

Klinisch relevante Modellsysteme zur Metastasierung von Humantumoren

Von Prof. Dr. med. Udo Schumacher

Trotz wachsender molekularbiologischer Erkenntnisse hat sich die insgesamt schlechte Prognose von Patienten mit den häufigsten soliden Tumoren im Erwachsenenalter in den letzten 25 Jahren nur geringfügig verbessert. Das Versagen statistisch meßbare Fortschritte bei der Heilung der Mehrzahl der Krebspatienten zu erzielen, muß zu der Frage führen, warum kein Fortschritt erzielt wurde. Die Antwort ist relativ klar: Die Stagnation der Krebstherapie liegt darin begründet, daß Erkrankungen im Stadium der Metastasierung nur selten erfolgreich therapiert werden können. Die Prozesse der Metastasierung gleichen einer Kaskade, bei der jeder vorhergegangene Schritt erfolgreich abgeschlossen sein muß, bevor der nächste vollendet werden kann. Diese Prozesse umfassen die Proliferation der Tumorzellen am Orte des Primärtumors, Einwachsen von Blutgefäßen, Loslösung vitaler Tumorzellen aus dem Gewebeverband und anschließender Penetration der Tumorblutgefäße. Für eine erfolgreiche Metastasierung müssen die Tumorzellen im Blutstrom überleben, sich an das Endothel im Zielorgan anheften und es durchwandern. Erfolgt dann eine Proliferation der Tumorzellen, resultiert nach einiger Zeit eine klinisch feststellbare Metastase.

Um die Prozesse der Metastasierung zu untersuchen, sind eine Vielzahl von Tiermodellen etabliert worden. Eine klinische Relevanz ist bei vielen dieser Modelle jedoch nicht unbedingt gegeben, da die Tumorzellen zumeist tierischen Ursprungs sind. Deshalb verwendete die Hamburger Arbeitsgruppe humane Tumorzellen, die auf *severe combined immunodeficient* (scid) Mäuse transplantiert wurden. Diese Mäuse sind weder zu einer T- noch B-Zell-vermittelten Immunantwort befähigt, weshalb die transplantierten humanen Zellen in diesen Tieren nicht abgestoßen werden, sondern Tumore bilden, die sogar metastasieren können. Die Etablierung von humanen Tumorzellen auf den scid Mäusen alleine genügt jedoch nicht, um zu behaupten, daß eine klinische Relevanz des Modellsystems gegeben sei. Es muß vielmehr noch zusätzlich gezeigt werden, daß Marker, die in klinischen Studien die Metastasierung anzeigen, dies auch bei den humanen Tumorzellen in dem human/scid Mausmodell tun.

Deshalb wurden zunächst klinische Studien durchgeführt, um einen solchen Marker zu definieren. Bei der Metastasierung spielen Zell zu Zell und Zell zu Matrix Interaktionen eine besondere Rolle (Loslösung der Tumorzellen aus dem Primärtumor, Anheftung der Tumorzellen an das Endothel im Erfolgsorgan der späteren Metastase). Deshalb fokussierte sich unsere Arbeitsgruppe auf Zelloberflächenmarker, die in diesem Zusammenhang von funktioneller Bedeutung sind. Da alle normalen und krankhaften Zellen an ihrer Oberfläche Zuckerreste

tragen, wurde die Expression von bestimmten Zuckern auf der Zelloberfläche von Tumoren untersucht. Dies geschah mit Hilfe von zuckerbindenden Eiweißen, sogenannten Lektinen. Bei diesen Untersuchungen stellte sich heraus, daß ein besonderer Zuckerrest, der von Lektin der Weinbergschnecke erkannt wird, bei Kolon- Mamma- und Magenkarzinomen metastasenanzeigend ist.

Bei den Experimenten mit humanen Tumorzellen in scid-Mäusen ergaben sich Ergebnisse, die sich mit den klinischen Studien korrelieren ließen, da der Marker Helix pomatia Agglutinin auch solche humanen Mamma- und Kolonkarzinomzellen markierte, die in der scid Maus spontan metastasierten. Zusätzlich zu der Metastasierung spiegelt das Modellsystem die proliferationskinetischen Merkmale der Mamma- und Kolonkarzinome wider: Bei humanen Kolonkarzinomzelllinien fanden sich so schon etwa drei Wochen nach subkutaner Implantation Spontanmetastasen in der Lunge, während solche bei Mammakarzinomen frühestens nach etwa neun Monaten auftraten. Diese Beobachtungen spiegeln prognostische Daten aus klinischen Studien wider, wonach Patienten mit Kolonkarzinomen, die fünf Jahre rezidivfrei überleben, in der Regel als geheilt gelten können, während bei Patientinnen mit Mammakarzinomen auch eine etwa 20+jährige Rezidivfreiheit nicht einer Heilung gleichgesetzt werden kann.

Dieses Modellsystem ist inzwischen im UKE etabliert. Neben der kliniknahen Grundlagenforschung zu den Mechanismen der Metastasierung ist dieses Modellsystem auch geeignet, neue onkologische Therapien zu überprüfen. So konnte inzwischen nachgewiesen werden, daß ein gentechnisch hergestelltes toxisches Protein aus der Mistel, das rekombinante Mistellektin, in der erfolgreich in der Lage ist, humane Ovarialkarzinomzellen, die im Peritoneum von scid Mäusen implantiert worden waren, abzutöten. Somit kann das Tumorwachstum erfolgreich verhindert werden, womit die experimentellen Grundlagen für eine klinische Anwendung dieses Präparates gelegt worden sind.

Prof. Dr. med. Udo Schumacher, Institut für Anatomie, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg