

Zell-Umgebung beeinflusst Art des Lebertumors

Aktuell in Nature veröffentlicht

Das Leberzellkarzinom stellt weltweit die zweithäufigste Krebstodesursache dar. Zwei unterschiedliche Formen decken das Gros der Erkrankungen ab: Rund 10 bis 20 Prozent der Betroffenen entwickeln innerhalb der Leber ein Gallengangskarzinom (Cholangiozelluläres Karzinom, ICC), der weitaus größere Anteil der Leberkrebserkrankungen entfällt auf das Leberzellkarzinom (HCC, Hepatozelluläres Karzinom). Auffällig war, dass in den letzten Jahren vor allem die Zahl der Patienten mit dem aggressiveren Gallengangskarzinom zunahm, obwohl keine unterschiedlichen Risikofaktoren auszumachen waren. Ein Forscherteam um Prof. Lars Zender vom Universitätsklinikum Tübingen und Deutschen Krebskonsortium (DKTK) konnte nun zeigen, dass das zelluläre Umfeld mit seinen absterbenden Leberzellen richtungsweisend dafür ist, welchen Weg die Tumorzellen einschlagen. Die Ergebnisse werden am 12. September 2018 im renommierten Fachmagazin Nature veröffentlicht.

Während bei vielen anderen Krebserkrankungen die Fortschritte bei der Früherkennung und Behandlung zu einer Senkung der Sterblichkeit geführt haben, ist bei Patienten, die an einem Krebs innerhalb der Leber erkrankt sind weiter eine dramatische Zunahme der Sterblichkeit zu verzeichnen. Besonders die in westlichen Ländern zunehmend verbreitete Fettleber führt inzwischen bei vielen Patienten zu chronisch vorgeschädigten Lebern, die ein Risikofaktor für Leberkrebs sind. Auffallend war, dass bei gleicher Vorbelastung und Risikofaktoren zum einen das Leberzellkarzinom und zum anderen das Gallengangskarzinom auftraten.

Beide Krebserkrankungen sind unterschiedlich und werden auch unterschiedlich behandelt.

Als entscheidend für die Entwicklung der jeweiligen Krebsart erwies sich die Umgebung der Krebszellen, insbesondere die spezielle Form von Zelltod, die in der direkten Umgebung der Zellen auftrat. Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass Vorstufen von Krebszellen, in deren Umgebung Zellen durch Apoptose - den klassischen Zelltod - zugrunde gingen, sich zu einem Leberzellkarzinom entwickelten. Angehende Krebszellen, in deren Umgebung Zellen durch Nekroptose absterben, führten zu einem Gallengangskarzinom. Bei der Nekroptose löst sich die Zellhülle auf und der Zellinhalt verursacht Entzündungen in der Umgebung der Krebszelle, während sich beim klassischen programmierten Zelltod kleine Vesikel bilden, die vom Immunsystem beseitigt werden.

Die Ergebnisse konnten sowohl im Mausmodell als auch an humanen Gewebeproben verifiziert werden. Krebsforscher Xin Wei Wang vom amerikanischen Laboratory of Human Carcinogenesis (Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda), steuerte dazu wichtige humane Analysedaten bei und Oliver Bischof, einer der weltweit führenden Epigenetiker vom Pariser Institut Pasteur (Laboratory of Nuclear Organization and Oncogenesis), konnte aufzeigen, wie die Mikroumgebung auf die Krebszelle einwirkt.

Was bedeuten die Erkenntnisse für die klinische Praxis? „Künftige Forschungsarbeiten müssen untersuchen, ob die direkte Zellumgebung nicht nur die Art der Tumorentstehung beeinflusst, sondern auch die Therapie“, so Prof. Lars Zender. Unter der Behandlung von HCC mit einer

Chemoembolisation wurde bereits beobachtet, dass sich der ursprüngliche Leberkrebs zum Teil in ein Gallengangskarzinom umwandeln kann. Dieses könnte eine Ursache sein, warum der Krebs nicht mehr auf die ursprüngliche Therapie anspricht. „Möglicherweise sind wir hier einem Therapieresistenzmechanismus von Leberkrebs auf der Spur“, so der renommierte Onkologe und „wir versprechen uns für die Zukunft von den Erkenntnissen mögliche Hinweise für die Therapie“.

Titel der Originalpublikation

Necroptosis microenvironment determines lineage commitment in liver cancer

DOI: 10.1038/s41586-018-0519-y (<http://dx.doi.org/>)

Marco Seehawer 1,2, Florian Heinzmann 1,2, Luana D'Artista 1,2, Jule Harbig 1,2, Pierre-François Roux 3,12,13, Lisa Hoenicke 1,2, Hien Dang 4, Sabrina Klotz 1,2, Lucas Robinson 3,12,13, Grégory Doré 3,12,13, Nir Rozenblum 3, Tae-Won Kang 1,2, Rishabh Chawla 1,2, Thorsten Buch 6, Mihael Vucur 7, Mareike Roth 5, Johannes Zuber 5, Tom Luedde 7, Bence Sipos 8, Thomas Longerich 9, Mathias Heikenwälder 10, Xin Wei Wang 4, Oliver Bischof 3,12,13 and Lars Zender 1,2,11*

1 Department of Internal Medicine VIII, University Hospital Tuebingen, 72076 Tuebingen, Germany

2 Department of Physiology I, Institute of Physiology, Eberhard Karls University Tuebingen, 72076 Tuebingen, Germany

3 Institut Pasteur, Laboratory of Nuclear Organization and Oncogenesis, Department of Cell Biology and Infection, 75724 Paris, France

4 Laboratory of Human Carcinogenesis, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD 20892, USA

5 Research Institute of Molecular Pathology (IMP), Vienna Biocenter (VBC), 1030 Vienna, Austria

6 Institute of Laboratory Animal Science University of Zurich, University of Zurich, 8952 Schlieren, Switzerland

7 RWTH University Hospital Aachen, Department of Gastroenterology, Digestive Diseases and Intensive Care Medicine (Department of Medicine III), Aachen, Germany

8 Institute of Pathology, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

9 Institute of Pathology, University Hospital RWTH Aachen, 52074 Aachen, Germany

10 Division of Chronic Inflammation and Cancer, German Cancer Research Center (DKFZ), 69120 Heidelberg, Germany

11 Translational Gastrointestinal Oncology Group, German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK), German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg 69120, Germany

12 INSERM, U993, 75015 Paris, France

13 Equipe Labellisée Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 94803 Villejuif, France

Zur Person

Lars Zender, geboren 1975 in Hannover, war nach Medizinstudium in Hannover und Tätigkeit als Assistenzarzt in der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie Postdoktorand und Clinical Fellow am Cold Spring Harbor Laboratory in New York. Danach leitete er eine Arbeitsgruppe am Helmholtzzentrum für Infektionsforschung in Braunschweig und an der Medizinischen Hochschule Hannover und wurde 2009 auf eine Juniorprofessur für Gastrointestinale Onkologie in Hannover berufen.

2012 übernahm er eine W3-Professur in Tübingen und leitete als Oberarzt und Sektionsleiter den klinischen Bereich Gastrointestinale Onkologie an der Medizinischen Klinik I (Gastroenterologie, Hepatologie, Infektionskrankheiten).

Seit 1.10.2016 leitet er als Ärztlicher Direktor die neu gegründete Abteilung für Innere Medizin VIII

(Klinische Tumorbiologie) an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, welche auf die Behandlung von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen spezialisiert ist. Neben seiner klinischen Tätigkeit forscht Zender mit seinem Team an neuen Therapieverfahren zur Behandlung aggressiver und therapieresistenter Tumore.

Zender wurde im März 2013 mit dem Deutschen Krebspreis der Deutschen Krebsgesellschaft ausgezeichnet. 2014 erhielt er den mit 2,5 Millionen Euro dotierten Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Damit zählt der Tübinger Onkologe zur deutschen Forschungs-Elite.