"Molekulare Mikroskopie" enthüllt, wie sich Brustkrebs ausbreitet

Ein neu entwickeltes Verfahren kann das Wachstum von Brustkrebs in bisher unbekannten Details abbilden. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zeigten damit, dass Zellen in der direkten Umgebung des Tumors darüber entscheiden können, wie sich die Krankheit ausbreitet. Mit dem neuen Analyseverfahren lässt sich nachverfolgen, welche Krebszellen für das Fortschreiten der Krankheit verantwortlich sind. Dabei wird zum ersten Mal deutlich, dass die Umgebung der Krebszellen für das Tumorwachstum ebenso wichtig sein könnte wie ihre Mutationen. Das Team vom Wellcome Sanger Institute, vom Europäischen Institut für Bioinformatik (EMBL-EBI), vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und vom Science for Life Laboratory, Schweden, publizierte die neue Methode nun in der Fachzeitschrift Nature.

Für das neue, als "molekulare Mikroskopie" bezeichnete Verfahren verwenden die Forscher fluoreszierende molekulare Sonden, mit denen sich die genetischen Veränderungen von Krebszellen unter dem Mikroskop verfolgen lassen. Mit dem neuen Ansatz will das Team nicht nur untersuchen, wie genetische Veränderungen das Therapieergebnis beeinflussen, sondern auch, wie der Tumor mit dem Immunsystem und mit seiner Gewebeumgebung interagiert. Die Forscher versprechen sich von der neuen Methode Erkenntnisse darüber, warum sich manche Krebszellen ausbreiten, wie Behandlungsresistenzen entstehen und warum Therapien bei bestimmten Patienten versagen.

Krebs beginnt in der Regel durch Veränderungen im Erbgut, Mutationen, in einer einzelnen Zelle, die sich anschließend vermehrt und dabei weiter verändert. Im Verlaufe seines Wachstums wird der Tumor zu einem Flickenteppich von Zellen, so genannten Krebsklonen, die sich anhand ihrer Mutationen unterscheiden. Aufgrund der genetischen Unterschiede können sie auch unterschiedlich auf Behandlungen ansprechen. Einige der Klone werden möglicherweise gegen die Behandlung resistent oder erwerben die Fähigkeit, sich im Körper auszubreiten.

Die Ausbreitung von Krebszellen wird durch die Mutationen, aber auch durch die sie umgebenden Zellen und durch das Immunsystem des Patienten beeinflusst. Eine systematische Untersuchung von Krebszellen, einschließlich ihrer Mutationen und ihrer zellulären Umgebung, ermöglicht daher einen vollständigen Überblick über die Tumorentwicklung.

Die neue Technologie nutzt molekulare Sonden, die an die DNA und RNA der Zellen binden. Das ermöglicht, Mutationen und Genexpression direkt im Gewebeschnitt nachzuweisen. So können mit Fluoreszenzmikroskopie große Tumorgewebsschnitte mit hunderttausenden von Zellen untersucht werden. Auf diese Weise lassen sich die verschiedenen Subklone einer Krebserkrankung genetisch charakterisieren und lokalisieren. Gleichzeitig wird sichtbar, wie sich ihre Genexpressionsprogramme ändern und wie Tumorklone mit ihrer Umgebung interagieren. Das Forscherteam setzte das Verfahren zunächst ein, um die Entwicklung von Brustkrebs zu analysieren.

Erstautor Artem Lomakin, EMBL-EBI und DKFZ, sagt: „Unsere molekulare Mikroskopie erlaubt uns, Veränderungen in der Genexpression von Brustkrebszellen während der Entwicklung der Krankheit zu kartieren. So konnten wir die Abstammung einzelner Krebszellen innerhalb eines Tumors detailliert nachverfolgen."

Das Team fand heraus, dass es über mehrere Stadien der Brustkrebsentwicklung hinweg spezifische und oft unerwartete Muster des Klonwachstums gibt und dass sich einzelne Klone abhängig davon, wo in der Brust sie entstanden sind, unterschiedlich verhalten. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es manchmal nicht nur die Genetik ist, die das Krebswachstum beeinflusst, sondern auch die Lokalisation, an der sich der Tumor befindet.

Das neue Analyseverfahren könnte dabei helfen, Therapien zu entwickeln, die das Wachstum und die Ausbreitung des Krebses verhindern oder einschränken, indem sie die Umgebung des Tumors beeinflussen. Darüber hinaus können die Forscher das Verfahren nutzen, um zu testen, wie sich neue Behandlungen sowohl auf den Tumor als auch auf seine Interaktion mit dem Immunsystem auswirken, so dass sich ein vollständiges Bild von den Wirkungen und Nebenwirkungen einer Therapie ergibt.

Moritz Gerstung, DKFZ, sagt: „Die Sequenzierung von Krebsgenomen verschafft uns ein gutes Verständnis der genetischen Vielfalt eines Tumors. Aber das Spannende an unserer neuen Technik ist, dass wir zum ersten Mal buchstäblich sehen können, wie die Gewebeumgebung die Krebsentwicklung beeinflusst. Wir sehen, welche Krebsklone sich weiterentwickeln und aggressiver werden – aber gleichzeitig auch, welche Klone das nicht tun. Daraus können wir ableiten, welches die wichtigsten

Schritte beim Tumorwachstum sind und wie wir die Krankheit möglicherweise eindämmen oder verhindern können."

Lucy Yates, Wellcome Sanger Institute, ergänzt: „Unsere neue Technologie bringt verschiedene Ansätze zusammen, um ein vollständiges Bild von Krebs zu erhalten, was bisher nicht möglich war. Wir können beispielsweise nachverfolgen, welche Brustkrebszellen in andere Teile des Körpers metastasieren und welche nicht."

Publikation:

A. Lomakin, J. Svedlund, C. Strell, et al. (2022) Spatial genomics maps the structure, nature and evolution of cancer clones. Nature. DOI: 10.1038/s41586-022-05425-2

Pressemitteilung

09.11.2022
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum