

## Krebszellen fördern je nach Beschaffenheit Metastasen und Therapieresistenz

**Eine Zelltransformation namens EMT befähigt Krebszellen, sich vom Tumor zu lösen und andernorts Metastasen zu bilden. Dieser Umwandlungsprozess läuft aber nicht immer vollständig ab. Forschende der Universität Basel konnten nun zeigen, dass Tumorzellen unterschiedlich zu Bildung von Metastasen und zur Entstehung von Therapieresistenz beitragen - je nachdem, ob sie die Transformation komplett oder nur teilweise durchlaufen haben.**

Die meisten Krebspatienten sterben nicht an den primären Tumoren, sondern an Metastasen, die lebenswichtige Organe zerstören. Metastasen entstehen, wenn sich Krebszellen vom ursprünglichen Tumor lösen und in gesundes Gewebe einwandern.

Eine entscheidende Rolle spielt dabei ein mehrstufiger Prozess, der epithelial-mesenchymale Transition (EMT) genannt wird. Dabei gewinnen Tumorzellen die Fähigkeit, sich aus ihrem Zellverband zu lösen und im ganzen Körper zu verteilen.

Zwar kann eine Chemotherapie in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie das Krebswachstum kurzfristig sehr gut hemmen. Langfristig aber entwickeln Krebszellen Resistenzen gegen diese Behandlung, und die Tumore und Metastasen wachsen umso aggressiver. Forschende vermuten, dass eine EMT dafür verantwortlich ist, dass Krebszellen der Therapie entgehen und weiter metastasieren können.

### **Verlauf einer EMT macht den Unterschied**

Nicht alle Krebszellen durchlaufen das EMT-Programm vollständig, weshalb sie schliesslich über verschiedene Merkmale und Eigenschaften verfügen. Die Forschungsgruppe von Prof. Dr. Gerhard Christofori am Departement Biomedizin der Universität Basel hat nun untersucht, wie Zellen abhängig vom Verlauf einer EMT den Fortgang einer Krebserkrankung beeinflussen.

In Mausmodellen für Brustkrebs konnten die Forschenden durch genetische Veränderungen die Krebszellen sichtbar machen, die nur eine partielle oder aber eine vollständige EMT mitgemacht haben. So gelang es zu zeigen, dass Zellen in verschiedenen Stadien einer EMT unterschiedlich zur Metastasenbildung und zur Chemoresistenz beitragen.

### **Metastasenbildung erfordert partielle EMT**

Brustkrebszellen, die eine EMT nur teilweise durchlaufen haben, können zwischen frühen Stadien der EMT und dem Ausgangspunkt, dem epithelialen Zustand, wechseln. Im Gegensatz dazu können Zellen nach einer vollständigen EMT nur selten in den Ausgangszustand zurückkehren; sie sind weniger anpassungsfähig.

Das Forschungsteam konnte zeigen, dass Brustkrebszellen, die nur einzelne Stadien einer EMT absolviert haben, bei Mäusen entscheidend zur Bildung von Lungenmetastasen beitragen. Als die Forschenden diese Zellen beseitigten, hemmte das die Entstehung von Metastasen.

Die partiellen EMT-Brustkrebszellen scheinen als Pionierzellen die anderen Brustkrebszellen in einer kollektiven Zellwanderung anzuführen. Im Gegensatz dazu wurden Brustkrebszellen, die eine vollständige EMT durchlaufen hatten, kaum in Metastasen gefunden, und ihre Beseitigung hatte keinen merklichen Einfluss auf die Metastasenbildung.

### **Beide EMT-Typen fördern Therapieresistenz**

Unabhängig davon, ob die Transformation komplett oder nur teilweise vollzogen wurde, tragen beide Typen von Brustkrebszellen zur Entwicklung von Therapieresistenz bei. Die Ergebnisse zeigen, dass verschiedene Stadien einer EMT und die dadurch gewonnene Zellplastizität von Krebszellen wichtige Rollen in der Bildung von Metastasen und in der Therapieresistenz innehaben.

Diese Experimente unterstreichen das grosse Potenzial, das in der Hemmung von EMT liegt, um neuartige therapeutische Ansätze gegen die Bildung von Krebsmetastasen und gegen Therapieresistenz entwickeln zu können.

### **Originalpublikation**

Fabiana Lüönd, Nami Sugiyama, Ruben Bill, Laura Bornes, Carolina Hager, Fengyuan Tang, Natascha Santacroce, Christian Beisel, Robert Ivanek, Thomas Bürglin, Stefanie Tiede, Jacco van Rheenen, and Gerhard Christofori

[Distinct Contributions of Partial and Full EMT to Breast Cancer Malignancy](#)

Developmental Cell (2021), doi: 10.1016/j.devcel.2021.11.006