

Darmkrebs: Curcumin aktiviert Tumor-hemmenden Signalweg

LMU-Forschende haben einen Signalweg identifiziert, über den der Gewürzstoff die Metastasierung von Dickdarmkarzinom-Zellen hemmen kann.

Dickdarmkrebs gehört weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen. In mehr als der Hälfte aller Fälle ist ein wichtiger Schutzmechanismus der Zelle durch Mutationen ausgeschaltet, das Tumorsuppressorgen p53. Das Produkt dieses Gens, ein Transkriptionsfaktor, wiederum induziert ein Mikro-RNA-Molekül, die sogenannte miR-34, welches für die Tumorunterdrückung eine entscheidende Rolle spielt. Ein Team um Heiko Hermeking, Professor für Experimentelle und Molekulare Pathologie an der LMU, konnte nun in Zellkulturen und im Mausmodell zeigen, dass Curcumin, ein Bestandteil des Gewürzes Kurkuma, diesen ausgeschalteten Schutzmechanismus überbrücken kann, indem es einen alternativen Signalweg aktiviert, der die Bildung von miR-34 induziert.

„In der Literatur gab es bereits Hinweise, dass Curcumin miR-34 induzieren kann“, sagt Hermeking, „aber es gab noch keine systematische Untersuchung dazu. Zudem war unklar, welcher Mechanismus dahinterstecken könnte.“ Mithilfe von genetisch modifizierten, humanen Dickdarmkarzinom-Zelllinien konnten die Forschenden nun zeigen, dass Curcumin in den Tumorzellen die Produktion sogenannter reaktiver Sauerstoffspezies, kurz ROS, erhöht. Diese setzen einen Signalweg in Gang, der über den Transkriptionsfaktor NRF2 zur Produktion von miR-34 führt – was dann eine vorzeitige Alterung der Tumorzellen bewirkt und programmierten Zelltod auslöst. „Außerdem ist die Fähigkeit der Tumorzellen, zu wandern und in umliegendes Gewebe einzudringen beeinträchtigt“, sagt Hermeking. „Dass die durch Curcumin induzierte miR-34-Bildung so die Metastasierung von Dickdarmkarzinom-Zellen in die Lunge hemmt, konnten wir zudem im Mausmodell bestätigen.“ Des Weiteren sensitivierte Curcumin Tumorzellen über miR-34 für die chemotherapeutische Substanz 5-FU.

Entscheidend für die Forschenden ist, dass diese Effekte unabhängig von p53 sind, das häufig in der Mehrzahl aller Tumorarten inaktiviert wird und auch nur schwer in allen Tumorzellen substituiert werden könnte. „Mit Curcumin haben wir eine Substanz gefunden, mit der in die Signalkaskade unterhalb von p53 eingegriffen wird, indem miR-34 aktiviert wird“, sagt Hermeking. Die Ergebnisse der Studie könnten nach Ansicht der Autoren interessante Ansatzpunkte für neue therapeutische Optionen ergeben, die in weiteren Studien verfolgt werden sollten.

Originalpublikation:

Chunfeng Liu, Matjaz Rokavec, Zekai Huang and Heiko Hermeking: Curcumin activates a ROS-KEAP1-NRF2-miR-34a/b/c cascade to suppress colorectal cancer metastasis. *Cell Death & Differentiation* 2023.

<https://www.nature.com/articles/s41418-023-01178-1>