

## Düsseldorfer Forscher finden Hinweise auf hormonelle Kontrolle des Darmkrebswachstums

**Darmkrebs gehört in Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen. Dabei ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Frauen niedriger und die Heilungschance höher als bei Männern. Geschlechtsspezifische Unterschiede könnten durch eine schützende Rolle von Steroidhormonsignalwegen erklärt werden und Ansätze für neue Therapien bieten. In einem von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojekt haben Wissenschaftler um Tobias Reiff von der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf den Einfluss weiblicher Steroidhormone auf die Darmzellen der Taufliege *Drosophila melanogaster* untersucht und eine tumorunterdrückende Funktion des hormonkontrollierten Zellwachstumsfaktors Eip75B beobachtet.**

Darmkrebs ist mit rund 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern. Darmkrebs wird klinisch in vier Schweregrade untergliedert: In Stufe I und II ist der Tumor auf die Darmwand beschränkt und bei frühzeitiger Entdeckung und Behandlung potenziell heilbar. Breitet sich der Tumor über die Lymphknoten aus (Stufe III) und metastasiert in andere Organe (Stufe IV), sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf etwa 50 bis 70 Prozent bzw. 10 bis 14 Prozent. Obwohl Darmkrebs nach Brustkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen ausmacht, ist die Zahl der Darmkrebsneuerkrankungen insgesamt geringer als bei Männern. Zudem liegt die Lebenserwartung von Frauen, die an Darmkrebs in Stufe IV erkrankt sind, über der Lebenserwartung gleichaltriger männlicher Betroffener. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede können nicht durch bekannte Faktoren wie unterschiedliche Ernährung, Adipositas oder häufiges Rauchen bei männlichen Patienten erklärt werden. Diese Tatsache warf die Frage auf, ob weibliche Steroidhormone, wie beispielsweise Östrogen, einen protektiven Einfluss auf das Darmkrebswachstum haben und die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Krankheitsverlauf erklären könnten.

Im Rahmen eines von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojektes hat ein Forschungsteam um Dr. Tobias Reiff vom Institut für Genetik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU) nun anhand der Darmschleimhaut (Darmepithel) der Taufliege *Drosophila melanogaster* die Einflüsse von Steroidhormonen auf die normale Darmerneuerung und die Darmkrebsentwicklung untersucht.

Das Darmepithel der Taufliege weist hohe strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit mit dem menschlichen Darmepithel auf. So wird es beispielsweise auch von Stammzellen erneuert, deren Teilung von denselben Signalwegen kontrolliert wird, die für die Entstehung des menschlichen Darmkrebses relevant sind. In vorangegangenen Arbeiten hatte die Forschungsgruppe bereits gezeigt, dass in weiblichen Fliegen während der Schwangerschaft vermehrt Hormone produziert werden, welche die Teilungsrate der Darmstammzellen beeinflussen (Reiff T et al., 2015, eLife). Dabei wird durch Teilung der Darmstammzellen das Epithel vergrößert, um sicherzustellen, dass der aufgrund der Schwangerschaft erhöhte Nährstoffbedarf gedeckt werden kann.

Tobias Reiff und seine Doktorandin Lisa Zipper konnten nun belegen, dass auch die Produktion von Steroidhormonen durch Verpaarung in weiblichen Fliegen erhöht wird. Der Fokus lag dabei auf dem hormonkontrollierten Zellwachstumsfaktor Eip75B. Nach der Verpaarung wird dieser Faktor

vermehrt produziert, um das Darmepithel zu vergrößern. Auch in Fliegen mit Darmtumoren konnten die Stammzellen durch erhöhte Aktivität von Eip75B dazu gebracht werden, sich in Darmepithel zu entwickeln, wodurch es zugleich gelang, das Tumorwachstum zu unterdrücken (siehe Abbildung).

Der Zellwachstumsfaktor Eip75B bei *Drosophila melanogaster* ist im Menschen als PPAR $\gamma$  bekannt. In ca. 8 Prozent der Darmkrebspatienten wird ein Funktionsverlust von PPAR $\gamma$  beobachtet. Zudem konnten in Darmkrebsmodellen mit fehlendem PPAR $\gamma$  geschlechtsspezifische Unterschiede in der Tumorentstehung festgestellt werden, was auf eine mögliche Verbindung zwischen dem PPAR $\gamma$  und weiblichen Steroidhormonen hinweisen kann. Die aktuellen Beobachtungen des Teams um Tobias Reiff in der Taufliege legen nahe, dass Eip75B – bzw. PPAR $\gamma$  beim Menschen – die Tumorentstehung hemmt, indem es die Entwicklung von Darmepithelzellen aus den Stammzellen stimuliert. Gleichzeitig verringert sich dadurch die Anzahl der tumorgenerierenden Stammzellen, die sonst ihrerseits zum Tumorwachstum beitragen. Diese neuen Erkenntnisse, die jüngst in der Fachzeitschrift eLife (Zipper L et al., 2020, eLife) publiziert wurden, stellen einen ersten Schritt zum Verständnis der protektiven Rolle von Steroidhormonen im Darmkrebs dar.

Im Rahmen des Forschungsprojektes haben die Wissenschaftler den Fliegen außerdem den aus der Diabetesforschung bekannten Wirkstoff Pioglitazon verabreicht, der das humane PPAR $\gamma$  aktiviert, und ebenfalls eine tumorunterdrückende Wirkung von Pioglitazon in *Drosophila melanogaster* beobachten können. Die Effekte weiterer Aktivatoren und Inhibitoren von PPAR $\gamma$  auf die Darmkrebsentwicklung sollen in Zukunft noch genauer untersucht werden und damit mögliche neue Therapieansätze für die Darmkrebsbehandlung eröffnen.

### **Wilhelm Sander-Stiftung: Partner innovativer Krebsforschung**

Die Wilhelm Sander-Stiftung unterstützt dieses Forschungsprojekt mit insgesamt rund 120.000 Euro über eine Förderdauer von zwei Jahren. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt rund 245 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz ausbezahlt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Forschungsstiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

### **Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Die HHU ist seit 1965 die Universität der Nordrhein-Westfälischen Landeshauptstadt. Die HHU begreift sich als Bürgeruniversität, die ihr Wissen kontinuierlich mit der Gesellschaft im Großraum Düsseldorf teilt. Ihre Verankerung in Wirtschaft, Kultur und Gesellschaft ist ebenso profilgebend wie ihre Ausrichtung als interdisziplinär agierende deutsche Volluniversität.

An ihrer Medizinischen, Mathematisch-Naturwissenschaftlichen, Philosophischen, Wirtschaftswissenschaftlichen und Juristischen Fakultät studieren rund 37.000 Studierende. Im Fokus der Forschung stehen traditionell die Lebenswissenschaften, ergänzt unter anderem durch Schwerpunkte wie Wettbewerbsforschung, Internet und Demokratie, Algebra und Geometrie sowie Sprache – Wissen – Kognition. 2018 wurde der seit 2012 bestehende HHU-Exzellenzcluster CEPLAS, der die künftige Welternährung durch Nutzpflanzen erforscht, im Rahmen der „Exzellenzstrategie“ von Bund und Ländern bestätigt.

### **Originalpublikation:**

Reiff T, Jacobson J, Cognigni P, et al. Endocrine remodelling of the adult intestine sustains reproduction in *Drosophila*. *Elife*. 2015;4:e06930. Published 2015 Jul 28. doi:10.7554/eLife.06930. <https://elifesciences.org/articles/06930>

Zipper L, Jassmann D, Burgmer S, Görlich B, Reiff T. Ecdysone steroid hormone remote controls intestinal stem cell fate decisions via the PPAR $\gamma$ -homolog Eip75B in *Drosophila*. *Elife*. 2020;9:e55795. Published 2020 Aug 10. doi:10.7554/eLife.55795.  
<https://elifesciences.org/articles/55795>