

Motor für Metastasen: Forscher entdecken molekulare Stellschrauben, die Krebs so gefährlich machen

Jedes Jahr erkranken allein in Deutschland hunderttausende Menschen an Krebs. Viele Patienten erliegen dieser Krankheit, weil die Tumoren tödliche Tochtergeschwülste (Metastasen) bilden. Eine Forschergruppe aus Heidelberg und Mannheim will zur Aufklärung dieser Metastasierungs Vorgänge und deren Regulation maßgeblich beitragen. „Die Metastasierung ist ein vielschichtiger Prozess, an dessen Steuerung verschiedene molekulare Komponenten beteiligt sind. Das Verständnis dieses komplexen Netzwerks ist die Voraussetzung dafür, Krebserkrankungen zukünftig besser und effektiver behandeln zu können“, erläutert Prof. Dr. Heike Allgayer die Motivation des aktuellen Forschungsprojektes.



Prof. Dr. Heike Allgayer
© Uniklinikum Mannheim

Während gesunde Körperzellen in ihrer Funktion und Vermehrung strikt vom menschlichen Organismus überwacht werden, entziehen sich Krebszellen dieser Kontrolle. Schlimmer noch: Einige entwickeln die Fähigkeit, den Tumor zu verlassen, in das umgebende Gewebe einzudringen und an anderen Stellen des Körpers Tochtergeschwülste zu bilden. Diese Metastasen machen einen bösartigen Tumor zur lebensbedrohenden Gefahr. Der als Metastasierung bezeichnete Vorgang ist ein Prozess, an dessen Steuerung eine Vielzahl von Zellkomponenten beteiligt sind. Professor Heike Allgayer und ihr Team wollen gemeinsam mit Professor Jonathan Sleeman einzelne relevante Teilschritte im Prozess der Metastasierung auf molekularbiologischer Ebene untersuchen, um die übergreifenden Zusammenhänge zu verstehen. „Wir sind Molekülen auf der Spur, von denen wir annehmen, dass sie die zentralen Komponenten eines Systems bilden, das die Metastasierung von Tumoren im Wesentlichen bestimmt“, erläutert Allgayer.

Langfristiges Ziel des Projektes ist es, den Weg für eine neue Therapie gegen Krebs zu ebnet sowie

Kriterien für die Diagnose zu entwickeln. So könnte etwa das Mengenverhältnis bestimmter Moleküle im Gewebe ein Indiz für eine Erkrankung sein. Im Idealfall ließe sich sogar das Stadium der Erkrankung ableiten, so dass Ärzte die Behandlung passgenau gestalten könnten. Als eine zentrale Stellschraube im Netzwerk hat die Gruppe um Heike Allgayer den molekularen Schalter mit dem sperrigen Namen „Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor“, kurz: u-PAR, identifiziert. Intensive Vorarbeiten des Forscherteams haben gezeigt, dass u-PAR die Metastasierung fördert, sobald er aktiviert ist und in ausreichend großer Zahl in den Krebszellen auftritt.

Im gleichen Zuge haben die Forscher auch die regulierende Wirkung des „Programmierte-Zelltod-Protein 4“ (Pcd4) aufgedeckt. Pcd4 hemmt die Metastasierung indem es die Herstellung von u-PAR in den Zellen vermindert. Die Steuerung von Pcd4 erfolgt wiederum durch eine kurzkettige Ribonukleinsäure, die sogenannte mikro-RNA 21 (miR-21). „Das Fehlen von Pcd4 in den Zellen – hervorgerufen insbesondere durch die vermehrte Produktion der micro-RNA-21 – ist ein deutlicher Hinweis auf eine Form von Darmkrebs, die gegebenenfalls eher zu Metastasierung neigt“, erläutert Allgayer die für künftige Diagnostik interessanten Ergebnisse.

Aktuelle Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Jonathan Sleeman wiesen zudem nach, dass sich die Zellen auf die Metastasierung vorbereiten, indem sie beweglicher werden. Entscheidenden Einfluss darauf hat das Protein CD24 – ein weiterer heißer Kandidat für eine zentrale Komponente im Motor, der die Metastasierung bestimmt. CD24 kommt auf der Oberfläche von Zellen vor und ist an der Signalweiterleitung und Anheftung von Krebszellen beteiligt. Gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Heike Allgayer konnte das Team um Sleemann nachweisen, dass CD24 in der Lage ist, eines der bekanntesten krebsauslösenden Proteine, die Sarcoma (Src)-Kinase, zu aktivieren.

In einem von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Projekt wollen die Forscher nun das Zusammenspiel zwischen den Molekülen CD24, u-PAR, c-Src, Pcd4 und miR-21 in Bezug auf die Regulation der Metastasierung von Darmkrebs durch den Einsatz modernster molekularbiologischer Methoden genauer untersuchen. Klären möchte das Forscher-Team, ob und durch welche Mechanismen und Wechselwirkungen die einzelnen Komponenten es bewerkstelligen, die Entstehung und Metastasierung von Darmkrebs zu beeinflussen. Das Verständnis hierfür ist die Voraussetzung, Tumoren zukünftig besser und effektiver behandeln zu können – etwa durch die Entwicklung geeigneter therapeutischer Hemmstoffe. Bei ihren Analysen greifen die Forscher zum einen auf Zellkulturmodelle zurück, in denen sie die einzelnen Stellschrauben des Motors künstlich herauf-, herunterregulieren oder ganz blockieren. Zum Zweiten nutzen sie auch Gewebeproben, die routinemäßig von Patienten zur Diagnose entnommen werden. Außerdem ergänzen die Forscher diese Daten durch ein Tiermodell, in dem sie das Wachstum von Tumoren in Abhängigkeit von CD24 untersuchen.

Die Wilhelm Sander-Stiftung fördert dieses Forschungsprojekt mit rund 100.000 Euro. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 190 Mio. Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz bewilligt. Die Stiftung geht aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Pressemitteilung

01.10.2012

Quelle: Wilhelm Sander-Stiftung (8.09.2012)

Weitere Informationen

Prof. Dr. med, Dr. rer. nat. Heike Allgayer
Leiterin der Abtl. Experimentelle Chirurgie
Medizinische Fakultät Mannheim
Ruprecht Karls Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68135 Mannheim
Tel.: 0621/ 383 2226
E-Mail: heike.allgayer(at)umm.de

► [Wilhelm-Sander-Stiftung](#)