

Sauerstoffmangel im Tumor begünstigt die Bildung von Metastasen

Metastasen entstehen aus Krebszellen, die sich vom Primärtumor ablösen. Eine Forschungsgruppe der Universität Basel hat nun den Mangel an Sauerstoff als Auslöser für diesen Vorgang identifiziert. Die Resultate decken einen wichtigen Zusammenhang zwischen der Sauerstoffversorgung von Tumoren und der Metastasenbildung auf. Dadurch eröffnen sich möglicherweise neue Behandlungsstrategien für Krebs.

Wenn ein Tumor Metastasen bildet, verschlechtern sich die Chancen auf eine Heilung signifikant. Die bisherige Forschung zeigt, dass Metastasen aus Grüppchen von Krebszellen entstehen, die sich vom Primärtumor ablösen und über die Blutbahn in neues Gewebe einwandern. Bisher war jedoch nur wenig darüber bekannt, warum diese sogenannten Cluster von zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) überhaupt den Tumor verlassen.

Zu wenig Sauerstoff führt zu mehr Metastasen

Die Forschungsgruppe um Prof. Nicola Aceto vom Departement Biomedizin der Universität Basel hat nun nachgewiesen, dass ein Mangel an Sauerstoff für die Ablösung von CTC-Clustern aus dem Tumor verantwortlich ist. Dies ist ein wichtiger Ansatzpunkt für die Entwicklung von neuen Krebstherapien.

Die Grundlage für die Experimente bildete ein Mausmodell für Brustkrebs: Die Forschenden analysierten die Sauerstoffversorgung innerhalb dieser menschlichem Krebsgewebe entsprechenden Tumore, die Ablösung von CTCs sowie deren molekular- und zellbiologischen Eigenschaften.

Es stellte sich heraus, dass verschiedene Bereiche eines Tumors unterschiedlich gut mit Sauerstoff versorgt sind: Krebszellen mit Sauerstoffmangel fanden sich überall dort, wo der Tumor vergleichsweise wenig Blutgefässen aufwies – im Inneren sowie in klar abgegrenzten äusseren Arealen. Als nächstes untersuchte das Forscherteam die CTC-Cluster, die sich von diesen Tumoren abgelöst hatten, und stellte dabei fest, dass diese ebenfalls unter Sauerstoffmangel litten. Daraus lässt sich schliessen, dass Zellen den Tumor verlassen, wenn sie nicht genügend Sauerstoff erhalten. «Es ist etwa so, als würden sich zu viele Menschen in einem engen Raum drängen. Dann suchen einige nach frischer Luft und gehen nach draussen», sagt Aceto.

Weitere Versuche zeigten, dass diese CTC-Cluster mit Sauerstoffmangel besonders gefährlich sind: Im Vergleich zu Verbänden mit normalem Sauerstoffgehalt bildeten sie schneller Metastasen und verkürzten die Überlebenszeit der Mäuse. «Die Unterversorgung eines Tumors mit Sauerstoff führt also zur Ablösung dieser CTC-Cluster, die ein besonders grosses Potenzial für die Entwicklung von Metastasen haben», so Aceto.

Förderung der Gefässbildung als Therapieansatz

Diese Erkenntnis führte dazu, dass die Forschenden den Effekt einer sogenannten proangiogenetischen Behandlung genauer unter die Lupe nahmen: Hierfür stimulierten sie die Ausbildung von Blutgefässen und kurbelten so die Sauerstoffversorgung der Tumorzellen an. Wie erwartet reduzierte sich dadurch die Zahl der abgelösten CTC-Cluster, die Mäuse bildeten weniger

Metastasen aus und überlebten länger – allerdings vergrößerte sich dabei gleichzeitig auch der Primärtumor deutlich.

«Dies ist ein provokantes Ergebnis», sagt Aceto. «Wenn wir dem Tumor genug Sauerstoff geben, so haben die Krebszellen keinen Grund, den Tumor zu verlassen und Metastasen zu bilden. Andererseits beschleunigt dies aber auch das Wachstum des Primärtumors.»

Die nächste Herausforderung sei deshalb, diese Erkenntnisse in das klinische Umfeld zu übertragen, wo sich die Eigenschaften der Tumore von Patientin zu Patientin unterscheiden: «Wir spekulieren aber darauf, dass Substanzen, die die Sauerstoffzufuhr in den Tumor verbessern, die Entstehung von Metastasen bei Brustkrebs bremsen können, allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen.»

Originalbeitrag

Cinzia Donato, Leo Kunz, Francesc Castro-Giner, Aino Paasinen-Sohns, Karin Strittmatter, Barbara Maria Szczerba, Ramona Scherrer, Nunzia Di Maggio, Wolf Heusermann, Oliver Biehlmaier, Christian Beisel, Marcus Vetter, Christoph Rochlitz, Walter Paul Weber, Andrea Banfi, Timm Schroeder & Nicola Aceto

[Hypoxia Triggers the Intravasation of Clustered Circulating Tumor Cells](#)

Cell Reports (2020), doi: 10.1016/j.celrep.2020.108105