



Pfizer Forschungspreis 2008 (Teil 3)

Einsichten in die kollektive Tumorinvasion

Für ihre Erkenntnisse über Mechanismen der kollektiven Invasion von Tumorzellen in das Umgebungsgewebe erhielten Dr. Andreas Wicki und Dr. François Lehembre einen der neun Forschungspreise, die das Unternehmen Pfizer in diesem Jahr zum 17. Mal an junge Wissenschaftler in der Schweiz für herausragende Arbeiten vergab.

Die mikroskopische Untersuchung von Gewebsschnitten invasiver Tumoren hat gezeigt, dass zwei Mechanismen der Tumorzellinvasion existieren. Bei der sogenannten Einzelzellinvasion lösen sich aus dem Tumorverband einzelne Zellen ab und wandern aus, während bei der kollektiven Invasion eine geschlossene Front von Tumorzellen als Gruppe ins umgebende Gewebe einwächst.

Signalwege einer invasiven Tumorfront erstmals erkannt

Im menschlichen Körper sind die meisten Zellen durch Adhäsionsmoleküle mit ihren Nachbarzellen verbunden. Ein solches klassisches Haftmolekül ist das E-Cadherin, das vor allem in oberflächennahen Geweben wie der Haut für den Zusammenhalt der Zellen sorgt. Bei der Einzelzellinvasion verlieren die Tumorzellen Adhäsionsmoleküle wie E-Cadherin und können sich deshalb freier im Gewebe bewegen, was als epithelial-mesenchymale Transition bezeichnet wird. Demgegenüber wird bei der kollektiven Invasion, wie sie bei Plattenepithelkarzinomen der Haut, der Speiseröhre oder der Lunge, aber auch beim Darmkrebs anzutreffen ist, der Kontakt zwischen den wandernden Tumorzellen und ihren ebenfalls krebsartig veränderten Nachbarn beibehalten. Die Signalwege, die eine kollektive Tumorzellinvasion bei Patienten induzieren, sind bisher nur ungenügend verstanden.

Das Protein Podoplanin spielt die Schlüsselrolle

In ihrer Arbeit haben die Wissenschaftler gezeigt, dass die Expression von Podoplanin in Tumorzellen zu einer kollektiven Invasion führen kann. Podoplanin ist ein kleines Protein, das in der Zellmembran verschiedener

Körperzellen verankert ist. Der extrazelluläre Teil ist mit vielen Seitenketten aus Zuckermolekülen bestückt und kann unter anderem mit Blutplättchen interagieren. Der intrazelluläre Teil ist über die sogenannten ERM-Proteine mit dem Zytoskelett der Zelle verbunden. Podoplanin beeinflusst die Phosphorylierung der ERM-Proteine und auch die Aktivität von kleinen GTPasen (GTP-aktivierten Signaltransduktoren), welche die Bildung hochmotiler Zellausstülpungen wie der Filopodien induzieren. Zusammengefasst erhöht die Anwesenheit von Podoplanin in der Zellmembran die Wanderbewegungen einer Zelle, sogar wenn gleichzeitig E-cadherin die Verbindung zu den Nachbarzellen sicherstellt. Dadurch kommt es zur Bildung einer grossen invasiven Tumorfront, die sich sowohl ins umgebende Gewebe als auch in tumornahe Gefässe vorschiebt.

Untersuchungen von Biopsien, die von Tumorpatienten gewonnen wurden, zeigten, dass Podoplanin bei zirka 80% der Plattenepithelkarzinome in der invasiven Front dieser Tumoren exprimiert wird und dort an der Regulation der kollektiven Zellinvasion mitwirkt. Die durch Podoplanin kontrollierte kollektive Tumorzellinvasion gehört somit zu den häufigsten Mechanismen, welche die Progression bösartiger Tumoren steuern.

Bedeutung für die klinische Praxis

Die Identifikation und molekulare Charakterisierung verschiedener Invasionsformen hat zwei wichtige Implikationen für die Krebsbehandlung:

1. Verschiedene Invasionsmechanismen sprechen unterschiedlich auf Chemotherapien oder gezielte Krebstherapien an. Beispielsweise kann

Pfizer Forschungspreis 2008 für Medizin

Mit einer Preissumme von 360 000 Schweizer Franken ist der Pfizer Forschungspreis einer der bedeutendsten Forschungspreise für Medizin in der Schweiz. Prämiert wurden Forschungsarbeiten der Fachbereiche Herzkreislauf, Rheumatologie, Immunologie und klinische Immunologie, Infektiologie, Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems, Urologie, Nephrologie sowie erstmalig Onkologie. Die prämierten Arbeiten entstanden in Basel, Bern, Zürich und Lausanne. Neben dem Preisgeld erhalten die PreisträgerInnen als zusätzliche Ehrung die Bronzeplastik «Der Forscher», die Kurt Laurenz Metzler in limitierter Auflage für den Pfizer Forschungspreis geschaffen hat.

die kollektive Invasion aufgrund der stärkeren Zell-Zell-Adhäsion zu einer höheren Zelldichte und damit zu einer schlechteren Penetration von Zytostatika in den Tumor führen.

2. Die Existenz der kollektiven Invasion zeigt, dass es verschiedene Populationen von Krebszellen in einem Tumor gibt, und sich eine Zelle am äussersten Tumorrand von einer Zelle im Tumorrinnern unterscheidet. Mittelfristig wird es nötig sein, sowohl in der Krebsdiagnostik wie auch in der Krebstherapie diesen verschiedenen Mechanismen der Tumorprogression Rechnung zu tragen.

Forschungsarbeit:

A. Wicki, F. Lehembre, et al.: Tumor invasion in the absence of epithelial-mesenchymal transition: podoplanin-mediated remodeling of the actin cytoskeleton. *Cancer Cell* 2006; 9: 261-272.

Weitere Informationen:

Dr. med. Dr. phil. Andreas Wicki
E-Mail: awicki@uhbs.ch

Dr. phil. François Lehembre
E-Mail: f.lehembre@unibas.ch



Starwars an der Krebsfront: Andreas Wicki und François Lehembre entdecken Signalwege der kollektiven Tumorzellinvasion.