



Wenn Tumorzellen wandern

Wie Metastasen im Gehirn entstehen

von Anja Störiko

Viele Krebsarten können heutzutage erfolgreich behandelt werden. Doch häufig entstehen tödliche Hirnmetastasen. Wie es Tumorzellen gelingt, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und im gut geschützten Organ Hirn zu überleben und sich weiter zu teilen, verfolgt die Arbeitsgruppe von Lisa Sevenich im Georg-Speyer-Haus, dem Institut für Tumorbiologie und Experimentelle Therapie.

Wie Tumorzellen ins Hirn wandern, beobachtet das Frankfurter Krebsforschungsteam per Video in präparierten Gewebekulturen aus dem Maushirn: Immer länger streckt sich da eine Zelle aus dem Hirngewebe dem Blutgefäß entgegen, kuschelt sich förmlich an die im Blutstrom angeschwemmte Krebszelle und ermöglicht ihr schließlich den Zugang ins Hirngewebe – durch die normalerweise kaum überwindbare Blut-Hirn-Schranke. Krebszellen, so zeigt das Video, manipulieren offenbar Hirnzellen über die Blut-Hirn-Schranke hinweg zu ihren Gunsten.

Beobachtungen wie diese erlauben weitreichende Erkenntnisse über die Entstehung von streuenden Tumoren. »Uns interessiert diese faszinierende Wechselwirkung von Tumor- und Hirnzellen«, erklärt Lisa Sevenich. Ihre Arbeitsgruppe hat sich eines schwierigen Themas angenommen, den Metastasen.

Zwar gelingt es heute oft, Tumoren an ihrem Entstehungsort durch Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie zu bekämpfen. Doch häufig haben sich bereits zuvor Zellen aus dem ursprünglichen (primären) Tumor abgelöst und sind zu anderen Organen vorgedrungen. Metastasen, also Tochtergeschwülste in anderen Organen als der primären Tumorquelle, sind daher mittlerweile die häufigste Todesursache bei Krebspatienten. »Früher starben die Patienten am Primärtumor oder unerkannten Metastasen, heute überleben sie dank früherer Diagnostik und besserer Behandlung –, aber sterben allzu häufig an sekundären Hirntumoren«, so Sevenich. Bisher können Hirntumore nur schwer behandelt werden, weil Eingriffe im Gehirn riskant sind, aber auch weil die zellulären und

molekularen Grundlagen der Entstehung von Hirnmetastasen wenig erforscht sind.

Hirnmetastasen sind häufig, aber kaum erforscht

Insbesondere bei Brust-, Haut- und Lungenkrebs entstehen häufig Metastasen im Gehirn, laut Deutscher Krebsgesellschaft bei 20 bis 45 Prozent der Patientinnen und Patienten. »Wann und warum einzelne Tumorzellen den Primärtumor verlassen, ist bis heute nicht vollständig geklärt«, sagt Sevenich. Auf dem Weg durch den Körper sind die Tumorzellen dem Immunsystem ausgeliefert, das sie überwiegend identifiziert und vernichtet. Weniger als 1 Prozent der Zellen, die über die Blutbahn in den Körper gelangen, überleben die Angriffe des Immunsystems und schaffen es, sich anderswo anzusiedeln. Das Wissen über diese Reise und Ansiedlung von metastasierenden Zellen ist noch am Anfang. Es gibt Zellen, die sich schon sehr früh im Tumorgeschehen ablösen und sich in anderen Organen ansiedeln, dort aber häufig in einem »Schlafzustand« bleiben – bis sie eines Tages »aufwachen« und ihre gefährliche Vermehrung beginnen.

Tumorzellen dringen in das geschützte System Hirn ein

Lisa Sevenich und ihr Team beschäftigen Fragen rund um die Metastasierung: »Wie reagiert ein Organ, in unserem Fall das Hirn, auf ankommende Tumorzellen? Und wie müssen sich die Tumorzellen anpassen, um dort zu überleben?« Denn das Hirn ist ein ganz spezielles und gut geschütztes Organ, dessen Blutgefäße kaum durchlässig sind und das auf diese Weise vom restlichen Körper abgeschirmt ist. Diese Blut-

Sehr ästhetisch, sehr gefährlich: In einer Hirnmetastase sind die Tumorzellen dicht gedrängt (Zellkerne: türkis). Die Abwehrzellen des Gehirns, die Mikroglia (grün und rot), können den Tumor nicht effektiv bekämpfen.

Immunsystem vs. Tumorzellen

Tarnung, Versteckspiele und Missverständnisse



Zeichnung: Lisa Sevenich

Das Gehirn unterdrückt normalerweise Immunreaktionen, um besonders die empfindlichen Neuronen (N) vor Entzündungen zu schützen. Das nutzen Tumorzellen aus, die das Gehirn besiedeln (BM). Mikroglia (MG), die Immunzellen des Gehirns, erkennen zwar diese Eindringlinge; doch sind Mikroglia nicht sehr spezialisiert und können daher die sehr wandelbaren Tumorzellen nicht effizient bekämpfen. Sie benötigen die Hilfe von T-Zellen, die gelernt haben, gezielt Tumorzellen anzugreifen. Allerdings nutzen Tumorzellen gerne eine Art Tarnkappe, um Neuronen zu ähneln. So können sie sich vor dem Immunsystem verstecken und Nährstoffe nutzen, die eigentlich die Neuronen versorgen. Zudem ermöglichen die Tumorzellen anderen Immunzellen, in den Tumor einzuwandern und dort die T-Zellen daran zu hindern, den Tumor anzugreifen. Zwischen den T-Zellen und Mikroglia kommt es durch die Täuschung der Tumorzellen zu Missverständnissen – sie starten vermeintliche Wundheilungsprozesse, doch davon profitieren die als Neuronen getarnten Tumorzellen: Sie vermehren sich.

Hirn-Schranke begrenzt und reguliert sowohl den Austausch von Botenstoffen als auch das Eindringen von Zellen. Das Hirn ist damit auch abgeschirmt vom Immunsystem des Körpers. Es besitzt eigene Immunzellen, die es sehr effizient vor lebensgefährlichen Entzündungen schützen.

Doch Tumorzellen schaffen es, die Blut-Hirn-Schranke zu durchbrechen – ja, die Hirnzellen dabei sogar über diese Barriere hinweg zu manipulieren, wie die oben beschriebene Szene zeigt. Denn die Tumorzellen bringen bestimmte Protein-abbauende Enzyme und spezielle Tumorfaktoren mit, die das eigentlich geschlossene System Hirn mechanisch durchlässig machen und mithilfe von Botenstoffen umprogrammieren. Zwar können Immunzellen aus dem Blut den eindringenden Tumorzellen folgen. Doch sorgen die Tumorzellen dafür, dass diese Immunzellen im Gehirn inaktiv bleiben. »Wir haben herausgefunden, dass Tumorzellen die Abwehr des Körpers regelrecht blockieren und sogar zu ihren Gunsten verwenden«, so Sevenich. Die Tumorzellen schalten die Verteidigungsmechanismen im Hirn ab und programmieren die Immunzellen aktiv für ihre eigene Vermehrung um.

Wie ein spannender Film

Zunächst versuchte das Team um Sevenich, diese den Tumor unterstützenden Zellen des Immunsystems zu blockieren. Doch es stellte sich als sehr schwierig heraus, die Wechselwirkung zwischen Tumor- und Körperzellen zu unterbrechen. »Dabei fanden wir alles, was man für ein spannendes Drehbuch braucht: Tarnung, Versteckspiele, Missverständnisse!«, so die Forscherin. Denn Tumorzellen können sich beispielsweise als Neuronen tarnen und so die Abwehrzellen verwirren (siehe Kasten). Kürzlich gelang es dem Team um Sevenich, mithilfe von Strahlentherapie mehr tumoraktive Immunzellen (T-Zellen) in den Tumor zu locken. Gleichzeitig blockierten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ein unterdrückendes Tumorzell-Signal, um damit die T-Zellen dazu zu bewegen, den Tumor wieder anzugreifen. Aber leider funktioniert dies nur für eine begrenzte Zeit, sodass bislang am Ende der Tumor gewinnt. »Es war frustrierend zu sehen, dass bestimmte Blockaden kurzfristig funktionieren –, aber nach wenigen Tagen oder Wochen wieder die Tumorzellen die Regie übernehmen, eher effizienter als zuvor.« Ziel müsse es daher sein, die ganze Wirkungskette zu verstehen und erst dann gezielt einzugreifen.

Das ist allerdings nicht ganz einfach: Die Arbeitsgruppe forscht vor allem an Mausmodellen, kombiniert mit Zellkulturen (die allerdings immer nur die Untersuchung von Einzelaspekten

ZUR PERSON



Lisa Sevenich, 41, studierte Biologie mit Schwerpunkt Immunologie. Nach ihrer Doktorarbeit in Freiburg entdeckte sie während ihrer Postdoc-Tätigkeit in New York ihre Faszination für Hirnmetastasen. Besonders wichtig ist ihr der Krankheitsbezug ihrer Forschung mit dem Ziel, eines Tages zur Heilung beitragen zu können. 2019 wurde sie für ihre Arbeiten mit dem Preis für Metastasierungs-forschung der Beug-Stiftung ausgezeichnet. Ihre Arbeiten werden im Rahmen des Max-Eder-Nachwuchsgruppenprogramms der Deutschen Krebshilfe gefördert.

sevenich@gsh.uni-frankfurt.de



Dr. Lisa Sevenich und Doktorand Dominic Menger mit einer Petrischale, in der sich eine dünne Scheibe eines Mausgehirns befindet. Das Gewebe wird zunächst transparent gemacht, bevor die Zellen gefärbt und unter dem Mikroskop analysiert werden.

erlauben). In den Mäusen gelangen die Tumorzellen bei beiden Versuchen in die Blutbahn; einige wenige siedeln sich im Hirn an. Von dort können die Tumorzellen isoliert, in Zellkultur gezüchtet und untersucht werden. Um genügend Tumorzellen zu gewinnen, die es bis ins Gehirn schaffen, wird dieser Zyklus wiederholt, sodass sich die Tumorzellen im Hirn anreichern. So können die Forscherinnen und Forscher Veränderungen im Zell-, Protein- und Wirkmuster ablesen.

»Wir wollen verstehen, wie die Tumorzellen ihre Umgebung so »erziehen«, dass sie ihrem Zweck dient – und irgendwann wollen wir es schaffen, diesen Prozess zu blockieren«, hofft Sevenich. »Menschlich ausgedrückt: Die Immunzellen sind sehr bemüht, aber es kommt immer wieder zu Missverständnissen zwischen den unterschiedlichen Immunzellarten. Sie wollen zwar die Hirnzellen schützen und die Tumorzellen zerstören, verwechseln aber durch Tricks der Tumorzellen diese Aufgaben. Wir wollen sie unterstützen, ihren Job zu machen.« Dazu suchen die Forscherinnen und Forscher weiter nach Strategien, wie Immunzellen in Hirnmetastasen wachgehalten werden können, bis sie wissen, wie sie nur den Tumor und nicht die Neuronen angreifen – und den Tumor schließlich besiegen.

Erkenntnisse für viele Krankheitsbilder

Der Weg zur Heilung von Patientinnen und Patienten ist noch weit. Doch die sportliche und agile Forscherin liebt es, sich den schwierigen Herausforderungen zu stellen. Auf dem Gebiet

der Hirnmetastasen arbeiten nur wenige Arbeitsgruppen, denn zum einen sind Eingriffe im Hirn riskant, zum anderen leben Patienten nach Entdeckung der Hirnmetastasen meist nur noch wenige Monate, sodass die Zeit für eine Behandlung äußerst begrenzt ist.

»Ich glaube, die Reaktion des Körpers auf den Tumor ist nicht sehr spezifisch, sondern gleicht eher einer Stressantwort«, erklärt Sevenich. »Wenn wir die Prozesse verstehen, wer hier wen manipuliert, dann können wir das vermutlich auch auf andere Krankheiten übertragen – denn neurologische Erkrankungen wie Alzheimer lösen ähnliche Antworten in Immunzellen aus.«

Beunruhigend ist, dass sich häufig Tumorzellen früh auf den Weg in neue Gewebe machen – teils vor der Erkennung des ursprünglichen Tumors. Vielfach bleiben sie dort im »Schlafstadium« und beginnen eines Tages, oft erst Jahrzehnte später, sich zu teilen. Die Gründe dafür sind unbekannt. Ein Ziel von Sevenichs Arbeitsgruppe ist es, diese Mechanismen zu verstehen und möglicherweise Wege zu finden, das unschädliche Schlafstadium der Tumorzellen aufrechtzuerhalten.

Viele Erkenntnisse ihrer Forschung findet Sevenich selbst nicht nur spannend, sondern auch beängstigend: »Von unseren noch sehr grundlegenden Erkenntnissen über Hirntumoren zu Therapieansätzen ist der Weg leider sehr weit«, ist ihr bewusst. »Aber die Sorge, dass es einen selbst oder einen Nahestehenden treffen könnte, ist natürlich auch ein Antrieb, das »Ökosystem« der Tumoren zu verstehen.« ●



Die Autorin

Dr. Anja Störiko, 56, ist promovierte Mikrobiologin.

Sie arbeitet als freie Journalistin für Publikumszeitschriften, ist Redakteurin der Fachzeitschrift »BIOspektrum« und hat Bücher zu Gesundheitsthemen verfasst.

Die Erkenntnisse zu den Metastasen weckten in ihr gemischte Gefühle: Erschrecken, aber auch Bewunderung für den Mut, sich der Herausforderung Hirnmetastasen anzunehmen.

anja@stoeriko.de

<http://stoeriko.de>