

Hereditäre Lymphödeme

Christian Bader und Michael Detmar

Institut für Pharmazeutische
Wissenschaften, ETH Zürich,
Zürich, Schweiz

Zusammenfassung

Hereditäre Lymphödeme umfassen eine Gruppe von Erkrankungen, die durch eine Fehlfunktion oder eine Fehlentwicklung der Lymphgefäße mit resultierendem chronischem Lymphödem – zumeist der Extremitäten – gekennzeichnet sind. In den letzten Jahren wurden Mutationen mehrerer Gene identifiziert, die für verschiedene Formen hereditärer Lymphödeme verantwortlich sind. Das kongenitale Lymphödem (Nonne-Milroy) ist in mehreren Fällen mit inaktivierenden Mutationen des hauptsächlichen Lymphangiogeneserezeptors VEGFR-3 assoziiert. Mutationen des Transkriptionsfaktors FOXC2 wurden bei Patienten mit Lymphödem-Distichiasis-Syndrom identifiziert, während das Hypotrichose-Lymphödem-Teleangiectasia-Syndrom mit Mutationen des SOX18-Gens assoziiert ist. Entwicklungsbiologische Studien in Mausmutanten haben zusätzliche Kandidatengene identifiziert, die möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung hereditärer Lymphödeme spielen.

Schlüsselwörter

Hereditäres Lymphödem, VEGF-C, VEGFR-3, FOXC2, SOX18, Lymphangiogenese

Summary

Hereditary lymphedema is a developmental disorder which is associated with chronic lymphedema – most frequently of the lower extremities – caused by impaired function or formation of the lymphatic vasculature. Over the last years, mutations of several genes have been identified that are responsible for different types of hereditary lymphedema. Primary congenital lymphedema (Nonne-Milroy) is associated in several cases with missense inactivating mutations of the lymphangiogenic growth factor receptor VEGFR-3. Truncating mutations of the forkhead-related transcription factor FOXC2 have been identified in lymphedema-distichiasis syndrome, whereas hypotrichosis-lymphedema-teleangiectasia syndrome has been found to be associated with mutations of the SOX18 gene. Recent data obtained in mutant mouse models have identified additional candidate genes that might be involved in hereditary lymphedema.

Keywords

Hereditary lymphedema, VEGF-C, VEGFR-3, FOXC2, SOX18, lymphangiogenesis

Primäre Lymphödeme sind durch eine abnorme Architektur und/oder Funktion der Lymphgefäße gekennzeichnet. Patienten mit Lymphödem leiden unter einer beeinträchtigten lokalen Immunantwort, verzögerter Wundheilung sowie wiederholt auftretenden lokalen Infektionen. Man geht davon aus, dass etwa ein Viertel aller Lymphödeme in nicht tropischen Regionen primären Ursprungs sind. Nach heutigem Wissensstand haben 1-3% der primären Lymphödeme klare erbliche Ursachen, während 97-99% sporadisch auftreten. Die angeborenen Lymphödeme können in zwei Gruppen eingeteilt werden. So unterscheidet man zum einen die isoliert auftretenden Lymphödeme, zumeist das nach der Geburt auftretende Nonne-Milroy-Lymphödem (hereditäres Lymphödem Typ I) und das in der Pubertät auftretende Meige-Lymphödem (hereditäres Lymphödem Typ II). Eine zweite, eher seltene Gruppe umfasst Lymphödeme, die im Rahmen komplexer syndromaler Erkrankungen auftreten, wie das Lymphödem-Distichiasis-Syndrom. Insgesamt wurden bis zu 36 mit primärem Lymphödem assoziierte hereditäre Syndrome beschrieben (Northup et al., 2003). Die häufigste Ursache des sekundären Ödems sind Infektionen mit Parasiten (Filarien) und anderen Erregern. Weitere, mitunter schwere Ausprägungen des sekundären Ödems findet man im Rahmen von Krebserkrankungen, Krebstherapien und Traumata.

Tab 1 Hereditäre Lymphödeme und lymphatische Malformationen im Mausmodell*
 Modifiziert nach Cueni und Detmar, 2006.

Molekül	Funktion	Mausmodell	Lymphatischer Phänotyp
Integrin $\alpha 9$	Adhäsionsrezeptor	KO	Chylothorax, Lymphödem
Angiopoietin-1	Wachstumsfaktor	TG	Hyperplastische Lymphgefäße
Angiopoietin-2	Wachstumsfaktor	KO	Chylöser Aszites and peripheres Ödem, Abnormes Patterning der Lymphgefäße
VEGF-C	Wachstumsfaktor	TG	Hyperplastische Lymphgefäße
VEGF-C	Wachstumsfaktor	KO	Lymphatische Hypoplasie und Lymphödem
HGF	Wachstumsfaktor	TG	Hyperplastische Lymphgefäße
VEGFR-3	Wachstumsfaktor-Rezeptor	chy	Lymphödem
Neuropilin-2	Wachstumsfaktor-Rezeptor	KO	Verminderung der kleinen Lymphgefäße
Prox1	Transkriptionsfaktor	KO	Aplasie der Lymphgefäße
FOXC2	Transkriptionsfaktor	KO	Klappenagenesie, lymphatische Dysfunktion
Net (Elk3)	Transkriptionsfaktor	KO	Chylothorax, dilatierte Lymphgefäße
SOX18 (ragged)	Transkriptionsfaktor	KO	Ödem, chylöser Aszites
Podoplanin	Membranprotein	KO	Lymphödem, abnormes Patterning
Syk und SLP-76	Tyrosine kinase, Adaptor Protein	KO	Abnorme Blut-Lymph-Verbindungen, Chylöser Aszites
Ephrin B2	EphB Ligand	Mutante	Lymphatische Hyperplasie, Klappenagenesie

Legende

KO = Knock-out
 TG = Transgen

Molekulare Kontrolle der embryonalen Entwicklung des Gefäßsystems

Das lymphatische System spielt eine wichtige Rolle in der Kontrolle der Flüssigkeitsdrainage aus peripheren Geweben, in der afferenten Immunantwort und in der Tumormetastasierung. Es besteht aus dünnwandigen lymphatischen Kapillaren, welche aus überlappenden Endothelzellen ohne Basalmembranumkleidung bestehen. Umgebend findet man keine Perizyten oder glatte Muskelzellen. Die weiterführenden Sammel lymphgefäße besitzen eine glatte Muskelschicht, eine Basalmembran und intraluminal Klappen, die den unidirektionalen Transport der Lymphe ermöglichen.

Im Zuge der intensiven Erforschung der Blutgefäßbildung (Angiogenese) wurden erstmals auch Markergene und spezifische Wachstumsfaktoren für Gefäße identifiziert, die eine wichtige Rolle in der Gefäßbildung (Lymphangiogenese) spielen (Oliver and Detmar 2002; Alitalo et al., 2005; Cueni and Detmar 2006). Als erster Lymphgefäß-spezifischer Rezeptor wurde der „**Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3**“ (VEGFR-3, auch FLT4) identifiziert. VEGFR-3 ist ein Mitglied der „fms-like“ Tyrosinkinase (flt) Familie und bindet die lymphatischen Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D. In der frühen murinen embryonalen Vaskulogenese exprimieren zu einem gewissen Zeitpunkt alle Endothelzellen der anterioren Kardinalvene VEGFR-3 und den „**Lymphatic vessel endothelial hyalu-**

ronan receptor-1“ (LYVE-1), der später spezifisch von lymphatischen Endothelzellen exprimiert wird. Stimulation durch ein bisher noch nicht identifiziertes, mesenchymales Signal führt in einem Teil der lymphatisch kompetenten Endothelzellen zur Induktion des Transkriptionsfaktors Prox1, einem Homolog des Drosophila-Prospero-Gens. Prox1-Expression führt zur verminderten Expression von blutgefäßspezifischen Differenzierungsmarkern wie Laminin und CD34, und zur vermehrten Expression von lymphatischen Markerproteinen wie Podoplanin. Diese lymphatisch determinierten Zellen können sich nun unter dem stimulierenden Einfluss von VEGF-C von der Kardinalvene ablösen und in das umgebende Gewebe wandern, um dort die primitiven Lymphsäcke zu bilden. Während dieses Vorgangs werden zunehmend lymphatische Marker wie Podoplanin und Neuropilin-2 exprimiert (Oliver and Detmar 2002; Alitalo et al., 2005; Cueni and Detmar 2006). Von den Lymphsäcken ausgehend, erfolgt die Ausbreitung der Lymphgefäße in den gesamten Körper (mit Ausnahme z.B. des Gehirns) und die Ausreifung eines funktionellen Lymphgefäßsystems (Abbildung 1). Entwicklungsbiologische Studien in Mausmutanten haben zahlreiche Gene identifiziert, die eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Ausreifung des Lymphgefäßsystems spielen (Tabelle 1).

Genmutationen bei hereditären Lymphödemem

Klinische Syndrome mit unterschiedlichem lymphovaskulären Phänotyp werden traditionell nach ihrem Vererbungsmodus, dem Zeitpunkt des ersten Auftretens und den vorwiegend betroffenen Körperregionen eingeteilt. Innerhalb einer betroffenen Familie oder eines Syndroms können große klinische Unterschiede auftreten, welche auf eine reduzierte Penetranz, genetische Heterogenität und modifizierende Gene hindeuten. Die Charakterisierung von lymphatischen Markergenen und die Analyse großer Familien mit hereditären Lymphödemem ermöglichten in den letzten Jahren die Identifizierung von Genen, die eine ursächliche Rolle in der Entstehung hereditärer Lymphödemem spielen.

Nonne-Milroy-Lymphödem und VEGFR-3-Mutationen

Heute unterscheidet man zwei Hauptformen des vererbten primären Lymphödemem, das Nonne-Milroy-Lymphödem und das Meige-Lymphödem (Erstmanifestation während der Pubertät). Beim Nonne-Milroy-Lymphödem (MIM 153100) handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Krankheit, die durch ein bei Geburt oder in der frühen Kindheit auftretendes Lymphödem der unteren Extremität gekennzeichnet ist. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. In den meisten Fällen handelt es sich um eine gutartige Erkrankung mit normaler Lebenserwartung. Jedoch kann es im Verlauf zu Infektionen und Bewegungseinschränkungen kommen. Selten sind auch die obere Extremität

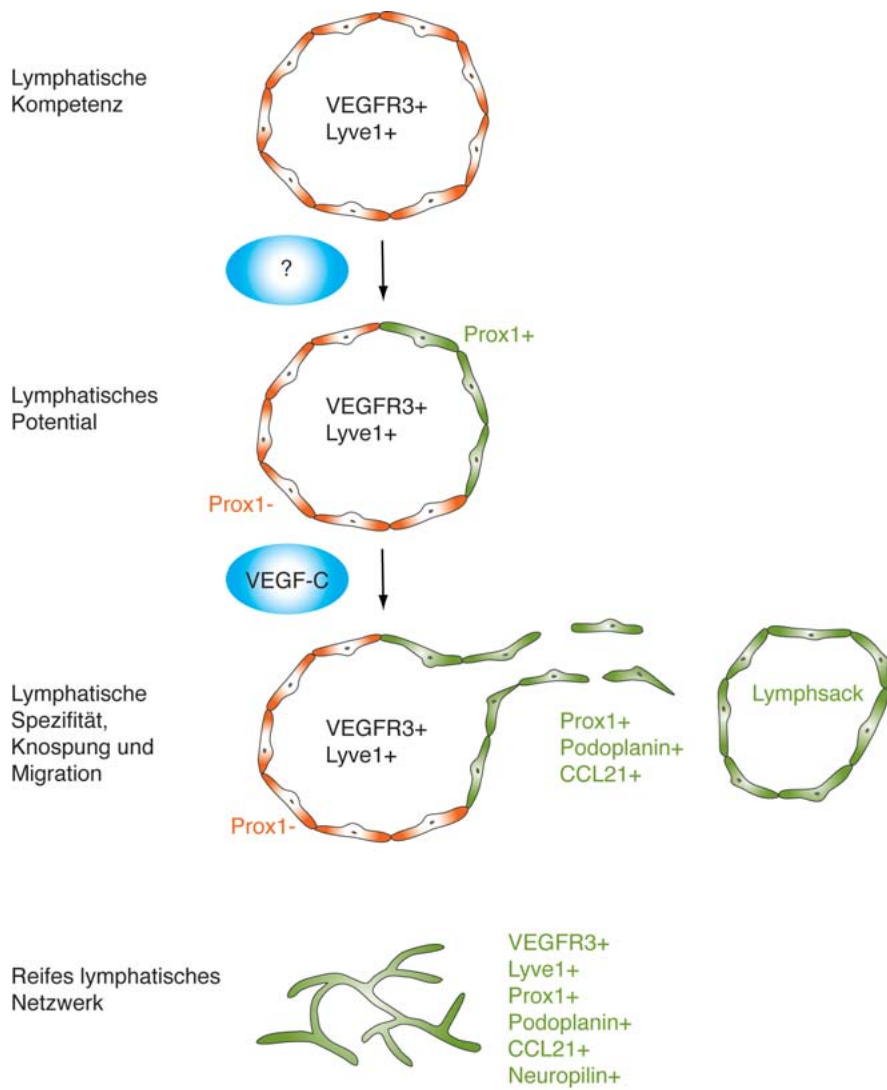


Abb 1 Modell der embryonalen Entwicklung des Lymphgefäßsystems

Während der frühen Gefäßentwicklung exprimieren alle Endothelzellen der Kardinalvene die beiden lymphatischen Marker LYVE-1 und VEGFR-3 und besitzen somit lymphatische Kompetenz. Durch ein bis heute unbekanntes mesenchymales Signal erfolgt in einigen Zellen die Induktion des Transkriptionsfaktors Prox1. Sie besitzen somit lymphatisches Potential. Diese Prox1-positiven Zellen knospen ab und wandern in das umliegende Gewebe. Hierbei erlangen sie lymphatische Spezifität und bilden primitive Lymphsäcke. Während dieses Vorgangs beginnen sie weitere typische Marker des Lymphendothels zu exprimieren. Die Ausbildung des reifen lymphatischen Netzwerks findet bis in die ersten Tage nach Geburt statt.

Auftreten von Lymphödemen beim Menschen lediglich an den unteren Extremitäten und in der Maus selektiv an den Hinterbeinen beobachtet wird. Da das Ödem bereits bei der Geburt manifest ist, kommen orthostatische Faktoren, wie der aufrechte Gang, ursächlich eher nicht in Frage. Zusammen mit den Lymphographie-Befunden bei Patienten mit *VEGFR-3*-Mutationen legen diese Ergebnisse einen spezifischen Entwicklungsdefekt der peripheren Lymphgefäße nahe.

und der Kopfbereich betroffen; es können zudem ein Chylothorax, ein chylöser Aszites und/oder ein Perikarderguss auftreten. Das Auftreten prominenter, weitkalibriger Venen ist ein weiterer Hinweis auf die Diagnose, da man sie bei anderen hereditären Lymphödemem eher nicht findet (Brice et al., 2005).

Irrthum und Mitarbeiter identifizierten im Jahr 2000 eine inaktivierende Mutation des *VEGFR-3* bei Patienten mit kongenitalem Lymphödem (Irrthum et al., 2000). *VEGFR-3* wird im adulten Organismus selektiv von lymphatischem Endothel exprimiert und dient als der wichtigste Rezeptor der lymphangiogenen Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D. Diese Befunde wurden in nachfolgenden Untersuchungen in mehreren Fällen bestätigt (Witte et al., 2001). Alle bisher gefundenen Mutationen befinden sich in einer der beiden intrazellulären Tyrosinkinase-Domänen des *VEGFR-3* (Abbildung 2). Diese Mutationen führen wahrscheinlich zu einer Veränderung der Tyrosinkinase-Aktivierung und beeinflussen somit die für die

Proliferation und die Migration des Lymphendothels wichtige Signaltransduktion. In anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass etwa 10% der Mutationen tragenden Personen kein Lymphödem entwickelten (Brice et al., 2005). Dies deutet auf weitere regulative Mechanismen hin und sollte in Bezug auf das Vererbungsrisiko bei der humangenetischen Beratung beachtet werden.

VEGFR-3 ist eines der für die Lymphangiogenese wichtigsten Gene. Homozygote gendefiziente Mäuse sterben auf Grund schwerwiegender kardiovaskulärer Malformationen bereits während der Embryonalentwicklung (E9.5). *Chy*-Mäuse mit *Vegfr-3*-Mutationen (Tabelle 1) und transgene Mäuse, die einen löslichen *VEGFR-3*-Rezeptor in der Haut exprimieren – und somit die Bindung der Liganden VEGF-C und VEGF-D an den natürlichen *VEGFR-3* verhindern – entwickeln ein Lymphödem der hinteren Extremität ähnlich dem Nonne-Milroy-Lymphödem (Alitalo et al., 2005). Es ist erstaunlich, dass bei Keimbahnmutationen des *VEGFR-3*-Gens das

Mutationen des *VEGFR-3*-Gens wurden bisher nur bei einer Minderheit aller Patienten mit Nonne-Milroy-Lymphödem nachgewiesen. Somit müssen weitere Gene oder Mechanismen bei der Entwicklung des Lymphödems eine Rolle spielen. In der Tat legte eine genomweite Analyse mit 387 Markern eine eher oligogenetische Ursache des Nonne-Milroy-Lymphödems nahe (Holberg et al., 2001). In diesen Untersuchungen fand sich eine starke genetische Heterogenität in Familienuntergruppen mit Genkopplung zu Chromosomen 3, 4, 11 und 18. Interessanterweise findet sich eine solche Lokusheterogenität auch in venösen Malformationen. Auffallend ist, dass keiner der gefundenen Chromosomenabschnitte eines der bisher für die Lymphangiogenese verantwortlich gemachten Gene enthält.

Meige-Lymphödem

Das Meige-Lymphödem (MIM 153200) ist durch ein in der Pubertät isoliert auftretendes Lymphödem vor allem der unteren Extremitäten gekenn-

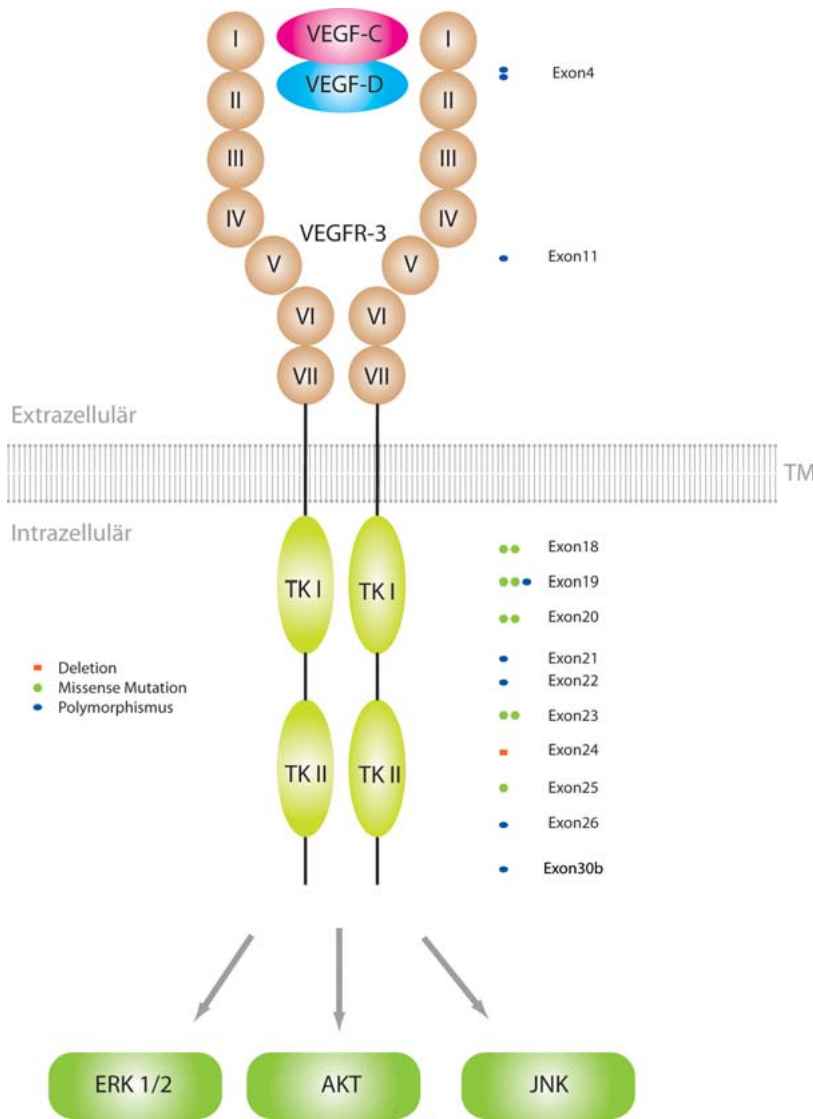


Abb 2 Schematische Darstellung der verschiedenen Domänen des VEGF-Rezeptors-3 und der bisher beschriebenen Mutationen bei hereditärem Lymphödem

TM = Transmembran-Region
TK = Tyrosinkinase-Domäne

I-VII: Immunglobulin-Homologie-Domänen.

zeichnet. Es tritt eher beim weiblichen Geschlecht auf. Die Lymphangiographie zeigt eine Hypoplasie der Lymphgefäße. Die Zuordnung ist aufgrund von Überlappungen zum Yellow-Nail-Syndrom (MIM 153300), Lymphödem-Distichiasis-Syndrom, und Lymphödem-Ptoxis-Syndrom (MIM 153000) nicht immer eindeutig. In einigen Familien mit Meige-Lymphödem, Lymphödem-Ptoxis-Syndrom und Yellow-Nail-Syndrom wurden Mutationen im *FOXC2*-Gen nachgewiesen (Finegold et al., 2001).

Lymphödem-Distichiasis-Syndrom und *FOXC2*-Mutationen

Das Lymphödem-Distichiasis-Syndrom (MIM 153400) tritt in der Regel an der unteren Extremität während oder nach der Pubertät auf. Zusätzlich zum Lymphödem haben die Betroffenen eine Distichiasis (zweite überzählige Wimpernreihe, von den Meibohm'schen Drüsen ausgehend). Meist sind die zusätzlichen Wimpern das erste Anzeichen der Erkrankung. Das Lymphödem-Distichiasis-Syndrom wird autosomal dominant vererbt. Nach dem erfolgreichen Map-

ping des Lymphödem-Distichiasis-Syndroms auf eine 16 cM große Region auf dem Chromosomenabschnitt 16q24.3, die das Gen für den Transkriptionsfaktor *FOXC2* enthält, konnten in zwei nicht verwandten Familien mit Lymphödem-Distichiasis-Syndrom inaktivierende Mutationen von *FOXC2* (MFH-J) nachgewiesen (Fang et al., 2000) und in anderen phänotypisch gut klassifizierten Individuen anderer Familien bestätigt werden. Im weiteren wurden in 32 Familien und 11 sporadischen Fällen mit Lymphödem-Distichiasis Nonsense- und Frameshift-Mutationen des Forkhead-Transkriptionsfaktors *FOXC2* identifiziert (Brice et al., 2002). Andererseits zeigten zwei Familien mit Lymphödem-Distichiasis-Syndrom keine Mutationen in der kodierenden Region von *FOXC2*, obwohl die Genkopplungsanalyse auf den Locus deutete. Als Ursache kommen Promoter-Mutationen in Frage (Sholto-Douglas-Vernon et al., 2005).

Zusätzlich zu Lymphödem und Distichiasis weisen die Patienten häufig andere Symptome auf, wie Ptose, Va-

rikosen der Venen, Gaumenspalten und angeborene Herzerkrankungen. Dies weist auf einen pleiotropen Effekt des Gendefektes während der Embryonalentwicklung hin. Insbesondere legt der hohe Anteil an venösen Varikosen eine Bedeutung von *FOXC2* sowohl für die Lymphangiogenese als auch für die Entwicklung des venösen Systems nahe.

Die Expression von *FOXC2* während der embryonalen Entwicklung der Maus korreliert gut mit den Ausprägungen des Lymphödem-Distichiasis-Syndroms. Heterozygote *Foxc2*-defiziente Mäuse zeigen eine Distichiasis, eine abnorme lymphatische Drainage und eine erhöhte Anzahl von Lymphknoten. Homozygote *Foxc2*-defiziente Mäuse weisen darüber hinaus eine abnorme Bildung des Lymphgefäßmusters, eine erhöhte Perizytenrekrutierung durch die Lymphgefäße und eine Agenesie der Lymphgefäßklappen auf (Tabelle 1). Diese Daten zeigen, dass *FOXC2* essentiell für die Morphogenese der Lymphklappen und der Etablierung eines perizytenfreien lymphkapillaren Netzwerkes ist.

Hypotrichose-Lymphödem-Teleangiektasie-Syndrom und *SOX18*-Mutationen

Bei betroffenen Patienten entwickelt sich ein Lymphödem sowie zusätzlich eine Hypotrichose (verminderte Behaarung) und Teleangiektasien vor allem an den Handflächen und den Fußsohlen. Der murine *ragged* Phänotyp, hervorgerufen durch eine dominant-negative *Sox18*-Mutation, konnte als Tiermodell dieser Erkrankung identifi-

ziert werden (Pennisi et al., 2000). Die *ragged* Mäuse zeigen ein Lymphödem, chylösen Aszites und ein spärliches Fell. In der Tat sind Mutationen im Transkriptionsfaktor SOX18 (Chromosom 20q13) beim Menschen mit dem Hypotrichose-Lymphödem-Teleangiektasie-Syndrom assoziiert. Mutationen in der DNA-Bindungsdomäne von SOX18 führen zur rezessiven Form, während die dominant vererbte Form oder gonadale Mosaik eine Nonsense-Abbruch-Mutation der Transaktivierungsdomäne zeigen (Irrthum et al., 2003). Somit scheint SOX18, ein Mitglied der "SRY-related high-mobility group box"-Genfamilie, neben der bekannten Rolle in der Entwicklung von Haaren und Blutgefäßen auch eine wichtige Rolle in der Lymphangiogenese zu spielen. Auf eine direkte Regulation der Lymphangiogenese deuten zudem heptamere Bindungsstellen für das SOX18-Protein in den Promoterregionen von VEGF-C und D hin.

Kleinhirnhypoplasie-Lissenzephalie-Lymphödem (MIM 257320) und RELN-Mutationen

In zwei Familien mit autosomal rezessivem Vererbungsmuster konnten unterschiedliche Mutationen im *RELN*-Gen auf Chromosom 7q22, welches für das Protein Reelin kodiert, nachgewiesen werden. Reelin ist ein sezerniertes Protein, welches auf migrierenden kortikalen Neuronen durch Bindung an den Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor, den Apoprotein E Rezeptor, das alpha-3/beta-1 Integrin und Protocadherine agiert. Möglicherweise spielt dieses Protein nicht nur im Nervensystem, sondern auch in der Kontrolle der lymphovaskulären Funktion eine wichtige Rolle (Hong et al., 2000). In der Tat wird Reelin von lymphatischen Endothelzellen exprimiert (Hirakawa et al., 2003).

Noonan-Syndrom und PTPN11-Mutationen

Ein Nackenödem und Hydrops fetalis werden beim Noonan-Syndrom (MIM 163950) häufig beobachtet. Mutationen im *PTPN11*-Gen auf Chromosom 12q24.1 konnten hiermit in Verbindung gebracht werden. *PTPN11* kodiert für die Protein-Tyrosinphosphatase SHP2, die eine Rolle im MAP-Ki-

nase Signalweg spielt. Homozygote *Shp2*-defiziente Mäuse sterben aufgrund von multiplen Defekten in der Ausbildung des Mesoderms und der Anterior-Posterior Ausrichtung zwischen E10 und E11 ihrer Embryonalentwicklung. Sie zeigen ein vaskuläres Netzwerk, jedoch erscheint die Organisation der Endothelzellen unvollständig.

Syndrome mit numerischen Chromosomenstörungen

Beim Turner-Syndrom (45,X oder 46,XX/45,X) findet man mitunter ein peripheres Lymphödem und das typischerweise bei Geburt zu findende Pterygium colli als Ausdruck eines Nackenödems. Die Ödeme verbessern sich im Vergleich zu anderen Lymphödemformen im Verlauf der Entwicklung. So könnten maternale oder plazentäre Faktoren eine Rolle in der unvollständigen Lymphangiogenese *in utero* spielen. Möglicherweise ist durch das fehlende X- oder Y-Chromosom das Gleichgewicht zwischen lymphatischen Wachstums- und Inhibitionsfaktoren gestört. Auch andere Aneuploidien wie die Trisomie 21 (Down-Syndrom) zeigen neben Malformationen der Blutgefäße und des Herzens in manchen Fällen ein Lymphödem und intestinale Lymphangiektasien. Die exakte genetische Aufklärung dieser Defekte steht jedoch noch aus.

Zusätzlich zu den hier diskutierten Lymphödem-Syndromen gibt es eine ganze Reihe weiterer Syndrome, bei denen Lymphödeme auftreten können (Northup et al., 2003).

Therapeutische Perspektiven

Die klassische Therapie des Lymphödems besteht in der kontinuierlichen manuellen Lymphdrainage in Kombination mit einer konsequenten Kompressionstherapie. Zudem kommen operative Methoden, wie lymph-venöse Shunts und Lymphgefäßtransplantationen sowie komplementärmedizinische Methoden wie die Verwendung von Roskastanienextrakten oder Bioflavonoiden zur Anwendung (Witte et al., 2001).

Moderne, auf die spezifischen Genveränderungen zugeschnittene The-

rapien bilden einen Schwerpunkt der heutigen Forschung auf dem Gebiet der Lymphangiogenese. Der derzeit vielversprechendste Kandidat für die Gen- und Protein-therapeutische Behandlung des Lymphödems ist der potente lymphangiogene Faktor VEGF-C. Eine Gentherapie mit einem modifizierten *VEGF-C*-Adenovirus induzierte die Entwicklung von lymphatischen Gefäßen in der Haut von *Chy*-Mäusen mit Lymphödem. Insbesondere VEGF-C156S, ein mutiertes VEGF-C, welches selektiv VEGFR-3 aktiviert, konnte erfolgreich die Bildung von funktionellen, kutanen Lymphgefäßnetzen induzieren, ohne dass – wie bei der *VEGF-C*-Gentherapie durch VEGFR-2-vermittelte Aktivierung – Blutgefäßwachstum oder hyperpermeable Blutgefäße beobachtet wurden. In einem experimentellen Wundheilungsmodell im Kaninchen konnte mit lokalem *VEGF-C*-Gentransfer das zuvor chirurgisch induzierte Lymphödem erfolgreich behandelt werden. Insbesondere verringerte sich das Lymphödem und der fibrös-fettige Umbau der Haut wurde abgeschwächt. Basierend auf diesen experimentellen Ergebnissen erscheint eine *VEGF-C*-basierte Gentherapie auch für die Behandlung von humanen Lymphödemformen erfolgversprechend. Erste klinische Studien werden derzeit durchgeführt. Mit der zunehmenden Anzahl von identifizierten lymphangiogenen Faktoren erhöhen sich auch die Möglichkeiten, alternative Therapien für die verschiedenen Formen des primären und sekundären Lymphödems zu entwickeln.

Literatur

Alitalo K, Tammela T, Petrova TV (2005) Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature* 438: 946-53.

Brice G, Child AH, Evans A, Bell R, Mansour S, Burnand K, Sarfarazi M, Jeffery S, Mortimer P (2005) Milroy disease and the VEGFR-3 mutation phenotype. *J Med Genet* 42: 98-102.

Brice G, Mansour S, Bell R, Collin JR, Child AH, Brady AF, Sarfarazi M, Burnand KG, Jeffery S, Mortimer P, Murday VA (2002) Analysis of the phenotypic abnormalities in lymphoedema-distichiasis syndrome in 74 patients with FOXC2 mutations or linkage to 16q24. *J Med Genet* 39: 478-83.

Cueni LN, Detmar M (2006) New insights into the molecular control of the lymphatic vascular system and its role in disease. *J Invest Dermatol* 126: 2167-2177.

Fang J, Dagenais SL, Erickson RP, Arlt MF, Glynn MW, Gorski JL, Seaver LH, Glover TW (2000) Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. *Am J Hum Genet* 67: 1382-8.

Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC, Levinson KL, Cherniske EM, Pober BR, Dunlap JW, Ferrell RE (2001) Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. *Hum Mol Genet* 10: 1185-9.

Hirakawa S, Hong YK, Harvey N, Schacht V, Matsuda K, Libermann T, Detmar M (2003) Identification of vascular lineage-specific genes by transcriptional profiling of isolated blood vascular and lymphatic endothelial cells. *Am J Pathol* 162: 575-86.

Holberg CJ, Erickson RP, Bernas MJ, Witte MH, Fultz KE, Andrade M, Witte CL (2001) Segregation analyses and a genome-wide linkage search confirm genetic heterogeneity and suggest oligogenic inheritance in some Milroy congenital primary lymphedema families. *Am J Med Genet* 98: 303-12.

Hong SE, Shugart YY, Huang DT, Shahwan SA, Grant PE, Hourihane JO, Martin ND, Walsh CA (2000) Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet* 26: 93-6.

Irrthum A, Devriendt K, Chitayat D, Matthijs G, Glade C, Steijlen PM, Fryns JP, Van Steensel MA, Vakkula M (2003) Mutations in the transcription factor gene SOX18 underlie recessive and dominant forms of hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia. *Am J Hum Genet* 72: 1470-8.

Irrthum A, Karkkainen MJ, Devriendt K, Alitalo K, Vakkula M (2000) Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation that inactivates VEGFR3 tyrosine kinase. *Am J Hum Genet* 67: 295-301.

Northup KA, Witte MH, Witte CL (2003) Syndromic classification of hereditary lymphedema. *Lymphology* 36: 162-89.

Oliver G, Detmar M (2002) The rediscovery of the lymphatic system: old and new insights into the development and biological function of the lymphatic vasculature. *Genes Dev* 16: 773-83.

Pennisi D, Gardner J, Chambers D, Hosking B, Peters J, Muscat G, Abbott C, Koopman P (2000) Mutations in Sox18 underlie cardiovascular and hair follicle defects in ragged mice. *Nat Genet* 24: 434-7.

Sholto-Douglas-Vernon C, Bell R, Brice G, Mansour S, Sarfarazi M, Child AH, Smith A, Mellor R, Burnand K, Mortimer P, Jeffery S (2005) Lymphoedema-distichiasis and FOXC2: unreported mutations, de novo mutation estimate, families without coding mutations. *Hum Genet* 117: 238-42.

Witte MH, Bernas MJ, Martin CP, Witte CL (2001) Lymphangiogenesis and lymphangiodyplasia: from molecular to clinical lymphology. *Microsc Res Tech* 55: 122-45.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Detmar
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften
ETH Zürich
Wolfgang-Pauli-Str. 10, HCI H 303
CH-8093 Zürich, Schweiz
Tel. +41 44 633 73 61
Fax +41 44 633 13 64
michael.detmar@pharma.ethz.ch