

## Die Rolle des Von-Willebrand-Faktors bei der Angiogenese

# Jenseits der Hämostase

Stefanie Lehner

*Dass der Von-Willebrand-Faktor eine bedeutende Rolle bei der Blutgerinnung spielt, ist weithin bekannt. Seine Funktionen gehen darüber aber weit hinaus: Das Glykoprotein hat eine regulatorische Wirkung bei der Angiogenese. Menschen mit dem Von-Willebrand-Syndrom, die an einem Mangel des Von-Willebrand-Faktors leiden, können Angiodysplasien aufweisen.*

**Schlüsselwörter:** VWF, VWS, VEGFA, Integrin  $\alpha\beta 3$ , KDR, TEK, CCN2

Der Von-Willebrand-Faktor (VWF) ist ein großes, multimeres Glykoprotein, dessen elementare Rolle im Blutgerinnungssystem als Träger und Stabilisator für den Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) sowie als entscheidender Faktor für die Thrombozytenadhäsion bei Gefäßverletzungen seit Langem bekannt ist. Seine Relevanz für die Blutstillung wird durch die Tatsache verdeutlicht, dass ein Mangel oder eine Anomalie dieses Proteins das Von-Willebrand-Syndrom (VWS), die häufigste erbliche Blutgerinnungsstörung, verursacht [1].

Erst in neuerer Zeit erkannte man zunehmend, wie viel komplexer die Funktionen des VWF sind. So konnte inzwischen gezeigt werden, dass dieser Faktor neben FVIII diverse weitere Proteine binden kann. Zudem ist er für die Bildung der als Weibel-Palade-Körperchen bezeichneten Zellorganellen und für die Regulation der Blutgefäßbildung, der Angiogenese, entscheidend [2].

### VWF und Angiogenese

Der Begriff Angiogenese beschreibt die Entstehung neuer aus bereits existierenden Gefäßen. Der Prozess wird in der Regel durch eine Sauerstoffunterversorgung des umliegenden Gewebes ausgelöst und spielt sich meist im Rahmen einer Entzündung,

der Wundheilung, der Tumorgenese oder bei physiologischen Auf- und Umbauprozessen, beispielsweise im weiblichen Reproduktionstrakt, ab [3].

Besteht im Gewebe ein fokaler Sauerstoffmangel, sezernieren Zellen in diesem Bereich Gefäßwachstumsfaktoren wie den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGFA). Diese erreichen die nächstgelegenen Gefäße und bewirken dort die Auflösung der Basalmembran und gleichzeitig die Aktivierung der Endothelzellen. Es entwickelt sich eine sogenannte Tipzelle, die als Vorläufer des neuen Gefäßes fungiert. Sie ist mit VEGFA-bindenden Rezeptoren (KDR, kinase insert domain receptor) besetzt, mit deren Hilfe sie in Richtung der höheren VEGFA-Konzentration wächst. Sobald ausreichend neue Gefäße gebildet wurden und sich der Sauerstoffspiegel normalisiert hat, nimmt die Sekretion der Wachstumsfaktoren ab und die Endothelzellen gehen wieder in den Ruhemodus über [4].

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass der VWF mit seiner stabilisierenden Wirkung von großer Bedeutung für die Angiogenese ist. Eine reduzierte VWF-Expression führt zu einer verstärkten Proliferation und Migration der Endothelzellen. So wurde beispielsweise bei VWF-defizienten Mäusen

eine erhöhte Blutgefäßdichte nachgewiesen [5]. Untersuchungen an Endothelzellen von menschlichen VWS-Patient:innen bestätigten diese Ergebnisse [6].

### Angiodysplasie beim VWS

Der Effekt des VWF auf die Angiogenese wird bei Menschen mit dem VWS auch klinisch deutlich. Insbesondere können diese Gefäßfehlbildungen, also Angiodysplasien aufweisen, die durch erweiterte, dünnwandige, unregelmäßige und stark gewundene Blutgefäße gekennzeichnet sind. Dieser Zusammenhang wurde erstmals von Quick [7] beschrieben, der bei VWS-Patient:innen Teleangiektasien in der Nasenschleimhaut sowie im Nagelfalz nachwies. Seitdem wurden Angiodysplasien bei VWS-Patient:innen in verschiedenen Organen beschrieben, vor allem im Gastrointestinaltrakt [8], im Nagelbett [9] und in der Prostata [10]. In einem VWS-Typ-3-Schweinemodell wurde darüber hinaus auch die Gebärmutter untersucht und Angiodysplasien gefunden [11].

Die genaue Prävalenz von Angiodysplasien beim VWS ist schwer zu belegen, da eine eingehende Untersuchung der VWS-Patient:innen auf diese Anomalie nicht standardmäßig erfolgt. Auch können die Lokalisationen und das Verteilungsmuster

innerhalb der Organe von Person zu Person individuell und in Abhängigkeit vom VWS-Typ und -Subtyp sehr unterschiedlich sein. Die Ausprägung der Angiodysplasien ist ebenfalls variabel. Während sie in den oberflächlichen Schleimhautbereichen auch makroskopisch sichtbar werden, sind sie in geringerer Ausprägung oder bei Vorkommen in tieferen Schichten oft nur histologisch zu erkennen. Insbesondere gastrointestinale Blutungen, die eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität beim VWS darstellen, sind klinisch stark mit dem Vorkommen von Angiodysplasien assoziiert. Gastrointestinale Blutungen im Zusammenhang mit Angiodysplasien konnten bei allen VWS-Typen diagnostiziert werden [12]. Derartige Blutungen sind schwer zu behandeln, Rezidive und erneute Blutungen sind häufig.

### Molekulare Mechanismen

Der VWF reguliert die Angiogenese auf verschiedenen Wegen; einige davon sind inzwischen gut erforscht. Dies kann über direkte Interaktion mit angiogen wirksamen Proteinen oder indirekt über die Weibel-Palade-Körperchen geschehen. Die Weibel-Palade-Körperchen sind Zellorganellen der Endothelzellen zur Speicherung

und kontrollierten Ausschüttung des VWF und vieler weiterer Proteine, die zum Teil für die Angiogenese relevant sind. Diese Organellen sind jedoch direkt abhängig vom VWF, da sie ihn nicht nur speichern, sondern auch durch ihn stabilisiert werden [13]. Wird kein VWF exprimiert, können keine Weibel-Palade-Körperchen gebildet werden; damit erfolgt die Ausschüttung der ansonsten dort gespeicherten Proteine weniger kontrolliert.

Die bisher identifizierten, vom VWF beeinflussten Mediatoren der Angiogenese sind vor allem die Rezeptoren Integrin  $\alpha\beta 3$ , KDR (ehemals VEGFR2) und TEK (TEK Tyrosin-Protein-Kinase, ehemals TIE2) sowie die Liganden ANGPT (Angiopoetin) 1 und 2, CCN 2 (Cellular Communication Network Factor 2) und VEGFA. In diesem Zusammenhang spielt der VWF eine komplexe Rolle.

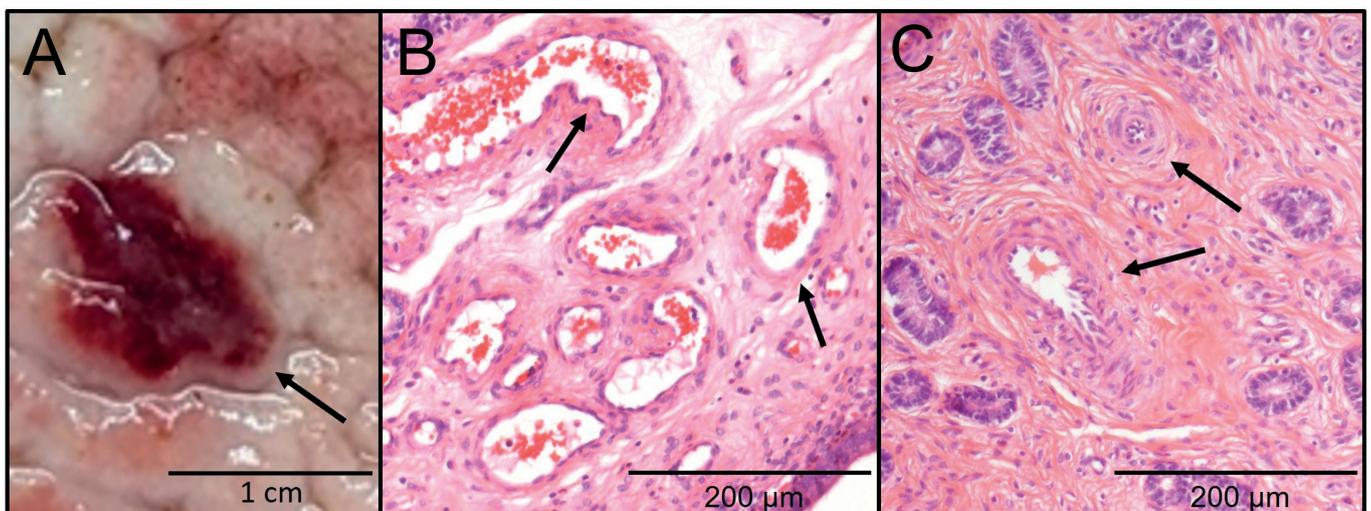
### Integrin $\alpha\beta 3$

Zunächst kann der VWF an den Adhäsionsrezeptor Integrin  $\alpha\beta 3$  binden und diesen aktivieren. Er wird in angiogen aktivem Gewebe exprimiert und setzt sich aus den Untereinheiten ITGB3 (Integrin Subunit Beta 3) und ITGAV (Integrin Subunit Alpha V) zusammen. Integrin  $\alpha\beta 3$  wirkt in

der Regel proangiogen, mit einem Fokus auf der Gefäßreifung [14]. Der VWF ist außerdem notwendig, um den Rezeptor auf der Zelloberfläche zu stabilisieren [2,11]. In Abwesenheit des VWF werden die Rezeptoren nicht mehr auf der Oberfläche der Zelle gehalten, sondern liegen zu einem großen Teil innerhalb der Zelle vor, wodurch sie ihre Funktion verlieren [11]. Zusätzlich scheint ein Mangel an VWF auch dazu zu führen, dass die Expression der ITGB3-Untereinheit des Rezeptors signifikant herabgesetzt wird, was ebenfalls zu weniger funktionsfähigen Integrin- $\alpha\beta 3$ -Rezeptoren führt [5,11]. Neben seiner Rezeptorfunktion im eigentlichen Sinne interagiert die Integrin-Untereinheit ITGB3 auch mit dem Rezeptor KDR, der ebenfalls Bedeutung für die Angiogenese hat [15].

### KDR

Dabei scheint Integrin  $\alpha\beta 3$  in der Lage zu sein, den KDR-Rezeptor in gewisser Weise zu dämpfen. Ein Mangel an Integrin  $\alpha\beta 3$  führt zu einer erhöhten Sensibilität von KDR gegenüber seinem Liganden VEGFA und damit einer verstärkten proangiogenen Reaktion [2]. Zusätzlich kann ein VWF-Mangel zu einer vermehrten Expression von VEGFA führen und diesen



**Abb. 1: Makroskopische (A) und mikroskopische (B) Darstellung von Angiodysplasien in einem Schweinemodell für das Von-Willebrand-Syndrom (VWS) Typ 3 (kein funktionaler Von-Willebrand-Faktor vorhanden) im Vergleich zum Wildtyp (C).**

A) Makroskopisch sichtbare Angiodysplasie in der Magenschleimhaut eines Schweines mit VWS Typ 3 (kirschrot, Durchmesser ca. 1 cm). B) Mikroskopisch sichtbare Angiodysplasien in der Gebärmutter eines Schweines mit VWS Typ 3 (charakterisiert durch erweiterte, dünnwandige, unregelmäßige, gewundene Gefäße). C) Mikroskopie der Gebärmutter eines Schweines ohne VWS (weniger und kleinere Gefäße mit dickeren Wänden).

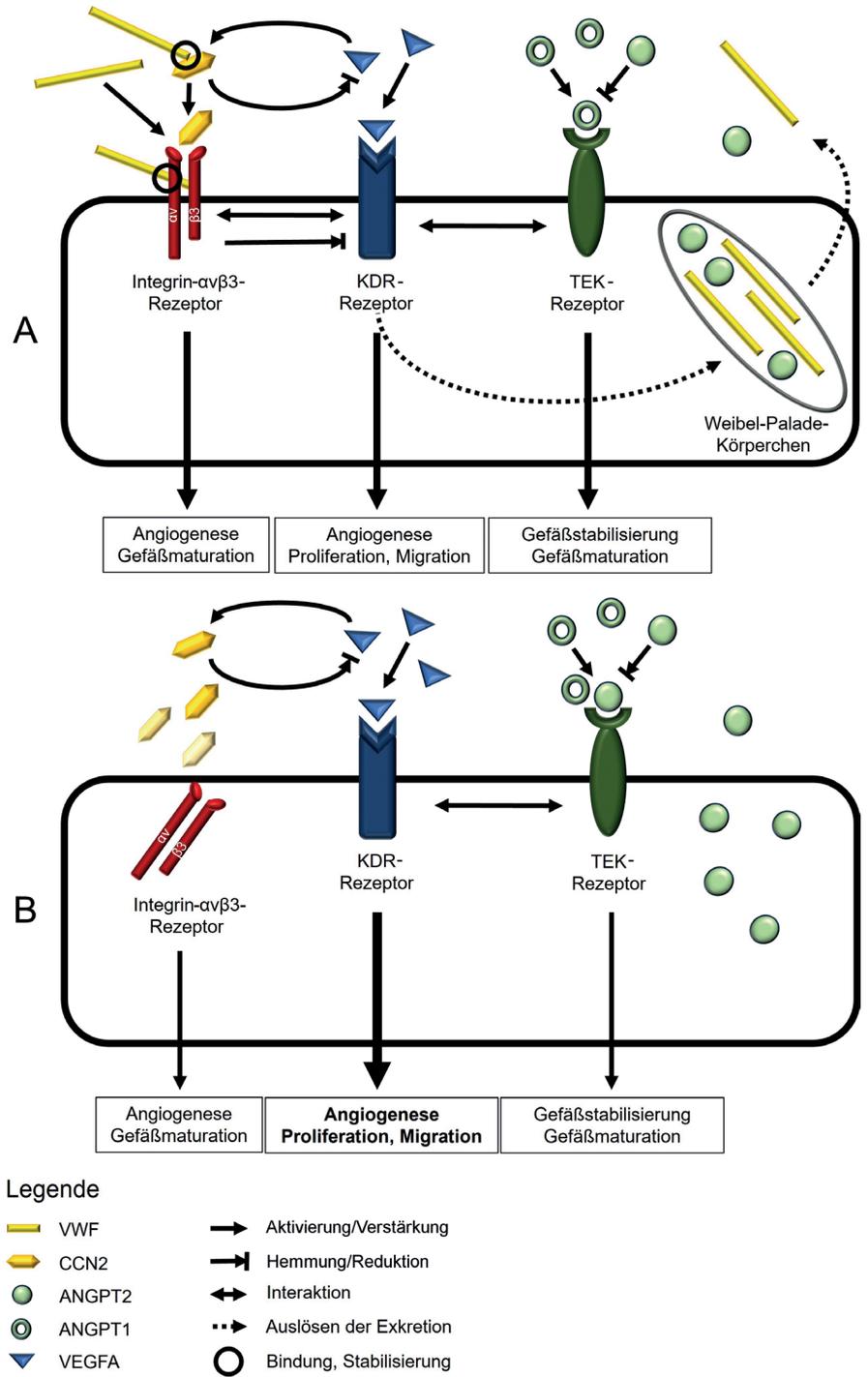
Effekt verstärken [11, 16]. Während der Integrin- $\alpha\beta3$ -Rezeptor die Angiogenese vor allem im Hinblick auf die Gefäßmaturation fördert, liegt der Fokus bei der KDR-vermittelten Angiogenese auf der schnellen und verstärkten Proliferation und Migration der Gefäße. Somit kann ein Mangel an VWF das Verhältnis dieser beiden angiogenen Steuerungen verschieben und zu einer vermehrten Bildung qualitativ minderwertiger Gefäße und damit letztlich auch zu Angiodysplasien führen [2,11].

**TEK**

Auch der Rezeptor TEK spielt eine Rolle in der komplexen Regulation der Angiogenese, da er bei Bindung von ANGPT1 zu einer Stabilisierung der Gefäße und einer verminderten Gefäßbildung führt. ANGPT2 kann jedoch ebenfalls an TEK binden und ANGPT1 verdrängen. Dadurch wird die stabilisierende Wirkung von TEK auf die Gefäße aufgehoben und die VEGFA-vermittelte Angiogenese verstärkt [17]. Während die Expression von ANGPT1 und TEK offenbar nicht gravierend durch den VWF beeinflusst wird, führt ein VWF-Mangel je nach Ausprägung zu einer Reduktion bis hin zum kompletten Fehlen der Weibel-Palade-Körperchen, in denen ANGPT2 gespeichert und mit deren Hilfe es reguliert freigesetzt wird. So kann es im Rahmen des VWS zu einer Dysregulation der ANGPT2-Freisetzung kommen. Die Ausprägung dieser Dysregulation kann schwanken und scheint auch organ- und umgebungsabhängige Unterschiede aufzuweisen. In jedem Falle sollte der ANGPT2-Spiegel in Relation zu den Spiegeln von ANGPT1 und TEK betrachtet werden [2,11].

**CCN2 und VEGFA**

Des Weiteren wurde gezeigt, dass auch die Expression von CCN2 beim VWS erhöht ist [18]. Da VEGFA einen expressionssteigernden Einfluss auf CCN2 hat, könnte



**Abb. 2: Schematische Darstellung der Regulation der Angiogenese mit (A) und ohne (B) Von-Willebrand-Faktor (VWF).**

A) Der VWF bindet an den Integrin- $\alpha\beta3$ -Rezeptor und aktiviert bzw. stabilisiert diesen auf der Zelloberfläche. Außerdem bindet er an den Integrin- $\alpha\beta3$ -Liganden CCN2, wodurch dieser möglicherweise vor Abbau geschützt wird. VWF ist zudem integraler Bestandteil der Weibel-Palade-Körperchen, die für eine kontrollierte Ausschüttung unter anderem von ANGPT2 benötigt werden. Die Angiogenesesteuerung ist im Normalfall bedarfsgerecht ausgeglichen zwischen Ruhezustand, Gefäßreifung und Gefäßproliferation und -migration. B) Ist kein VWF vorhanden, dann liegt der Integrin- $\alpha\beta3$ -Rezeptor zu einem größeren Teil internalisiert in der Zelle vor und kann seine Funktionen nicht mehr vollständig erfüllen. VEGFA wird verstärkt exprimiert und erhöht damit auch die Expression von Integrin  $\alpha\beta3$  weniger reguliert und dadurch aktiver. Zudem wird durch die fehlenden Weibel-Palade-Körperchen ANGPT2 unkontrollierter ausgeschüttet und verdrängt ANGPT1 teilweise von dem TEK-Rezeptor, sodass dessen stabilisierender Einfluss auf die Angiogenese gehemmt wird. In der Verkettung der Ereignisse wird die Angiogenese mit Fokus auf Gefäßproliferation und -migration zulasten von Gefäßreifung und Gefäßstabilisierung verstärkt. Aus diesem Grund können bei einem Mangel an VWF mehr und größere Gefäße geringerer Qualität entstehen. Je nach Ausprägung kann es dabei zu Angiodysplasien kommen. Der fachliche Hintergrund der Grafiken basiert auf verschiedenen Publikationen [2, 5, 6, 11, 13–19].

es sich um einen indirekten, über VEGFA vermittelten Effekt handeln. Allerdings wurde auch nachgewiesen, dass VWF direkt an CCN2 binden kann [19]. Dies könnte CCN2 vor dem Abbau schützen oder eine andere, noch unbekanntere Funktion haben. CCN2 spielt eine direkte Rolle bei der Integrin- $\alpha\beta 3$ -vermittelten Angiogenese. Außerdem schwächt es durch negative Rückkopplung die Bindung von VEGFA an seinen Rezeptor. Diesem Rückkopplungseffekt könnte trotz erhöhter Expression von CCN2 bei VWF-Mangel ein verstärkter Abbau dieses Proteins durch die fehlende VWF-Bindung entgegenstehen. Durch die Internalisierung und Reduktion des Rezeptors Integrin  $\alpha\beta 3$  wird die Funktion von CCN2 in jedem Fall reduziert.

## Fazit

Der Von-Willebrand-Faktor ist in der Lage, die Angiogenese über diverse Pfade zu beeinflussen – sowohl als extrazellulärer Ligand als auch aufgrund seiner Fähigkeit, die Speicherung und möglicherweise die Expression von Endothelproteinen zu kontrollieren. Ein Mangel an funktionsfähigem Faktor, wie er beim VWS besteht, kann damit zu einer Dysregulation der Angiogenese mit verstärkter Bildung von weitlumigen, dünnwandigen Gefäßen führen, da

die Gefäßstabilisierung und Gefäßreifung zugunsten von Proliferation und Migration zurückgefahren wird. Dadurch kann es in der Folge zu den beim VWS typischen Angiodysplasien kommen. 

## Literatur

1. Bharati et al. Von Willebrand disease: an overview. *Indian J Pharm Sci* 2011; 73: 7–16. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.89751>
2. Randi et al. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood* 2018; 132: 132–140 <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-769018>
3. Reynolds et al. Angiogenesis in the female reproductive system. *FASEB J* 1992; 6: 886–892
4. Ruhrberg et al. Spatially restricted patterning cues provided by heparin-binding VEGF-A control blood vessel branching morphogenesis. *Genes Dev* 2002; 16: 2684–2698. <https://doi.org/10.1101/gad.242002>
5. Starke et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood* 2011; 117: 1071–1080. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-264507>
6. Starke et al. Cellular and molecular basis of von Willebrand disease: studies on blood outgrowth endothelial cells. *Blood* 2013; 121: 2773–2784. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-435727>
7. Quick. Telangiectasia: its relationship to the Minot-von Willebrand syndrome. *Am J Med Sci* 1967; 254: 585–601. <https://doi.org/10.1097/00000441-196711000-00002>
8. Franchini und Mannucci. Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2014; 112: 427–431. <https://doi.org/10.1160/TH13-11-0952>
9. Koscielny et al. Capillary microscopic and rheological dimensions for the diagnosis of von Willebrand disease in comparison to other haemorrhagic diatheses. *Thromb Haemost* 2000; 84: 981–988
10. Lemesh. Case report: recurrent hematuria and hematospermia due to prostatic telangiectasia in classic von Willebrand's disease. *Am J Med Sci* 1993; 306: 35–36. <https://doi.org/10.1097/00000441-199307000-00009>
11. Allerkamp et al. Characterization of a Porcine Model for Von Willebrand Disease Type 1 and 3 Regarding Expression of Angiogenic Mediators in the Nonpregnant Female Reproductive Tract. *Comp Med* 2019; 69: 401–412. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-19-000003>
12. Makris et al. The natural history of occult or angiodysplastic gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. *Haemophilia* 2015; 21: 338–342. <https://doi.org/10.1111/hae.12571>
13. Metcalf et al. Formation and function of Weibel-Palade bodies. *J Cell Sci* 2008; 121: 19–27. <https://doi.org/10.1242/jcs.03494>
14. Drake et al. An antagonist of integrin alpha v beta 3 prevents maturation of blood vessels during embryonic neovascularization. *J Cell Sci* 1995; 108: 2655–2661. <https://doi.org/10.1242/jcs.108.7.2655>
15. Somanath et al. Cooperation between integrin  $\alpha$ phavbeta3 and VEGFR2 in angiogenesis. *Angiogenesis* 2009; 12: 177–185. <https://doi.org/10.1007/s10456-009-9141-9>
16. Groeneveld et al. Circulating Angiogenic Mediators in Patients with Moderate and Severe von Willebrand Disease: A Multicentre Cross-Sectional Study. *Thromb Haemost* 2018; 118: 152–160. <https://doi.org/10.1160/TH17-06-0397>
17. Visconti et al. Orchestration of angiogenesis and arteriovenous contribution by angiopoietins and vascular endothelial growth factor (VEGF). *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8219–8224. <https://doi.org/10.1073/pnas.122109599>
18. Möller et al. Influence of Von Willebrand Disease (VWD) and pregnancy on the expression of angiogenic factors in the porcine female reproductive tract. *Reprod Biol* 2022; 22: 100700. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2022.100700>
19. Pi et al. CCN2/CTGF regulates neovessel formation via targeting structurally conserved cystine knot motifs in multiple angiogenic regulators. *FASEB J* 2012; 26: 3365–3379. <https://doi.org/10.1096/fj.11-200154>



Priv.-Doz. Dr. Stefanie Lehner  
Werlhof-Institut MVZ GmbH  
Schillerstraße 23, 30159 Hannover  
s.lehner@werlhof-institut.de

# DEUTSCHER LABORTAG BDL-JAHRESTAGUNG 2024

Fixpunkt im Jahreskalender der deutschen Labormedizin!  
FORTBILDUNG - AGENDA-SETTING - NETWORKING

21.-22. MÄRZ 2024 | BERLIN-MITTE

[bdlev.de/DLT2024](https://bdlev.de/DLT2024)