

Gekaparter Immun-Aktivator fördert Wachstum und Ausbreitung von Darmkrebs

Über einen komplexen, sich selbst verstärkenden Rückkopplungsmechanismus verschaffen sich Darmkrebszellen Platz, indem sie umgebende gesunde Darmzellen in den Tod treiben - und befeuern gleichzeitig ihr eigenes Wachstum. Angetrieben wird diese Rückkopplungsschleife durch einen Aktivator des angeborenen Immunsystems. Dies entdeckten Forscher vom Deutschen Krebsforschungszentrum und von der Universität Heidelberg am Darmgewebe von Fruchtfliegen.

Den gut funktionierenden Zustand eines Organs oder Gewebes aufrecht zu erhalten, erfordert eine ausgewogene Balance von Zellwachstum und Differenzierung auf der einen Seite, der Eliminierung von defekten Zellen auf der anderen Seite. Das Darmepithel ist ein gut untersuchtes Beispiel für diese als „Gewebe-Homöostase“ bezeichnete Balance: Stammzellen in den Darmkrypten produzieren ständig Vorläuferzellen, die weiter ausdifferenzieren, um die schnell verschleißenden reifen Zellen der Darmschleimhaut zu ersetzen.

Das Wachstum erfordert eine stetige dynamische Reorganisation der Gewebearchitektur: Defekte Zellen müssen aus dem Verbund verdrängt werden, auch durch mechanische Mechanismen. Tumorzellen stören dieses fein austarierte Gefüge: Für ihre Expansion verschaffen sie sich rabiart Platz. Wie genau sie dabei vorgehen, war bislang nicht verstanden.

Jun Zhou, Erica Valentini und Michael Boutros vom Deutschen Krebsforschungszentrum und von der Universität Heidelberg haben diese Vorgänge nun am Darmepithel der Fruchtfliege untersucht, das ähnlich aufgebaut ist wie der Darm von Säugetieren. Durch Blockade des wichtigen BMP-Signalwegs lösten die Forscher im Fliegendarm zahlreiche Tumore aus. An diesem Modell deckten sie auf, wie die Krebszellen durch einen raffinierten, sich selbst verstärkenden Rückkopplungseffekt ihr eigenes Wachstum beschleunigen.

Zunächst zerreißen Tumorzellen die Gewebestruktur, indem sie unter anderem auf die Zell-Adhäsion einwirken. Der dadurch veränderte mechanische Zusammenhalt der Darmzellen aktiviert einen stressempfindlichen Signalweg in benachbarten Darmzellen, was wiederum bewirkt, dass Gene abgelesen werden, die den programmierten Zelltod (Apoptose) fördern: Das Team konnte in den Darmzellen rund um einzelne Tumorzellen große Mengen von Proteinen nachweisen, die den Zelltod einleiten.

Vermutlich durch Zytokine, die von sterbenden Darmzellen abgegeben werden, wird in den Tumorzellen der wachstumsfördernde JAK/Stat-Signalweg aktiviert, was zur weiteren Ausbreitung des Tumors führt.

Das Team fand außerdem heraus, dass für diesen Prozess der Immun-Aktivator PGRP-LA erforderlich ist. Wird PGRP-LA ausgeschaltet, so sterben weniger Darmzellen durch Apoptose und auch das Tumorstadium verlangsamt sich. „Die Darmkrebszellen kapern offenbar ein Signalmolekül des angeborenen Immunsystems und missbrauchen es für ihre Zwecke. Damit schlagen sie zwei Fliegen mit einer Klappe: Sie verschaffen sich Platz, indem sie Darmzellen in ihrer Umgebung eliminieren - und befeuern zusätzlich ihr eigenes Wachstum“, erklärt Studienleiter

Michael Boutros. Ob dieselben Mechanismen auch bei der Ausbreitung menschlicher Darmtumoren eine Rolle spielen, sollen zukünftige Untersuchungen ergeben.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1.300 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 Bürger und Fachkreise individuelle Antworten auf alle Fragen zum Thema Krebs.

Gemeinsam mit Partnern aus den Universitätskliniken betreibt das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) an den Standorten Heidelberg und Dresden, in Heidelberg außerdem das Hopp-Kindertumorzentrum KiTZ. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums an den NCT- und den DKTK-Standorten ist ein wichtiger Beitrag, um vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik zu übertragen und so die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

Originalpublikation:

Jun Zhou, Erica Valentini und Michael Boutros: Microenvironmental innate immune signalling and cell mechanical responses promote tumor growth.

Developmental Cell 2021, DOI: [10.1016/j.devcell.2021.06.007](https://doi.org/10.1016/j.devcell.2021.06.007)