

Darmkrebs: Wie besonders aggressive Tumoren dem Immunsystem entkommen

Forscher vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und vom Stammzell-Institut HI-STEM* haben einen bislang unbekannten Mechanismus identifiziert, mit dem eine besonders aggressive Form von Darmkrebs der Immunabwehr entkommt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Aktivierung eines wichtigen Signalwegs den Krebszellen dabei hilft, das Immunsystem auszubremsen und so die bösartige Tumorentwicklung voranzutreiben.

Rund 55.000 Menschen erkranken jedes Jahr in Deutschland an Darmkrebs. Etwa ein Viertel dieser Erkrankungen entwickelt sich aus einer speziellen Form von Darmpolypen (sog. serratierten Läsionen). Diese Vorstufen tragen oft eine Mutation im BRAF-Gen und führen zu besonders aggressiven Tumoren, die nur schlecht auf bestehende Therapien ansprechen.

Welche molekularen Veränderungen zur Entstehung dieser Untergruppe von Darmkrebs führen und was ihre besondere Aggressivität ausmacht, war bislang nur unvollständig verstanden.

WNT-Aktivierung gibt den Startschuss

Das Team um René Jackstadt, DKFZ und HI-STEM, konnte nun zeigen, dass die Aktivierung des WNT-Signalwegs den Startschuss für die bösartige Umwandlung und letztendlich die Tumorentstehung darstellt. WNT ist ein zentraler Kommunikationskanal in Zellen, der Wachstum, Zellteilung und die Entwicklung von Geweben steuert. Mit genetisch veränderten Mäusen, Organoidmodellen und mit modernen Einzelzellanalysen untersuchten die Forschenden, wie sich die WNT-Aktivierung im Verlauf der bösartigen Umwandlung der Vorgänger-Läsion auf die zelluläre Zusammensetzung der Tumorumgebung auswirkt. Dabei beobachteten sie einen tiefgreifenden Umbau der Tumor-Mikroumgebung.

Unterdrücktes Immunsystem ist der Schlüsselfaktor

Im Mittelpunkt stand dabei der Botenstoff CCL20, der dafür bekannt ist, Immunzellen anzulocken. Die WNT-aktivierten Tumorzellen produzieren jedoch deutlich weniger CCL20. Dadurch gelangen auch weniger Immunzellen in den Tumor, was es den Krebszellen erleichtert, der körpereigenen Abwehr zu entkommen. In den experimentellen Modellen führte die Wiederherstellung der CCL20-Produktion zu einem deutlich verlangsamten Tumorwachstum.

„Die Ergebnisse zeigen, wie eng einzelne genetische Veränderungen mit der Funktionsfähigkeit des Immunsystems in Verbindung stehen. Wir haben jetzt die Erklärung dafür, wie BRAF-mutierte Darmtumoren der Immunabwehr entgehen – das ist der erste Schritt zur besonderen Aggressivität dieser Krebsform“, erklärt Studienleiter Jackstadt.

Die Ergebnisse identifizieren gleichzeitig den WNT-Signalweg als potenziellen Angriffspunkt für zukünftige Behandlungsstrategien. Zwar befinden sich verschiedene WNT-Hemmstoffe bereits in der klinischen Entwicklung, bislang ist jedoch noch kein Wirkstoff dieser Klasse für die Krebsbehandlung zugelassen. Auch Kombinationstherapien, die eine Hemmung des WNT-Signalwegs mit immunologischen Ansätzen verbinden, könnten erfolgsversprechend sein. Ob sich diese Ansätze klinisch bewähren, müssen jedoch weitere präklinische und klinische Studien zeigen.

*Das Heidelberger Institut für Stammzelltechnologie und experimentelle Medizin (HI-STEM) gGmbH wurde 2008 als Public-Private-Partnership von DKFZ und Dietmar Hopp Stiftung gegründet.

Manuel Mastel, Aitana Guiseris Martinez, Umberto Pozza, Jasmin Meier, Ioannis Chiotakakos, Sandra Jaun, Carolin Artmann, Gabriele Diamante, Nikolaos Georgakopoulos, Philipp Albrecht, Yvonne Petersen, Saskia Reuter, Barbara Schmitt, Michael Günther, Alexandra Thiran, Istiffa Nurfauziah, Ian Ghezzi, Kyanna S. Ouyang, Michael D. Milsom, Jens Puschhof, Nic G. Reitsam, Kim E. Boonekamp, Johannes Betge, Steffen Ormanns, Michael Boutros, Rene Jackstadt: WNT-driven immune evasion promotes malignant transformation of BRAF-mutant colorectal cancer. *Gastroenterology* 2026, DOI: 10.1053/j.gastro.2026.07.035

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Beim Krebsinformationsdienst (KID) des DKFZ erhalten Betroffene, Interessierte und Fachkreise individuelle Antworten auf alle Fragen zum Thema Krebs.

Um vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik zu übertragen und so die Chancen von Patientinnen und Patienten zu verbessern, betreibt das DKFZ gemeinsam mit exzellenten Universitätskliniken und Forschungseinrichtungen in ganz Deutschland Translationszentren:

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT, 6 Standorte)
Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK, 8 Standorte)
Hopp-Kindertumorzentrum (KiTZ) Heidelberg
Helmholtz-Institut für translationale Onkologie (HI-TRON) Mainz – ein Helmholtz-Institut des DKFZ
DKFZ-Hector Krebsinstitut an der Universitätsmedizin Mannheim
Nationales Krebspräventionszentrum (gemeinsam mit der Deutschen Krebshilfe)

Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.