

Alleskönner exportieren Krebs

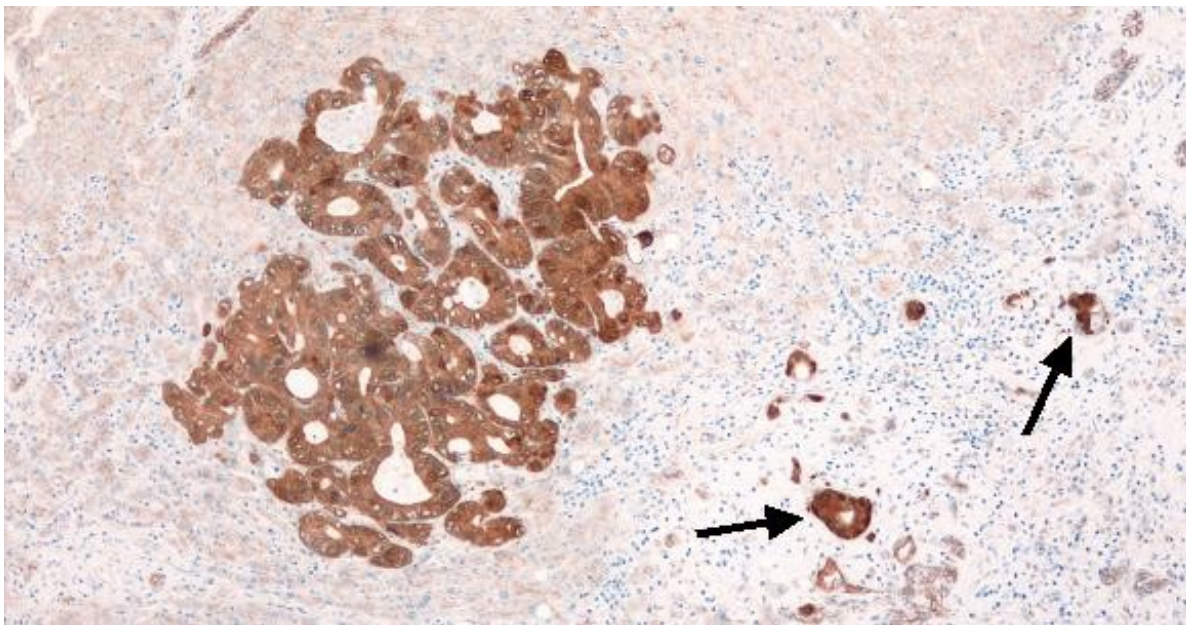
So etwas wie weiße Ritter sollen sie sein. Die Medizin hofft zum Beispiel auf ihr multiples Potenzial bei der Geweberegeneration. Seit einigen Jahren enthüllen sie aber auch ihre dunkle Seite: Einige von ihnen geraten auf die schiefe Bahn und bekommen dazu noch Fernweh. Der Tumorforscher Professor Dr. Thomas Brabletz und sein Team von der Universitätsklinik Freiburg sind ihnen auf der Spur, weil sie an immer neuen Stellen des Körpers Keime für Tumoren bilden können. Die Rede ist von wandernden Stammzellen, die seit einigen Jahren einen neuen Ansatzpunkt für die Krebsforschung und Tumorthherapie darstellen.

Es ist wie in einem Agentenfilm: Einen Informanten kann der Held einigermaßen einfach ausschalten. Aber was, wenn der Feind seine Information in letzter Sekunde verschickt hat? Von einer ungeahnten Richtung droht dann einige Zeit später erneute Gefahr. Metastasen sind gewissermaßen die Postsendungen, die ein Tumor im Körper verschickt und aus denen neue Gefahrenherde entstehen können. Nach einer Chemo- oder Strahlentherapie verschwindet zwar meistens eine Krebsgeschwulst in der Darmwand oder im Pankreas, kurze Zeit später taucht sie aber wieder in der Leber, in der Lunge, oder im Gehirn auf. „Seit etwa zehn Jahren wissen wir, dass für die Ausbreitung eines Tumors im Körper wahrscheinlich verwirrte Stammzellen verantwortlich sind“, sagt Professor Dr. Thomas Brabletz von der Abteilung für Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Freiburg. „Wir versuchen herauszufinden, warum sie auf die schiefe Bahn geraten und warum sie auf Wanderschaft gehen.“

Kontaktverlust mit Folgen

Stammzellen schlummern normalerweise in einer kontrollierten Menge in jedem Organ und sorgen für Nachschub für verbrauchte Zellen. Im Darm erneuert sich das Gewebe der äußersten Schicht beispielsweise etwa alle vier Tage komplett. Mutationen in bestimmten Genen bringen in den Stammzellen jedoch Signalwege durcheinander, die ihren Stammzellcharakter beeinflussen. Mutierte Stammzellen teilen sich unkontrolliert und bilden unförmige Gewebepolypen mit teilweise ausdifferenzierten Körperzellen. Diese sogenannten Polypen oder Adenome sind gutartig, denn noch bleiben die Zellen in einem organisierten Verband und machen sich nicht auf, neue Krebskolonien zu gründen. „Das passiert erst, wenn bestimmte Signale aus dem umliegenden Gewebe auf sie einwirken“, sagt Brabletz. Diese Signale lösen einen Vorgang aus, der als Epithelial-zu-Mesenchymal-Transition (EMT) bezeichnet wird.

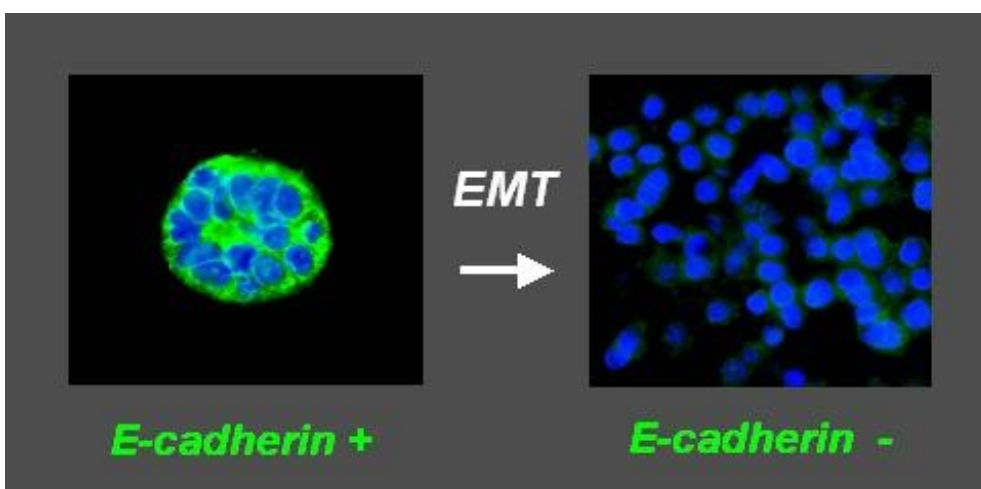
Die Darmwand, wie auch die Wand jedes anderen Organs, besteht grob betrachtet aus zwei Typen von Zellen, den Epithelzellen und den Mesenchymzellen. Epithelzellen bilden die äußerste Schicht,



Ein menschlicher Darmtumor im Gewebeschnitt (links) und zwei abwandernde Krebszellen (Pfeile)
 © Prof. Dr. Thomas Brabletz

einen sehr eng verkitteten Abschluss, der das Organ nach außen abgrenzt. Mesenchymzellen liegen darunter und sind eher lose organisiert. Während der EMT geben die Epithelzellen ihren Charakter auf und werden zu Mesenchymzellen. Sie haften dann nicht mehr so eng aneinander, sie verlieren sozusagen den Kontakt. In der Embryonalentwicklung ist das ein wichtiger Vorgang, wenn er allerdings in Krebszellen reaktiviert wird, kann das fatale Folgen haben. Brabletz und seine Mitarbeiter konnten zeigen, dass solcherart veränderte Zellen aufhören, typische epitheliale Gene wie diejenigen für das Protein E-Cadherin abzulesen. E-Cadherine sitzen an den Wänden zwischen zwei Epithelzellen und dichten nach dem Prinzip eines Knopfdruckverschlusses die Zwischenräume ab.

Neuer Ansatz in der Krebstherapie?



Darmkrebszellen im Fluoreszenzmikroskop: Zellen mit grün angefärbten E-Cadherinen haften aneinander (links). Rechts fehlen E-Cadherine, die Zellen haften nicht mehr und wandern auseinander.

© Prof. Dr. Thomas Brabletz

Die epithelialen Gene wie diejenigen für die E-Cadherine werden von sogenannten EMT-Aktivatoren abgeschaltet, Molekülen wie zum Beispiel ZEB1 oder snail. Diese Moleküle vermitteln also die

Verwandlung von Epithelzellen zu Mesenchymzellen. Sie sind es, die durch die externen, krebsfördernden Signale aktiviert werden. „Erst wenn daraufhin die epithelialen Gene nicht mehr richtig abgelesen werden, kommt es zur Bildung von Metastasen“, sagt Brabletz. Das konnten die Freiburger Forscher eindeutig zeigen. Die in der äußeren Schicht eines Tumors sitzenden Tumorzellen, bei denen epitheliale Gene abgeschaltet worden waren, lösten sich vom Verband ab und drangen in das umliegende Gewebe oder ins Blut ein. Sie gingen auf Wanderung, um neue Gefilde zu kolonialisieren. Kommen Metastasen in fremden Geweben an, dann kehrt sich der Prozess um, aus Mesenchymzellen werden wieder epithelial geprägte Zellen, die sich zu einem Verbund zusammenschließen und ihre Stammzellaktivität wieder aufnehmen. Ein neuer Tumor entsteht.

„Das Konzept der wandernden Tumorstammzellen hilft uns immer besser zu verstehen, wie Metastasen entstehen und Tochter Tumore bilden“, sagt Brabletz. „Gleichzeitig enthüllt es uns auch ganz neue therapeutische Ansätze im Kampf gegen Krebs.“ Wird es eines Tages vielleicht möglich sein, EMT-Aktivatoren zu blockieren? Stammzellen in einem Primärtumor würden dann gar nicht erst ihre Haftung zu den Nachbarn verlieren und auf Wanderung gehen. Brabletz und sein Team experimentieren mit Substanzen, die ZEB1 oder Snail hemmen können. Sie kooperieren dabei nicht nur mit Pharmafirmen, sondern auch mit anderen Forschungsgruppen. Mit vier anderen Teams sind sie im Migrating Cancer Stem Cell Consortium (MCSC) organisiert, einem Zusammenschluss, der im Rahmen des 6. EU-Rahmenprogramms gefördert wird und die wandernden Tumorstammzellen in den Fokus nimmt. Lokal arbeiten Brabletz und Co. aber auch eng mit dem Comprehensive Cancer Center Freiburg (CCCF) zusammen. So können sie ihre experimentellen Befunde aus der Zellkultur und dem Mausmodell auch in den klinischen Kontext übertragen.

Fachbeitrag

07.04.2009

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Thomas Brabletz

Universität Freiburg

Abteilung für Viszeralchirurgie

Hugstetter Str. 55

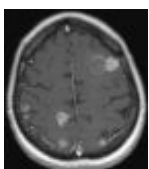
79106 Freiburg

Tel.: +49 (0)761/270-2577

Fax: +49 (0)761/270-2579

E-Mail: thomas.brabletz(at)uniklinik-freiburg.de

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Metastasierung von Tumoren

