

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik  
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



## Biochemie des Ovars unter besonderer Berücksichtigung der Angiogenese

Schams D, Berisha B

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2009; 6 (Sonderheft  
1), 32-34

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

# Biochemie des Ovars unter besonderer Berücksichtigung der Angiogenese

D. Schams, B. Berisha

Der ovarielle Zyklus ist charakterisiert durch sich wiederholende regulatorische Vorgänge der Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Transformation während der Follikelreifung, Ovulation, Gelbkörper-Anbildung, -Funktion und -Regression. Die Angiogenese (Entwicklung von neuen Kapillaren aus bereits bestehenden durch Endothelzellen-Proliferation und -Migration) spielt hierbei eine zentrale Rolle. Die Angiogenese bedarf der integrierten komplexen Regulation von proteolytischen Enzymen (Auflösung von Basalmembranen), extrazellulären Matrixkomponenten (Fibronectin, Laminin u. a.) sowie der Regulation von angiogenen Stimulatoren (Wachstumsfaktoren) und Inhibitoren. Für die Regulation sind der Vasoendothel Wachstumsfaktor (VEGF A) sowie der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 2 besonders wichtig. Angiopoietin 1 und 2 stabilisieren bzw. destabilisieren die Kapillaren. Die genaue Kenntnis der physiologischen Angiogeneseregulation ist essenzielle Voraussetzung für die Behandlung von ovariellen Dysfunktionen und Tumorentwicklung.

**Schlüsselwörter:** Wachstumsfaktoren, Vasoaktive Peptide, Follikel-Angiogenese, Corpus luteum-Angiogenese

**Biochemistry of the Ovary under Special Consideration of Angiogenesis.** The ovarian cycle is characterized by repeating patterns of cellular proliferation, differentiation and transformation that encompass follicular development and ovulation as well as the formation, function and regression of the CL. Angiogenesis, the development of the new capillaries by endothelial cell proliferation and outgrowth from pre-existing vessels, is one of the prominent features. This process includes a series of steps involving the breakdown or degradation of the basement membrane of existing blood vessels; the migration, extracellular matrix components (fibronectin, laminin e.g.) as well as the regulation by angiogenic stimulators (growth factors) and inhibitors. The vasoendothelial growth factor (VEGF A) and the fibroblast growth factor 2 (FGF 2) are essential regulators. Angiopoietin 1 and 2 have been shown to be associated with capillary stability or instability. The exact knowledge of physiological angiogenesis regulation is essential for treatment of ovarian dysfunction and tumour development. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6 (Sonderheft 1): 32–4.**

**Key words:** growth factors, vasoactive peptides, follicle angiogenesis, corpus luteum angiogenesis

## ■ Einleitung

Der ovarielle Zyklus ist charakterisiert durch sich wiederholende Abläufe von zellulärer Proliferation, Differenzierungen und Umstrukturierungen, die die Follikelentwicklung, Ovulation, Anbildung und Regression des Gelbkörpers (CL) bewirken. Die dominierende Rolle der endokrinen Regulation durch die Gonadotrope Achse (Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen und Ovar) und Wachstumshormon-Regelkreis ist wohl bekannt. In den vergangenen 20 Jahren mehrten sich die Erkenntnisse, dass lokal produzierte Faktoren (Steroidhormone, Peptide, Katecholamine und Wachstumsfaktoren) bei der Feinregulation von intraovarierender Regulation eine wichtige Rolle spielen. Die Bedeutung des lokalen Gefäßsystems für die Ovarfunktion und ihre Regulation wurde erst in den vergangenen 10 Jahren intensiv untersucht. Die Neubildung von Blutgefäßen aus bereits bestehenden Kapillaren (Angiogenese) kommt im erwachsenen Organismus relativ selten

vor (Wundheilung, Tumorwachstum). Durch die zyklisch bedingten Veränderungen im Reproduktionstrakt kommt es während der Endreifung und während der Anbildung des Gelbkörpers zu vermehrter Kapillaranbildung in Follikeln. Angiogenese ist ein komplexes Geschehen und bedarf der Aktivierung von Faktoren. Die Kapillaren destabilisieren (Angiopoietine) durch Aktivierung von spezifischen Proteasen, die die Basalmembran von Gefäßen abbauen und damit die Proliferation und Migration von Endothelzellen in die extrazelluläre Matrix (ECM) ermöglichen. Der Abbau von Basalmembranen erfolgt durch ECM-Proteasen wie Matrix-Metalloproteasen (MMPs) und Plasminogen-Aktivator-Proteasen (Plasmin). Die wichtigsten Faktoren für die Stimulierung der Angiogenese sind der Vasoendothel-Wachstumsfaktor-A (VEGFA) mit seinen Splicevarianten (121, 145, 165, 189 und 206 Aminosäuren) sowie Rezeptor-VEGFR1 und -VEGFR2; der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-2 (FGF2, Mitglied einer großen Familie von 25 Fakto-

ren) mit 4 unterschiedlichen Rezeptoren und davon wieder Splicing-Isoformen.

## ■ Follikelangiogenese

Erste Hinweise für die verstärkte Ausbildung eines dichten Kapillarnetzes von selektierten Follikeln gegenüber anderen Follikeln wurden beim Primaten bereits 1981 beschrieben [1]. Unsere Untersuchungen über angiogene Faktoren wurden am Modell Rind (monovulatorische Spezies) durchgeführt [2–4]. Eine Kohorte von Follikeln wird für eine Follikelwelle rekrutiert. Aus dieser Welle entwickeln sich weiter sogenannte sub-ordinate Follikel, von denen einer dominant wird und sich bis zur Ovulation weiterentwickelt. Nach der Rekrutierung kommt es zur Aufregulierung des FSHR und als Folge auch der Aromatase mit graduellem Anstieg von Östradiol in der FF. Östradiol reguliert eine Reihe von Rezeptoren in Granulosa und Theka mit auf. Angiogene Wirkungen wurden für eine Reihe von Faktoren beschrieben: VEGFA, FGF2, IGFs (insulinähn-

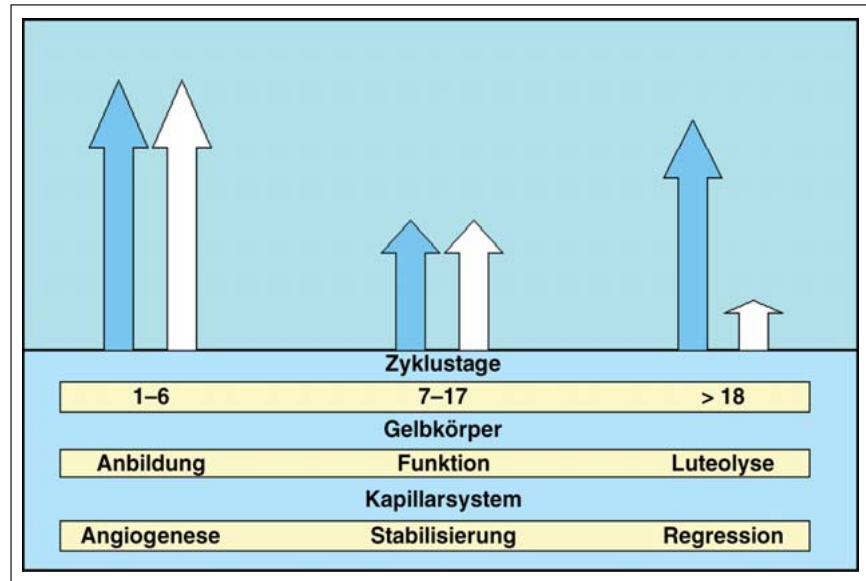
Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Aus der Physiologie Weihenstephan, Technische Universität München, Freising

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Dieter Schams, Physiologie Weihenstephan, ZIEL, Technische Universität München, Weihenstephaner Berg 3, D-85354 Freising-Weihenstephan; E-Mail: schams@wzw.tum.de

licher Wachstumsfaktor), TGF $\alpha$  (Transformations-Wachstumsfaktor), EGF (Epidermalwachstumsfaktor), PDGF („platelet derived“ Wachstumsfaktor), ANPT (Angiopoietine), HGF (Hepatozyten-Wachstumsfaktor), vasoaktive Peptide (Endothelin 1, Angiotensin 2), Steroidhormone, Prostaglandine. Damit diese Faktoren wirken können, muss die Basalmembran von Kapillaren abgebaut werden, um sprießende Kapillarknospen und Auswanderung von Endothelzellen zu ermöglichen. Dies führt zur Bildung und Ausreifung von neuen Kapillaren (neue Basalmembran, Perizytenbildung und Anlagerung) [5]. Der Abbau der Basalmembran erfolgt durch Matrix-Metalloproteasen und Plasminogen-Aktivatorproteasen [6, 7]. Aktiviert werden diese Enzyme durch Verschiebung der Ratio von ANPT1 zu ANPT2 (ANPT1 stabilisiert und ANPT2 destabilisiert Mikroblutgefäße) [8].

Nach Rekrutierung der Follikel steigen mRNA-Expression und Proteingehalt von VEGFA in Granulosa und Theka steil an bis zum präovulatorischen Follikel. Beide Rezeptoren von VEGFA sind besonders in der Theka (Endothelzellen) exprimiert. Von den VEGFA-Isoformen werden vorwiegend die niederen (löslichen) 121 and 165 AA gebildet. Die Proteinzunahme von VEGFA kann im Gewebe und in der Follikelflüssigkeit deutlich nachgewiesen werden [2]. Stimuliert wird dieser Anstieg besonders durch HIF1 $\alpha$  („hypoxia inducible factor 1 alpha“). Von den Mitgliedern der FGF-Familie hat der FGF2 eine starke angiogene Wirkung. In der Granulosa ist die mRNA für Ligand und Rezeptor nur sehr schwach nachweisbar. Dagegen wird der Rezeptor in der Theka mit beginnender Östradiolproduktion signifikant aufreguliert, gefolgt vom Liganden in der fortgeschrittenen Reifungsphase (dominanter Follikel). Parallel dazu wird in der Granulosa auch der IGF1- und LH-Rezeptor aufreguliert. Das FGF2-Protein ist im Zytoplasma der Endothelzellen deutlich nachweisbar [9]. Die Kapillaren liegen perlschnurartig an der Basalmembran, wahrscheinlich angeockt durch den VEGFA-Protein-Gradienten in der Granulosa (Chemokinwirkung), wobei die Basalmembran des Follikels ein Einwachsen in die Granulosa verhindert. FGF2 in den Endothelzellen stellt durch direkte Stimulierung dieser sowie durch Aufregulierung der



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Expressionsprofile der ANPT2/ANPT1-Ratio (dunkle Säule), angiogene Faktoren VEGFA, FGF2, IGF1 und HIV1alpha (weiße Säule) im bovinen CL während der Anbildung, Funktion und Regression.

VEGFA-Rezeptoren einen wichtigen Verstärkermechanismus für die Angiogenese dar [2, 9]. Durch die optimale Aktivierung der Angiogenese im dominanten Follikel und daraus resultierende erhöhte Versorgung mit Nährstoffen und Hormonen kann der dominante Follikel sein Wachstum fortsetzen [2, 9]. Durch den starken VEGFA-Gradienten und Wirkung von VEGFA wird auch die Permeabilität der Kapillaren und damit der Transfer von Nährstoffen deutlich erhöht. VEGFA hat eine 50.000-fach höhere Permeabilitätswirkung auf Zellen als Histamin [10].

### ■ Gelbkörper- (CL-) Angiogenese

Nach der Ovulation mit Austritt der Eizelle und Follikelflüssigkeit faltet sich die Follikelwand. Dadurch legen sich 2 mehrlagige Granulosaschichten aneinander – begrenzt von der Thekaschicht mit den Kapillaren. Durch Diffusion können die Granulosazellschichten nur ungenügend ernährt werden. Es kommt zur Hypoxie und damit zur Stimulierung der Angiogenese. Damit die Angiogenese ablaufen kann, bedarf es der Aufregulierung von Angiopoietin 2 (Destabilisierung von Kapillaren) und Aufregulierung von Matrix-Metalloproteasen und ihren Inhibitoren sowie von Plasmin-Aktivator-Proteasen und ihren Inhibitoren [4, 6] und damit Abbau der Basalmembranen (Abb. 1).

Durch die Hypoxie wird HIF1 $\alpha$  aktiviert und dieser stimuliert die mRNA von VEGFA und Translation zum Protein. VEGFA wird zusätzlich durch LH und IGF1 stimuliert [11]. VEGFA-Protein ist in Endothelzellen der Kapillaren und besonders im Zytoplasma von Lutealzellen lokalisiert [2, 3]. Auch hier wirkt es als Chemokin und sorgt dafür, dass jede Lutealzelle direkten Anschluss an eine oder mehrere Kapillaren bekommt. Neben VEGFA wird auch FGF2, IGF1 und IGF2 signifikant aufreguliert [12]. Nach 4–5 Tagen ist die Angiogenese bereits abgeschlossen und die Hauptangiogenesefaktoren (VEGFA, FGF2, IGFs) fallen auf ein niederes aber noch relativ hohes Plateau ab. In dieser Phase wechselt der FGF2 seine Lokalisation von den Endothelzellen in das Zytoplasma von Lutealzellen. Endothelzellen sind jetzt negativ. Für die Lokalisation der wichtigsten angiogenen Faktoren im Zytoplasma von Lutealzellen wird eine „survival“ Funktion für die eng anliegenden Kapillaren angenommen, aber auch für die Lutealzellen (Hemmung von apoptotischen Faktoren). Durch Neutralisationsversuche von VEGFA konnte die Endothelzellenproliferation um bis zu 90 % reduziert werden. Der Progesteronblutspiegel fiel ebenfalls rasch ab [13–15]. Die Angiogenese bedarf natürlich einer Kontrolle durch Inhibitoren. Hierzu zählen Thrombospondin 1 und Thrombospondin 2, die Rezeptoren CD36, CD47, Vasohibin 1 und

Vasohibin 2, Endostatin, Angiostatin sowie die lösliche Form des VEGFR1 (extrazellulärer Teil des Rezeptors).

## ■ Schlussfolgerung

Zahlreiche Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies, Primaten und Menschen haben gezeigt, dass im Rahmen der zyklischen Abläufe sowie der Gravidität, die Angiogenese für die Follikelreifung, Gelbkörperentwicklung sowie Gelbkörperfunktion eine essenzielle Rolle spielt. Die Angiogenese bedarf der integrierten komplexen Regulation von proteolytischen Enzymen, extrazellulären Matrixkomponenten sowie der Regulation von angiogenen Stimulatoren und Inhibitoren. Bei den Stimulatoren spielen der VEGFA sowie FGF2 eine besonders wichtige Rolle. Die genaue Kenntnis der physiologischen Regulation der Angiogenese ist Voraussetzung

für eine Behandlung von Dysfunktionen im Ovar.

## Literatur:

1. Zeleznik AJ, Schuler HM, Reichert LE Jr. Gonadotropin-binding sites in the rhesus monkey ovary: role of the vasculature in the selective distribution of human chorionic gonadotropin to the preovulatory follicle. *Endocrinology* 1981; 109: 356–62.
2. Berisha B, Schams D, Kosmann M, Amselgruber W, Einspanier R. Expression and localisation of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor during the final growth of bovine ovarian follicles. *J Endocrinol* 2000; 167: 371–82.
3. Berisha B, Schams D, Kosmann M, Amselgruber W, Einspanier R. Expression and tissue concentration of vascular endothelial growth factor, its receptors, and localization in the bovine corpus luteum during estrous cycle and pregnancy. *Biol Reprod* 2000; 63: 1106–14.
4. Berisha B, Schams D. Ovarian function in ruminants. *Domest Anim Endocrinol* 2005; 29: 305–17.
5. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 240–6.
6. Kliem H, Welter H, Kraetzl WD, Steffl M, Meyer HH, Schams D, Berisha B. Expression and localisation of extracellular matrix degrading proteases and their inhibitors during the oestrous cycle and after induced luteolysis in the bovine corpus luteum. *Reproduction* 2007; 134: 535–47.
7. Berisha B, Steffl M, Welter H, Kliem H, Meyer HH, Schams D, Amselgruber W. Effect of the luteinising hormone surge on regulation of vascular endothelial growth factor and extracellular matrix-degrading proteinases and their inhibitors in bovine follicles. *Reprod Fertil Dev* 2008; 20: 258–68.
8. Shimizu T, Berisha B, Schams D, Miyamoto A. Expression of angiopoietin (ANPT)-1, ANPT-2 and their receptors in dominant follicles during periovulatory period in GnRH-treated cow. *Reprod Domest Anim* 2007; 42: 221–4.
9. Berisha B, Steffl M, Amselgruber W, Schams D. Changes in fibroblast growth factor 2 and its receptors in bovine follicles before and after GnRH application and after ovulation. *Reproduction* 2006; 131: 319–29.
10. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029–39.
11. Schams D, Kosmann M, Berisha B, Amselgruber WM, Miyamoto A. Stimulatory and synergistic effects of luteinising hormone and insulin like growth factor 1 on the secretion of vascular endothelial growth factor and progesterone of cultured bovine granulosa cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 155–62.
12. Schams D, Berisha B, Kosmann M, Amselgruber WM. Expression and localization of IGF family members in bovine antral follicles during final growth and in luteal tissue during different stages of estrous cycle and pregnancy. *Domest Anim Endocrinol* 2002; 22: 51–72.
13. Wulff C, Wilson H, Rudge JS, Wiegand SJ, Lunn SF, Fraser HM. Luteal angiogenesis: prevention and intervention by treatment with vascular endothelial growth factor trap (A40). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3377–86.
14. Fraser HM, Wulff C. Angiogenesis in the corpus luteum. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 88.
15. Stouffer RL, Martínez-Chequer JC, Molskness TA, Xu F, Hazzard TM. Regulation and action of angiogenic factors in the primate ovary. *Arch Med Res* 2001; 32: 567–75.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)