

Prof. Dr. rer. nat. Jörg Wilting

Institut für Anatomie und Zellbiologie

Universitätsmedizin Göttingen, UMG

Kreuzberggring 36, D-37075 Göttingen

Tel.: #49-551-39-7050; Fax: -7067

joerg.wilting@med.uni-goettingen.de

Forschungsaktivitäten

Unser Interesse gilt der Entwicklung und Fehlentwicklung des Lymphgefäßsystems, der Induktion von Lymphgefäßen in Tumoren und deren Bedeutung für das lymphogene Metastasieren. Durch die molekulare Charakterisierung humaner Lymphendothelzellen möchten wir neue Funktionen der Lymphgefäße identifizieren. Wir untersuchen die Regeneration von Lymphgefäßen aus Stammzellen und versuchen dabei den Lymphgefäßbaum als Ganzes im Blick zu behalten, also initiale Lymphgefäße, Präkollektoren und Kollektoren, um die strukturelle und molekulare Heterogenität des Systems zu erfassen.

Fragen der Embryonalentwicklung des Lymphgefäßsystems untersuchen wir bei Wirbeltieren (Vogel, Maus). Im Mesenchym von Vogel- und Mausembryonen haben wir Zellen gefunden, die Charakteristika von Lymphendothelzellen (LEZ) und zum auch molekulare Charakteristika von Makrophagen besitzen. Nach Xenotransplantation (Huhn-Wachtel System) sind diese Zellen in der Lage, Lymphgefäße zu bilden. Zellen mit vergleichbaren Merkmalen finden sich auch im menschlichen Blut. Einen Zusammenhang mit dem Kaposi Sarkom halten wir für denkbar.

In den Lungen von Mäusen haben wir endotheliale Vorläuferzellen entdeckt, die in der Lage sind, sich sowohl in Blut- als auch in Lymphgefäße zu integrieren. Bei Mäusen konnten wir zeigen, dass solche Zellen nach gemeinsamer Transplantation mit mesenchymalen Stammzellen Lymphgefäße bilden können (Abb. 1).

Bereits vor einigen Jahren konnten wir die spezifischen blut- und lymphgefäßbildenden Potenzen der Wachstumsfaktoren VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor-A) und VEGF-C zeigen. Diese Untersuchungen haben wir mit den humanen Wachstumsfaktoren auf der Chorioallantois-Membran (CAM) von Vogelembryonen durchgeführt. Die CAM ist für

diese Untersuchungen besonders geeignet, da sie neben den Blutgefäßen ein dichtes Netz an Lymphgefäßen besitzt (Abb. 2).

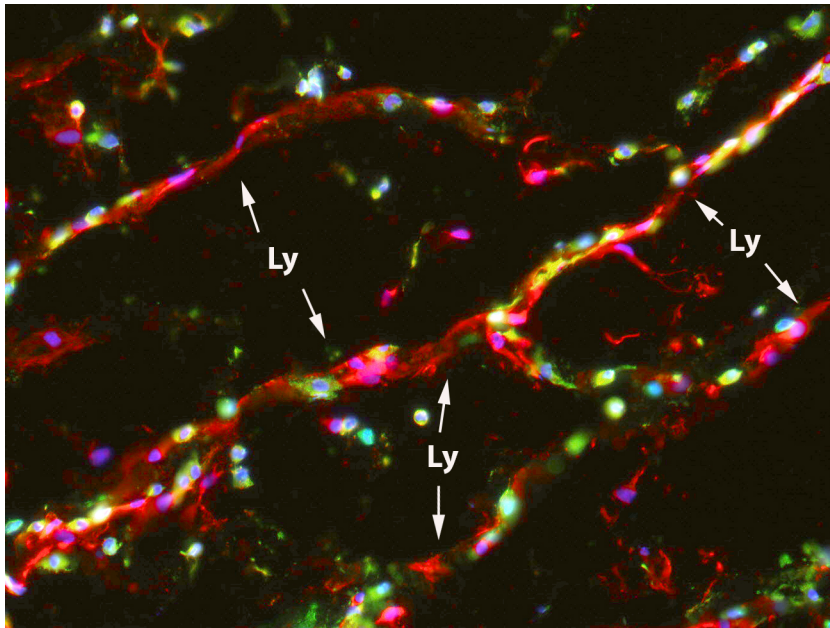


Abb. 1: Transplantation endothelialer Vorläuferzellen und mesenchymaler Stammzellen in immunkompetente Mäuse. Beachte die Entwicklung von Lymphgefäßen (Ly; rot) dicht begleitet von Leukozyten des Wirts.

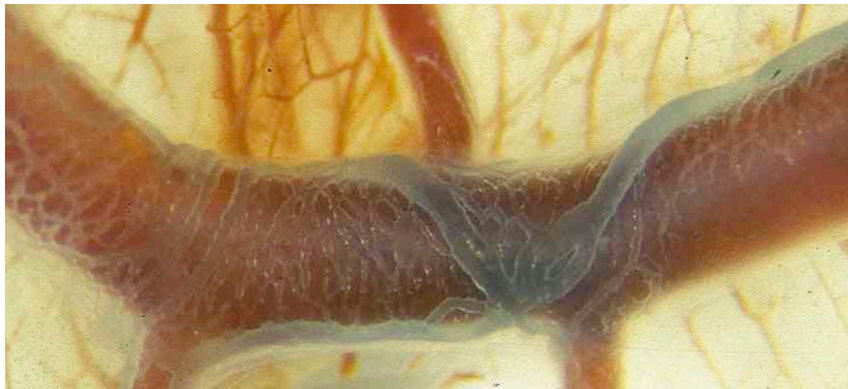


Abb. 2: Ausguss der Lymphgefäße in der Chorioallantois-Membran des Hühnerembryos mit Mercox-Blau. Beachte die initialen Lymphgefäße in der Adventitia, die in Präkollektoren einmünden.

Durch Transplantation humaner Melanomzelllinien auf die CAM konnten wir als erste zeigen, dass experimentelle Tumoren, die VEGF-C exprimieren, Lymphangiogenese induzieren. Die Bedeutung für das lymphogene Metastasieren wurde von anderen Arbeitsgruppen bald darauf in Experimenten an Mäusen gezeigt. Das Tumor-CAM-Modell wurde von uns auf eine große Zahl humaner Tumorzelllinien erweitert.

Neben den lymphangiogenen Aktivatoren, wie VEGF-C, gibt es auch endogene Inhibitoren, die ein überschießendes Wachstum von Lymphgefäßen verhindern. Hier waren wir an Experimenten beteiligt, die zeigen, dass der sezernierte (lösliche) VEGF Rezeptor-2 ein solcher Inhibitor ist. Schaltet man diesen Inhibitor aus, so wachsen sogar Lymphgefäße in die normal völlig gefäßfreie Kornea ein. Unsere Untersuchungen weisen darauf hin, dass das

Verhältnis lymphangiogener Aktivatoren und Inhibitoren bei Lymphgefäßmalformationen (Lymphangiom) gestört ist.

Bereits vor einigen Jahren konnten wir zeigen, dass die Expression der Moleküle CD31 (PECAM-1) und PROX-1 (ein Transkriptionsfaktor) Lymphendothelzellen (LEZ) des Menschen in allen Lebensphasen und auch in pathologischen Geweben spezifisch markieren. Mit Hilfe dieser Marker haben wir humane LEZ (aus Lymphangiomen) isoliert und mittels Genchipanalysen mit humanen HUVEC (human umbilical vein endothelial cells) verglichen. Diese Untersuchungen zeigen, dass LEZ viele Charakteristika besitzen, die vermuten lassen, dass die Zellen noch unbekannte Funktionen besitzen. Mit Hilfe dieser Analysen konnten wir auch ein Molekül identifizieren, das WNT5A, das für die Struktur des Lymphgefäßbaums große Bedeutung besitzt.

Ausgewählte Publikationen

Originalarbeiten

1. Wilting, J., Christ, B., Weich, H.A.: The effects of growth factors on the day 13 chorioallantoic-membrane (CAM): A study of VEGF₁₆₅ and PDGF-BB.
Anat. Embryol. 186:251-257 (1992)
2. Wilting, J., Brand-Saberi, B., Huang, R., Zhi, Q., Köntges, G., Ordahl,CP., Christ, B.: Angiogenic potential of the avian somite.
Dev. Dyn. 202: 165-171 (1995)
3. Wilting, J., Birkenhäger, R., Eichmann, A., Kurz, H., Martiny-Baron, G., Marmé, D., McCarthy, J.E., Christ, B., Weich, H.A.: VEGF₁₂₁ induces proliferation of vascular endothelial cells and expression of *flk-1* without affecting lymphatic vessels of the chorioallantoic membrane.
Dev. Biol. 176: 76-85 (1996)
4. Wilting, J., Eichmann, A., Christ, B.: Expression of the avian VEGF receptor homologues *Quek1* and *Quek2* in blood-vascular and lymphatic endothelial and non-endothelial cells during quail embryonic development.
Cell Tissue Res. 288: 207-223 (1997)
5. Oh S.-J., Jeltsch M.M., Birkenhäger, R., McCarthy, J.E.G., Weich, H.A., Christ, B., Alitalo K., Wilting, J.: VEGF and VEGF-C: specific induction of angiogenesis and lymphangiogenesis in the differentiated avian chorioallantoic membrane.
Dev. Biol. 188: 96-109 (1997)
6. Schneider, M., Othman-Hassan, K., Christ, B., Wilting, J.: Lymphangioblast in the developing avian wing bud.
Dev. Dynam. 216: 311-319 (1999)
7. Wilting, J., Papoutsis, M., Schneider, M., Christ, B. The lymphatic endothelium of the avian wing is of somitic origin.
Dev. Dyn. 217: 271-278 (2000)

8. Papoutsis, M., Siemeister, G., Weindel, K., Tomarev, S., Kurz, H., Schächtele, C., Martiny-Baron, G., Christ, B., Marmé, D., Wilting, J.: Active interaction of human A375 melanoma cells with the lymphatics in vivo.
Histochem. Cell Biol. 114: 373-385 (2000)
9. Papoutsis, M., Tomarev S.I., Eichmann A., Pröls F., Christ, B., Wilting, J.: Endogenous origin of the lymphatics in the avian chorioallantoic membrane.
Dev. Dyn. 222: 238-251 (2001)
10. Rodriguez-Niedenführ, M., Papoutsis, M., Christ, B., Nicolaides, K.H., von Kaisenberg, C.S., Tomarev S.I., Wilting J.: Prox1 is a marker of ectodermal placodes, endodermal compartments, lymphatic endothelium and lymphangioblasts.
Anat. Embryol. 204: 399-406 (2001)
11. Wilting, J., Papoutsis, M., Christ, B., Nicolaides, K.H., von Kaisenberg, C.S., Borges, J., Stark, G.B., Alitalo, K., Tomarev, S.I., Niemeyer, C., Rössler, J.: The transcription factor Prox1 is a marker for lymphatic endothelial cells in normal and diseased tissues.
FASEB J. 16: 1271-1273 (2002)
12. Olszewski, W., Lammie, P., Gashev, A., Padera, T., Rosen, E., Mouta, C., Oliver, G., Simonian, S., Gashev, A., Miller, A., Gannon, B., Wilting, J.: Aspects of lymphatic biology and disease - panel discussion. Lymphatic continuum: lymphatic biology and disease.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 979: 188-196 (2002)
13. Wilting, J., Tomarev S.I., Christ, B., Schweigerer L.: Lymphangioblasts in embryonic lymphangiogenesis.
Lymphat. Res. Biol. 1: 33-40 (2003)
14. Krishnan, J., Kirkin, V., Steffen, A., Hegen, M., Weih, D., Tomarev, S., Wilting, J., Sleeman, J.: Differential in vivo and in vitro expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D in tumors and its relationship to lymphatic metastasis in immunocompetent rats.
Cancer Res. 63: 713-722 (2003)
15. Wilting, J., Aref, Y., Huang, R., Tomarev, S.I., Schweigerer, L., Christ, B., Valasek, P., Papoutsis, M.: Dual origin of avian lymphatics.
Dev. Biol. 292: 165-173 (2006)
16. Buttler, K., Kreysing, A., von Kaisenberg, C.S., Schweigerer, L., Gale, N., Papoutsis, M., Wilting, J.: Mesenchymal cells with leukocyte and lymphendothelial characteristics in murine embryos.
Dev. Dyn. 235: 1554-1562 (2006)
17. Norgall S., Papoutsis M., Rössler J., Schweigerer, L., Wilting J., Weich HA.: Elevated expression of VEGFR-3 in lymphatic endothelial cells from lymphangiomas.
BMC Cancer 7: 105 (2007)
18. Wilting, J., Buttler, K., Schulte, I., Papoutsis, M., Schweigerer, L., Männer J.: The proepicardium delivers hemangioblasts but not lymphangioblasts to the developing heart.
Dev. Biol. 305: 451-459 (2007)
19. Kasten, P., Schnöink G., Bergmann A., Papoutsis M., Buttler K., Rössler J, Weich HA., Wilting J.: Similarities and differences of human and experimental mouse lymphangiomas
Dev. Dynam. 236: 2952-2961 (2007)
20. Buttler, K., Ezaki, T., Wilting, J.: Proliferating mesodermal cells in murine embryos exhibiting macrophage

- and lymphendothelial characteristics
 BMC Dev. Biol. 8: 43 (2008)
21. Albuquerque, R., Hayashi, T., Cho, W.G., Kleinman, M.E., Takeda, A., Baffi, J.Z., Yamada, K., Kaneko, H., Rich, M.G., Chappell, J., Wilting, J., Weich, H.A., Yamagami, S., Amano, S., Mizuki, N., Alexander, J.S., Peterson, M.L., Brekken, R.A., Hirashima, M., Capoor, S., Usui, T., Ambati, B.K., Ambati, J.: Alternatively spliced VEGF receptor-2 is an essential endogenous lymphangiogenesis inhibitor. Nat. Med. 15: 1023-1030 (2009)
 22. Becker J., Pavlakovic H., Ludewig F., Wilting F., Weich, H.A., Albuquerque R., Ambati J., Wilting J.: Neuroblastoma progression correlates with down-regulation of lymphangiogenesis inhibitor sVEGFR-2. Clin. Cancer Res. 16: 1431-1441 (2010)
 23. Schniederermann, J., Rennecke, M., Richter, G., Städtler, A.M., Buttler, K., Norgall, S., Badar, M., Pawletta, B., May, T., Wilting, J., Weich, H.A.: Mouse lung microvascular endothelial progenitor cells exhibit a high capacity for the formation of blood and lymphatic vessels. BMC Cell Biol. 11: 50 (2010)
 24. von Kaisenberg CS, Wilting J, Dork T, Nicolaidis KH, Meinhold-Heerlein I, Hillemanns P, Brand-Saberi B (2010) Lymphatic capillary hypoplasia in the skin of fetuses with increased nuchal translucency and Turner's syndrome: comparison with trisomies and controls. Mol. Hum. Reprod. 16: 778-789 (2010)
 25. Becker, J., Fröhlich, J., Hansen, J., Zelent, C., Perske, C., Wilting, J.: The lymphangiogenesis inhibitor esVEGFR-2 in human embryos: expression in sympatho-adrenal tissues and differentiation-induced up-regulation in neuroblastoma. Histol Histopathol 27: 721-733 (2012)
 26. Buttler, K., Becker, J., Pukrop, T., Wilting, J.: Maldevelopment of dermal lymphatics in Wnt5a-knock-out-mice. Dev Biol 381: 365-376 (2013)
 27. Buttler, K., Badar, M., Seiffart, V., Laggies, S., Gross, G., Wilting, J., Weich, H.A.: De novo hem- and lymphangiogenesis by endothelial progenitor and mesenchymal stem cells in immunocompetent mice. Cell. Mol. Life Sci. 71: 1513-1527 (2014)

Übersichtsarbeiten

1. Wilting, J., Neeff, H., Christ, B.: Embryonic lymphangiogenesis. Cell Tissue Res. 297: 1-13 (1999)
2. Wilting, J., Papoutsi, M., Othman-Hassan, K., Rodriguez-Niedenführ, M., Pröls, F., Tomarev, S.I., Eichmann, A.: Development of the avian lymphatic system. Microsc. Res. Tech. 55: 81-91 (2001)
3. Jeltsch, M., Tammela, T., Alitalo, K., Wilting, J.: Genesis and pathogenesis of lymphatic vessels. Cell Tissue Res. 314: 69-84 (2003)
4. Wilting, J., Schweigerer, L.: Development and engineering of lymphatic endothelial cells: clinical implications. Curr. Pharm. Design 10: 75-80 (2004)
5. Wilting, J., Papoutsi, M., Becker, J.: The lymphatic vascular system: secondary or primary? Lymphology 37: 98-106 (2004)

6. Wilting, J., Schweigerer, L.: Development and engineering of lymphatic endothelial cells: clinical implications.
Phlebology. Digest 17: 18-20 (2004) **Kommentiert in:** Damstra R.J.: Phlebology. Digest 17: 20 (2004)
7. Wilting, J., Hawighorst, T., Hecht, M., Christ, B., Papoutsis, M.: Development of lymphatic vessels: Tumour lymphangiogenesis and lymphatic invasion.
Curr. Med. Chem. 12: 3043-3053 (2005)
8. Witte, M., Jones, K., Wilting, J., Dictor, M., Selg, M., McHale, N., Gershenwald, J.E., Jackson, D.: Structure function relationships in the lymphatic system and implications for cancer biology.
Cancer Metastasis Rev. 25: 159-184 (2006)
9. Wilting, J., Becker, J.: Two endothelial cell lines derived from the somite.
Anat. Embryol. 211 Suppl 7: 57-63 (2006)
10. Papoutsis, M., Hecht, M., Schweigerer, L., Wilting, J.: The avian chorioallantoic membrane as a tool to monitor tumor lymphangiogenesis and invasiveness.
Lymphology 40 (Suppl.): 66-70 (2007)
11. Wilting, J., Becker, J., Buttler, K., Weich, H.A.: Lymphatics and inflammation
Curr. Med. Chem. 16: 4581-4592 (2009)
12. Pavlakovic, H., Becker, J., Albuquerque R., Wilting, J., Ambati, J.: Soluble VEGFR-2: an anti-lymphangiogenic variant of VEGF receptors.
Ann. NY Acad. Sci. 1207 S1: E7-E15 (2010)
13. Buttler, K., Wilting, J.: Das Lymphgefäßsystem bei der Entzündung: Ein wenig beachtetes Forschungsgebiet.
Lymphologie in Forschung und Praxis 15: 2-8 (2011)
14. Wilting, J.: Genetische Ursachen des primären Lymphödems.
Lymphologie in Forschung und Praxis 18: 26-30 (2014)

Buchbeiträge

1. Wilting, J., Kurz, H., Oh, S.-J., Christ, B.: Angiogenesis and lymphangiogenesis: Analogous mechanisms and homologous growth factors. In: Vascular morphogenesis: in vivo, in vitro and in mente. (eds.: Little, C., Mironov, V., Sage, H.) Birkhäuser, Boston, pp. 21-34 (1998)
2. Wilting, J., Christ B.: Development of the limb bud vascular system. In: Morphogenesis of the endothelium. (eds. W. Risau, G. Rubanyi) Harwood Academic Publishers, London, pp. 189-206 (2000)
3. Wilting, J.: Integrated anatomy of the vascular system. In: Panvascular Medicine (eds. Lanzer, P., Topol, E.J.)
Springer Verlag, Heidelberg, New York (2002) pp 50 – 75
Kommentiert in: New Engl. J. Med. 349: 1 (2003) by R.E. Zierler, Washington
4. Hagedorn, M., Wilting, J.: Chick chorioallantoic membrane assay: growth factor and tumor-induced angiogenesis and lymphangiogenesis. In: Methods in endothelial cell biology. (ed. Augustin H.) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2004, pp 247-261
5. Wilting, J., Buttler, K., Rössler, R., Norgall, S., Schweigerer, L., Weich, H.A., Papoutsis, M.: Embryonic development and malformation of lymphatic vessels. In: Novartis Foundation Symposium No. 283 “Vascular Development”. John Wiley, Chichester, 2007, pp 220-229

6. Wilting, J., Papoutsis, M., Buttler, K., Becker, J.: Embryonic development of the lymphovascular system and tumour lymphangiogenesis. In: Cancer metastasis and the lymphovascular system (ed. Leong S.P.L.), Springer, New York 2007, pp 17-24
7. Wilting, J., Männer, J.: Development and Patterning of the Cardiac Lymphatic Network. In: The Cardiac Lymphatic System: An Overview (ed. Karunamuni G.), Springer, New York, NY, 2013, pp 17-31
8. Buttler, K., Kasten, P., Wilting, J.: Genese und Pathogenese des Lymphgefäßsystems. In: Teratologie heute. (eds. Fanghänel J., Behr M., Proff P.) Kiebudruck, Greifswald 2014, pp 123-127
9. Buttler, K., Wilting, J.: Biomarkers. In: Lymphedema. Quality Medical Publishing, Inc., CRC Press, Abingdon, UK (2015, in press)