Blutgefäße produzieren Wachstumsfaktor, der Metastasen begünstigt

Blutgefäße versorgen Tumoren einerseits mit Nährstoffen und ermöglichen andererseits die Ausbreitung der Krebszellen im Körper. Die Ansiedelung von zirkulierenden Tumorzellen in einem anderen Organ wird dabei durch Faktoren gefördert, deren Produktion vom Primärtumor selbst veranlasst wird. Wissenschaftlern vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg haben nun einen neuen, von Blutgefäßen produzierten Wachstumsfaktor identifiziert, der Tumorzellen die metastatische Besiedelung von Organen ermöglicht. Bei Mäusen konnte ein gegen diesen Faktor gerichteter Antikörper das Wachstum von metastasierenden Tumoren verlangsamen.

Bösartige Tumoren breiten sich im Körper aus, indem sie Krebszellen in den Blutkreislauf abgeben, die entfernte Organe erreichen und dort Metastasen bilden können. Der Erfolg einer im Blutkreislauf zirkulierenden Tumorzelle, zur Metastase auszuwachsen, hängt dabei stark von den Eigenschaften der lokalen Umgebung ab. Dieser Vorgang wird oft mit einem 'Samen' (zirkulierende Tumorzelle) verglichen, der auf einen fruchtbaren 'Boden' (metastatische Nische) fallen muss, damit an der entfernten Stelle ein neuer Tumor entstehen kann. Dieses Konzept führt zu der Hypothese, dass ein ungeeigneter 'Boden' dazu beitragen kann, das metastatische Wachstum einzuschränken, indem die gestreuten Krebszellen in einem ruhenden Zustand gehalten werden können und sich nicht weiter teilen.

Doch bislang war nur wenig darüber bekannt, wie sich die Mikroumgebung einer abgesiedelten Tumorzelle – die so genannte metastatische Nische – während des Wachstums der Metastase entwickelt. Um dieses Frage zu beantworten, hat ein Forscherteam aus Heidelberg und Mannheim unter der Leitung von Hellmut Augustin gemeinsam mit Kollegen vom University College London Mäuse untersucht, deren Primärtumoren operativ entfernt wurden, so dass danach die Entstehung von Metastasen in Abwesenheit des Primärtumors beobachtet werden konnte. "Durch diesen Eingriff konnten wir erstmals unterscheiden, welche Eigenschaften der metastatischen Nische vom weit entfernten Primärtumor gesteuert und welche lokal reguliert werden", erklärt Hellmut Augustin und ergänzt: „Wesentlich ist auch, dass wir damit im experimentellen System die Situation von Tumorpatienten nach der Operation nachstellen konnten."

Mit besonderem Fokus auf die Lunge führten die Forscher globale Genexpressionsanalysen der metastatischen Nische durch. Dabei entdeckten sie, dass die Endothelzellen, die das Innere der Blutgefäße auskleiden, in Anwesenheit eines Primärtumors das Protein LRG1 (Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1) in großen Mengen produzieren. "Die Blutgefäße bildeten LRG1 ausschließlich in Gegenwart des Primärtumors, was das Wachstum von nahegelegenen Bindegewebszellen in der Lunge stimuliert. Dadurch entsteht eine das Wachstum von Tumorzellen fördernde Mikroumgebung ('Nische'), in der sich zirkulierende Tumorzellen niederlassen und zur Lungenmetastase auswachsen können", sagt DKFZ-Forscher Mahak Singhal, Erstautor der aktuellen Studie, und ergänzt: „Damit haben wir erstmals bewiesen, dass die metastasenfördernde Wirkung der Nische über weite Entfernung durch den Primärtumor ausgelöst wird." Von einer gewissen Größe an wirken die Metastasen dann selbst wie ein Primärtumor und fördern erneut die Bildung von LRG1.

Wie ändert sich der Verlauf der Metastasierung, wenn das Schlüsselmolekül LRG1 mit einem Antikörper blockiert wird? Tatsächlich gelang es den Wissenschaftlern, auf diese Weise das metastatische Wachstum von Brust- und Lungentumoren zu verlangsamen. Eines der überraschendsten Erkenntnisse der aktuellen Studie war dabei, dass LRG1 nicht nur von Blutgefäßen an der Metastasierungsstelle produziert wurde, sondern dass es von Endothelzellen im gesamten Körper gebildet und in die Zirkulation abgegeben wurde. So konnten die Forscher das metastasenfördernde Molekül sogar direkt in Blutproben nachweisen. „Wir können nun zum einen das von den Endothelzellen produzierte LRG1 als Biomarker nachweisen, der auf einen metastasierenden Tumor hindeutet. Darüber hinaus wollen wir LRG1 als Zielstruktur für neue Therapieansätze validieren, die möglichweise die metastatische Ausbreitung von Tumoren aufhalten können", fasst Studienleiter Hellmut Augustin die aktuellen Ergebnisse zusammen.

Originalpublikation:

Mahak Singhal, Nicolas Gengenbacher, Ashik Ahmed Abdul Pari, Miki Kamiyama, Ling Hai, Bianca J. Kuhn, David M. Kallenberg, Shubhada R. Kulkarni, Carlotta Camilli, Stephanie F. Preuß, Barbara Leuchs, Carolin Mogler, Elisa Espinet, Eva Besemfelder,Danijela Heide, Mathias Heikenwalder, Martin R. Sprick, Andreas Trumpp, Jeroen Krijgsveld, Matthias Schlesner, Junhao Hu, Stephen E. Moss, John Greenwood, Hellmut G. Augustin: Temporal multi-omics identifies LRG1 as a

vascular niche instructor of metastasis
Science Translational Medicine 2021, DOI: https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abe6805

Pressemitteilung

02.09.2021
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg