

Ein Wachstumsfaktor für Blutgefäße als Schutzfaktor für metastasierende Tumorzellen

Bei Krebspatienten mit soliden Tumoren sind Metastasen, die Absiedlungen des Primärtumors, die häufigste Todesursache. Dies gilt insbesondere beim malignen Melanom, dem schwarzen Hautkrebs. Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) haben Tumorproben von Patienten untersucht und einen möglichen neuen Angriffspunkt für die Therapie entdeckt - zumindest bei einer speziellen Gruppe von Melanompatienten, deren Tumorzellen den Wachstumsfaktor Angiopoietin-2 bilden. Die Produktion des Wachstumsfaktors in Krebszellen war insbesondere in denjenigen Melanomen nachweisbar, die Metastasen bildeten. Bei weiteren Untersuchungen zeigten die Forscher an Mäusen: Tumorzellen, die Angiopoietin-2 produzieren, sind gegen Zellstress geschützt und haben daher einen Vorteil bei der Metastasierung.

Melanome zählen zu den Tumoren, die bereits in einem besonders frühen Stadium Metastasen bilden. Zudem sind Metastasen die häufigste Todesursache beim schwarzen Hautkrebs. Die gefürchteten Absiedlungen zu verhindern, ist daher ein wichtiges Ziel für die Krebstherapie der Zukunft. Wissenschaftler um Professor Dr. Hellmut Augustin und Professor Dr. Moritz Felcht, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und DKFZ, haben nun das Protein Angiopoietin-2 (Angpt2) als neuen möglichen Angriffspunkt entdeckt, über den sich die Entstehung von Metastasen verhindern lassen könnte. Angpt2 war den Wissenschaftlern bislang als ein Faktor bekannt, der die Bildung von (Tumor)-Blutgefäßen steuert.

Bereits 2009 haben die Forscher aus Augustins Team Angpt2 als Biomarker ausgemacht, um Prognosen über das Fortschreiten von Melanomen zu treffen. Angpt2 ist insbesondere im Blut derjenigen Melanompatienten erhöht, deren Tumoren metastasiert haben. Bislang galt Angpt2 als ein Faktor, der von Endothelzellen produziert wird, also von den Zellen, die das Innere der Blutgefäße auskleiden. Es gab zwar vereinzelte Berichte, dass auch Tumorzellen Angpt2 produzieren. Wie häufig dies jedoch vorkommt und welche Konsequenzen dies hat, wurde bislang nicht untersucht.

In der aktuellen Studie sind die Wissenschaftler nun der Frage nachgegangen, welche Rolle von Tumorzellen produziertes Angpt2 spielt. Untersuchungen an Tumorproben von Patienten ergaben, dass die Produktion von Angpt2 in Krebszellen insbesondere in denjenigen Melanomen nachweisbar ist, die Metastasen bilden. Auf diese Beobachtung aufbauende Untersuchungen an Mäusen zeigten, dass Angpt2 in diesen Tumoren nicht die Neubildung von Gefäßen anregt. „Wenn wir bei Mäusen Angpt2 in den Tumorzellen ausschalten, beobachten wir keine Veränderung in den Blutgefäßen, sondern sehen vielmehr, dass mehr Krebszellen absterben“, sagt Erstautor Ashik Ahmed Abdul Pari. „Gleichzeitig finden wir in diesen Tieren weniger Metastasen.“ Die Ursache hierfür erkannten die Wissenschaftler in weiterführenden Experimenten: Ohne Angpt2 zeigten die Tumorzellen eine erhöhte Empfindlichkeit auf Zellstress und starben.

„Unsere Beobachtungen haben wir zunächst erst einmal bei Mäusen gemacht, aber es erscheint plausibel, dass die Situation bei Melanompatienten vergleichbar ist. Weitere Untersuchungen müssen dies aber noch belegen“, so Studienleiter Moritz Felcht. „Damit haben wir möglicherweise

einen neuen therapeutischen Angriffspunkt ausgemacht, um diejenige Gruppe von Patienten zu behandeln, bei der von den Tumorzellen produziertes Angpt2 deutlich erhöht ist.“

Publikation

Tumor cell-derived Angiopoietin-2 promotes metastasis in melanoma.

Abdul Pari AA, Singhal M, Hübers C, Mogler C, Schieb B, Gampp A, Gengenbacher N, Reynolds LE, Terhardt D, Géraud C, Utikal J, Thomas M, Goerdts S, Hodiwalla-Dilke KM, Augustin HG, Felcht M.

Cancer Res. 2020 Apr 17.

pii: canres.2660.2019.

doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2660. [Epub ahead of print]