

Darmkrebs programmiert Immunzellen bereits im Knochenmark um

Die Erkenntnisse eines interdisziplinären Forschungsteams der Med Uni Innsbruck und der Universität Zürich konnten die Bedeutung der häufigen genetischen Veränderung im KRAS-Gen bei Darmkrebs für die Reprogrammierung von Immunzellen im Knochenmark und damit im Tumor entschlüsseln. Damit könnte sich ein neuer Ansatz für wirksamere Immuntherapien ergeben. Möglich wurden die Einblicke durch eine spezielle, in Innsbruck etablierte Einzelzell-Analyse. Das renommierte Journal *Cancer Cell* berichtet.

Innsbruck: Darmkrebs ist weiterhin eine der tödlichsten Krebserkrankungen. Vor allem bei Mikrosatelliten-stabilen Tumoren* greift weder eine gezielte Therapie noch eine Immuntherapie wirklich nachhaltig. Das von Zlatko Trajanoski (Direktor des Instituts für Bioinformatik) und Stefan Salcher (Univ.-Klinik für Hämatologie und Onkologie) geführte interdisziplinäre Forschungsteam an der Medizinischen Universität Innsbruck konnte nun die Bedeutung der in rund 40 Prozent der Darmkrebsfälle nachweisbaren KRAS-Mutationen für die zelluläre Zusammensetzung der Tumoren aufzeigen. Die Forschungsarbeit, an der neben den Erstautor:innen Valentin Marteau sowie Niloofar Nemati und Kristina Handler (beide Universität Zürich) unter anderem die Krebsforscher Dominik Wolf (Direktor der Univ.-Klinik für Onkologie und Hämatologie) und Andreas Pircher beteiligt waren, fokussiert sich im Speziellen auf Neutrophile - im Knochenmark gebildete Immunzellen. „Die Rolle von Neutrophilen im Infektionsgeschehen ist bekannt, im Zusammenhang mit Krebs wurden diese zahlreich im Blut vorhandenen Immunzellen bislang jedoch unterschätzt“, sagt Zlatko Trajanoski, dessen Team weltweit zu einer der wenigen Gruppen zählt, die aus riesigen Datenmengen und bioinformatischen Analysen zielgerichtete Informationen für die Krebstherapie liefern können.

In der, soeben im Journal *Cancer Cell* veröffentlichten Forschungsarbeit erstellte das Team in einem ersten Schritt einen groß angelegten Single-Cell-Atlas für Darmkrebs. Dafür wurden öffentlich verfügbare Daten aus mehr als 48 Studien zusammengeführt: rund 650 Patient:innen, etwa 4,27 Millionen Zellen und sieben Milliarden einzelne Expressionswerte. Die Einzelzell-Perspektive erlaubt es, die Vielfalt von Zelltypen im Tumor und dessen Umgebung präzise zu beschreiben. In den bisher verfügbaren Datensätzen sind Neutrophile stark unterrepräsentiert, da sie sehr fragil und kurzlebig sind und aufgrund ihres äußerst geringen mRNA-Gehalts in Einzelzell-Sequenzierungen weitgehend nicht erfasst werden.

Die Doppelrolle von Neutrophilen

Um diese Lücke zu schließen, wurden in einem zweiten Schritt neue Proben aus dem Blut, Tumorgewebe und benachbartem Gewebe von Darmkrebspatient:innen gewonnen, die am Comprehensive Cancer Center Innsbruck (CCCI) behandelt wurden. Eine tiefe Kartierung der Neutrophilen mittels einer speziell etablierten Einzelzell-Analyse ermöglichte es nun, ihre duale Rolle erstmals präzise zu beschreiben. „Wir stellten fest, dass Neutrophile eine ‚gute‘ und eine ‚schlechte‘ Seite haben und zwischen diesen Zuständen wechseln können, sich also in unterschiedlichen Subtypen präsentieren. Diese Heterogenität dürfte erklären, warum Neutrophile im Tumorkontext sehr unterschiedliche Rollen spielen können“, erklärt Krebsforscher Stefan Salcher.

Funktionelle Experimente mit Mini-Darmmodellen (Organoiden) und in Mausmodellen bestätigten diese Beobachtungen. „Besonders auffällig war, dass bei Tumoren mit KRAS-Mutationen offenbar Signale an das Knochenmark gesendet und Neutrophile daraufhin so konditioniert werden, dass sie tumorbegünstigende Eigenschaften annehmen. Diese Umprogrammierung ist spezifisch für KRAS-Mutationen und erklärt zumindest zum Teil die geringe Ansprechrate auf bestehende Therapien“, berichtet Onkologe Dominik Wolf.

Umprogrammierung schon im Knochenmark

Aus diesen erstmals nachgewiesenen Befunden leitet das Innsbrucker Team nun eine potenziell neue therapeutische Option ab: Statt den Tumor direkt anzugreifen, könnte man schon bei den Neutrophilen im Knochenmark ansetzen. „Mit bereits existierenden medikamentösen Ansätzen, die gezielt ins Knochenmark gebracht werden können, wäre es möglich, Neutrophile schon am Ort ihrer Entstehung zu modifizieren, ehe es der Tumor tut“, so Salcher. Zwar sind solche Medikamente in der Onkologie noch nicht etabliert, doch die Studie liefert eine wichtige Grundlage für die Entwicklung neuartiger passgenauer Behandlungsstrategien – insbesondere für Patient:innen mit KRAS-mutiertem Darmkrebs. Weitere Untersuchungen sind notwendig und geplant.

*) Mikrosatelliten-stabile Tumoren machen mit 85 bis 90 Prozent die überwiegende Mehrheit der kolorektalen Karzinome aus. Im Gegensatz zum mikrosatelliten-instabilen Darmkrebs sprechen Patient:innen mit Mikrosatelliten-stabilen Tumoren nur begrenzt auf Immuntherapien an.

Zur Forschungsarbeit: Single-cell integration and multi-modal profiling reveals phenotypes and spatial organization of neutrophils in colorectal cancer.

<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.12.003>

Unsere Experten:

[Zlatko Trajanoski](#)

[Stefan Salcher](#)

[Dominik Wolf](#)