

Basler Forschende identifizieren Medikament gegen Metastasenbildung

Die grösste Gefahr bei Brustkrebs sind Metastasen. Sie verbreiten die Krebszellen im ganzen Körper. Forschende der Universität Basel und des Universitätsspitals Basel haben nun einen Wirkstoff entdeckt, der die Bildung von Metastasen unterdrückt. In der Fachzeitschrift «Cell» berichten die Molekularbiologen, Bioinformatiker und Kliniker über ihren interdisziplinären Ansatz.

Die Entwicklung von Metastasen ist für mehr als 90% der krebsbedingten Todesfälle verantwortlich, und Patienten mit metastasierenden Erkrankungen gelten als unheilbar. Das interdisziplinäre Team um Prof. Nicola Aceto am Departement Biomedizin von Universität und Universitätsspital Basel hat eine Substanz identifiziert, welche die Verbreitung von bösartigen Krebszellen hemmt und gleichzeitig die Bildung von Metastasen verhindern kann.

Vorläufer von Metastasen: Zirkulierende Tumorzellverbände

Zirkulierende Tumorzellen (CTCs) sind Krebszellen, die einen Primärtumor verlassen, in die Blutbahn gelangen und dann in anderen Körperregionen Fernmetastasen bilden. Diese sogenannten CTCs können als Einzelzellen oder Zellverbände im Blut eines Patienten unterwegs sein. Insbesondere die Tumorzellverbände (CTC-Cluster) gelten als Vorläufer von Metastasen. Das Basler Forschungsteam hat festgestellt, dass im Zuge der Cluster-Bildung eine chemische Veränderung auf Zellebene stattfindet, wodurch Gene an- und ausgeschaltet werden. Diese sogenannten epigenetischen Veränderungen ermöglichen es den CTC-Clustern, einige Eigenschaften von embryonalen Stammzellen anzunehmen, etwa die Fähigkeit unkontrolliert zu wachsen und verschiedene Gewebetypen hervorzubringen. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben auch aufgezeigt, dass diese epigenetischen Veränderungen vollständig umkehrbar sind, wenn es gelingt, die Zellverbände wieder in ihre Einzelzellen aufzutrennen.

Auf der Suche nach einem Wirkstoff, der die Metastasenbildung unterdrückt, testete das Forschungsteam 2486 von der US-Arzneimittelbehörde FDA zugelassene Substanzen, die für unterschiedliche Indikationen eingesetzt werden. Dabei fanden die Forschenden unerwartet Hemmstoffe, die eine Auflösung der patienteneigenen CTC-Cluster bewirken. Diese medikamentöse Auftrennung in Einzelzellen führt dazu, dass die epigenetischen Veränderungen rückgängig gemacht werden und die Bildung von neuen Metastasen verhindert wird.

Verhindern von Metastasen versus Abtöten von Tumorzellen

«Wir wollten nicht dem Standardansatz folgen und Wirkstoffe suchen, die Krebszellen abtöten. Vielmehr ging es uns darum, Medikamente zu identifizieren, mit denen die Zellcluster unwirksam gemacht werden können», so Nicola Aceto, Inhaber eines ERC Starting Grants und einer SNF-Professur.

Beim Kampf gegen Krebs bleiben Metastasen die grösste Gefahr. Diese neuen Erkenntnisse über die Mechanismen der Metastasenbildung sind das Ergebnis einer gross angelegten Studie und interdisziplinären Zusammenarbeit unter anderem mit dem Tumorzentrum des Universitätsspitals

Basel. «Unser ehrgeiziger Ansatz wäre ohne die Kooperation mit hervorragenden Klinikern, Molekularbiologen, Bioinformatikern und ohne die Unterstützung modernster Technologieplattformen nicht möglich gewesen», sagt Aceto und fügt hinzu: «Unsere Methodik ist direkt an der Schnittstelle zwischen diesen verschiedenen Disziplinen positioniert. Wir arbeiten bereits am nächsten Schritt, der Durchführung einer klinischen Studie mit Brustkrebspatientinnen».

Originalbeitrag

Sofia Gkountela, Francesc Castro-Giner, Barbara Maria Szczerba, Marcus Vetter, Julia Landin, Ramona Scherrer, Ilona Krol, Manuel C. Scheidmann, Christian Beisel, Christian U. Stirnimann, Christian Kurzeder, Viola Heinzelmann-Schwarz, Christoph Rochlitz, Walter Paul Weber, Nicola Aceto. [Circulating Tumor Cell Clustering Shapes DNA Methylation to Enable Metastasis Seeding](#). Cell (2019), doi: 10.1016/j.cell.2018.11.046