

Wie sich die Ausbreitung von Tumorzellen über die Lymphgefäße verhindern lässt

Welche Rolle spielen die Lymphbahnen bei der [Metastasierung](#) von Krebszellen? Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum und der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg entwickelten eine Methode, um diese Frage an Mäusen untersuchen zu können. Das Ziel der Arbeit war, neue Möglichkeiten zu identifizieren, um die gefährliche Absiedlung und Ausbreitung von Tumorzellen zu blockieren. Die Forscher entdeckten, dass ein [Antikörper](#) gegen einen Botenstoff des Gefäßsystems die Lymphbahnen im [Tumor](#) absterben lässt, die [Metastasierung](#) unterdrückt und so das Überleben der Mäuse verlängert. Damit haben sie einen neuen Ansatz aufgezeigt, wie zukünftig die Ausbreitung von Krebszellen ausgebremst werden könnte.

Genau wie gesundes Gewebe werden auch Tumoren von zwei unterschiedlichen Gefäßsystemen versorgt. Neben Blutgefäßen, die Sauerstoff und Nährstoffe liefern, sind die Lymphgefäße dafür verantwortlich, Zellen des Immunsystems und Gewebsflüssigkeit zu transportieren. Die Fähigkeit von Krebszellen, über beide Bahnen im Körper zu streuen und Tochtergeschwülste, sogenannte [Metastasen](#), zu bilden, ist seit langem bekannt. In dieser Arbeit wurde erstmalig an Mäusen untersucht, welchen Stellenwert die Route über Lymphgefäße hat und welche biologischen Mechanismen dabei eine Rolle spielen.

Bislang war es schwierig, die komplizierte Architektur eines Tumors sowie seiner Ausbreitung in einem lebenden Organismus zu untersuchen. Dem Heidelberger und Mannheimer Forscherteam um Hellmut Augustin gelang nun die Entwicklung eines geeigneten Modellsystems, wie Nicolas Gengenbacher, Erstautor der aktuellen Veröffentlichung, berichtet: „Der Schlüssel dazu war eine direkte [Transplantation](#) von Tumorgewebe einer Maus auf eine andere, ohne vorherige Zellkultur. In diesem [Modell](#) blieb die natürliche Gewebsstruktur erhalten, und die Krebstumoren konnten funktionsfähige Lymphgefäße ausbilden, die Anschluss an das Lymphsystem erhielten - Voraussetzung für eine lymphogene Metastasierung.“

An diesen Tieren konnten die Forscher bestätigen, dass Krebszellen häufig über die Lymphgefäße zunächst in nahe [Lymphknoten](#) wandern und von dort aus weiter in lebenswichtige Organe metastasieren. Die operative Entfernung des Primärtumors ermöglichte den Forschern, eine Krankheitssituation zu simulieren, die der eines Krebspatienten nach der Operation entsprach: Tochtergeschwülste und nicht der [Primärtumor](#) wurden entscheidend für das Überleben.

Bei ihrer Suche nach Wegen, die Entstehung von [Metastasen](#) zu verhindern, nahm das Forscherteam die Zellen ins Visier, die die Lymphgefäße von innen auskleiden, die sogenannten Lymph-Endothelzellen. Endothelzellen steuern viele wichtige Eigenschaften der Blut- sowie der Lymphgefäße und produzieren dazu zahlreiche Botenstoffe und [Wachstumsfaktoren](#). Die Forscher fanden heraus, dass der Botenstoff Angiopoietin 2 das Überleben von Lymph-Endothelzellen in Tumoren sichert. Ein [Antikörper](#), der Angiopoietin-2 blockiert, ließ die Lymphgefäße im [Tumor](#) selektiv absterben. Damit waren die Transportwege für sich ablösende Krebszellen unterbrochen und eine Ausbreitung in nahegelegene [Lymphknoten](#) verhindert. In der Folge bildeten sich weniger Tochtergeschwülste in weiter entfernten Organen und die Mäuse überlebten signifikant länger.

Oft bleiben nach einer Krebsoperation noch bösartige Zellen im Körper, die Ausgangspunkt für einen Rückfall sein können. „Überraschenderweise konnten wir bei den Mäusen die Ausbreitung der Tumoren selbst dann effektiv verhindern, wenn wir Angiopoietin-2 erst kurz vor der Tumoroperation blockierten“, sagt Studienleiter Hellmut Augustin. „Noch allerdings haben wir nur in Versuchstieren zeigen können, dass die Angiopoietin-2-Blockade in diesem Behandlungsfenster eine therapeutische Wirkung hat. Ob dieser Ansatz auch beim Menschen gegen die Ausbreitung von Tumoren hilft, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.“

Nicolas Gengenbacher, Mahak Singhal, Carolin Mogler, Ling Hai, Laura Milde, Ashik Ahmed Abdul Pari, Eva Besemfelder, Claudine Fricke, Daniel Baumann, Stephanie Gehrs, Jochen Utikal, Moritz Felcht, Junhao Hu, Matthias Schlesner, Rienk Offringa, Sudhakar R. Chintharlapalli, Hellmut G. Augustin: Timed Ang2-[targeted therapy](#) 1 identifies the Angiopoietin-Tie pathway as key regulator of fatal lymphogenous metastasis.
Cancer Discovery 2020, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0122