–3), 79–83.
- TANNOCK, Ian F. und Shigejir HAYASHI (1972). „The proliferation of capillary endothelial cells“, *Cancer Research* 32(1), 77–82.
- VARNEY, Michelle L. *et al.* (2006). „Distinct expression of CXCL8 and its receptors CXCR1 and CXCR2 and their association with vessel density and aggressiveness in malignant melanoma“, *The American Journal of Clinical Pathology* 125(2), 209–216.
- VOLIN, Michael V. *et al.* (1998). „Chemokine receptor CXCR4 expression in endothelium“, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 242(1), 46–53.
- VOLIN, Michael V. *et al.* (2001). „Fractalkine: a novel angiogenic chemokine in rheumatoid arthritis“, *The American Journal of Pathology* 159(4), 1521–1530.
- WILLIAMS, Christopher S. *et al.* (1999). „The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development“, *Oncogene* 18(55), 7908–7916.

- YAAL-HAHOSHEN, Neora *et al.* (2006). „The chemokine CCL5 as a potential prognostic factor predicting disease progression in stage II breast cancer patients“, *Clinical Cancer Research* 12(15), 4474–4480.
- YAN, Li *et al.* (2006). „Therapeutic potential of cytokine and chemokine antagonists in cancer therapy“, *The European Journal of Cancer* 42(6), 793–802.
- YANG, Xiao-Dong *et al.* (1999). „Fully human anti-interleukin-8 monoclonal antibodies: potential therapeutics for the treatment of inflammatory disease states“, *The Journal of Leukocyte Biology* 66(3), 401–410.
- YAO, Pei-Li *et al.* (2005). „Autocrine and paracrine regulation of interleukin-8 expression in lung cancer cells“, *The American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 32(6), 540–547.
- YOU, Jing-Jang *et al.* (2007). „Fractalkine, a CX<sub>3</sub>C chemokine, as a mediator of ocular angiogenesis“, *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 48(11), 5290–5298.
- ZEELENBERG, Ingrid S. *et al.* (2001). „Retention of CXCR4 in the endoplasmic reticulum blocks dissemination of a T cell hybridoma“, *The Journal of Clinical Investigation* 108(2), 269–277.
- ZHU, Yong M. *et al.* (2004). „Interleukin-8/CXCL8 is a growth factor for human lung cancer cells“, *The British Journal of Cancer* 91(11), 1970–1976.
- ZHU, Yong M. *et al.* (2006). „Production and upregulation of granulocyte chemotactic protein-2/CXCL6 by IL-1beta and hypoxia in small cell lung cancer“, *The British Journal of Cancer* 94(12), 1936–1941.
- ZLOTNIK, Albert und Osamu YOSHIE (2000). „Chemokines: a new classification system and their role in immunity“, *Immunity* 12(2), 121–127.



ISBN 978-3-940671-71-4



9 783940 671714