



Neues aus der Forschung

Redaktion: Josef Gulden

Metastasierung (I)

So werden Tumorzellen mobil und zu Stammzellen

Das „epithelial-mesenchymale Transitionsprogramm“ (EMT) bedingt die erhöhte Invasivität von Tumorzellen, d.h. es beeinflusst sowohl die Mobilität metastasierender Zellen als auch ihre Fähigkeit zur Bildung neuer Tumoren. Wissenschaftler am Universitätsklinikum Freiburg konnten nun zeigen, dass das EMT unter anderem durch den Transkriptionsfaktor ZEB1 aktiviert wird. ZEB1 unterdrückt zum einen die Expression sogenannter Mikro-RNAs (miRs) aus der miR-200-Familie. Diese sind für die Induktion der epithelialen Differenzierung verantwortlich. Darüber hinaus verleiht ZEB1 Zellen von kolorektalen und Pankreaskarzinomen anscheinend auch Stammzell-Eigenschaften und befähigt sie damit, neue Tumoren zu bilden. Das geschieht auch durch die Hemmung der Expres-

sion von miRs der 200-Familie, weil diese ihrerseits Faktoren wie Sox2 und Klf4 hemmen, die die Zellen zu Stammzellen machen. Offenbar, so die Autoren, verbindet ZEB1 die Aktivierung des EMT-Programms mit der Erhaltung oder Wiederanschaltung der Stammzell-Eigenschaften von Tumorzellen und begünstigt damit Entstehung und Wachstum von Metastasen. Folglich stellt die Rückkopplungsschleife zwischen dem ZEB1 und der miR-200-Familie einen interessanten Angriffspunkt für die Entwicklung von Therapien für besonders aggressive Tumoren wie das Pankreaskarzinom dar. ■

Wellner et al. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs. *Nature Cell Biol* 2009;11:1487–95.

Metastasierung (II)

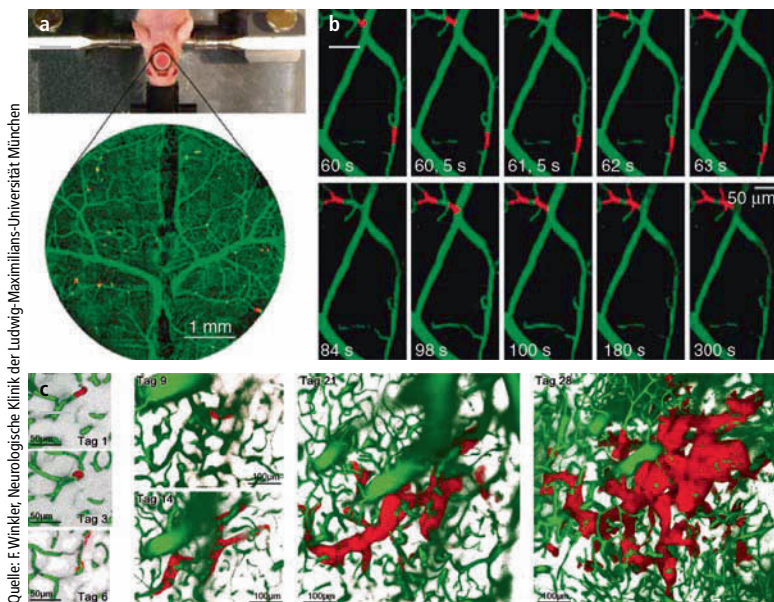
Die Entstehung von Hirnmetastasen live verfolgen

Etwa ein Viertel der Patienten mit fortgeschrittenem Tumorgeschehen weisen Hirn-Metastasen auf – mit einer besonders schlechten Prognose.

Was passiert bei der Metastasierung im Gehirn? Neuropathologen und Neurobiologen aus München konnten nun erstmals das Schicksal einzelner Krebszellen im Gehirn von Mäusen über Wochen und Monate in Echtzeit mikroskopisch verfolgen – bis hin zur Entwicklung großer Hirnmetastasen. Sie nutzten dazu die Zwei-Photonen-Mikroskopie. Damit gelingt es, die Wanderung der Zellen auch in tiefer liegenden Hirnregionen sichtbar zu machen. Die Blutgefäße werden dabei mit Hilfe eines Farbstoffs grün angefärbt, die injizierten Tumorzellen dagegen leuchten rot.

Über mehrere Wochen lässt sich dann beobachten, dass für die Bildung einer Gehirnmastase insgesamt vier Schritte notwendig sind:

- Zunächst müssen die Tumorzellen an einer Gefäßverzweigung hängen bleiben.
- In den ersten Tagen im Gehirn muss den Zellen die Extravasation gelingen, um sich dann – von außen an das Gefäß anzuheften, wo sie bereits Mikrometastasen aus bis zu 50 Zellen bilden können.
- Entscheidend für die Entwicklung einer klinisch relevanten Hirnmetastase ist jedoch das Verschmelzen mehrerer benachbarter Mikrometastasen und entweder die Nutzung hirneigener Gefäße (z.B. beim Melanom) oder die frühe Ausbildung neuer Blutgefäße zur Ver-



Quelle: F. Winkler, Neurologische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Abbildung 1a–c. Chronisches Schädelfenster einer Maus. a. Hirngefäße (grün) und in die A. carotis interna injizierte Tumorzellen (gelb/rot) lassen sich über Wochen beobachten. b. Eben injizierte Zellen werden an Gefäßverzweigungen aufgehalten, wo sie eventuell extravasieren. c. Beispiel für eine erfolgreiche Proliferation von Melanomzellen (rot) über 28 Tage durch Kooption von Gefäßen. Das gestrichelte Rechteck markiert jeweils das gleiche Areal.