

Genschere und Bluttest: neues Modell für die Lungenkrebsforschung

Das kleinzellige Lungenkarzinom ist eine der aggressivsten Krebsarten. Gewebe-proben sind selten, realitätsnahe Mausmodelle daher unverzichtbar. Forschende um Thorsten Stiewe an der Philipps-Universität Marburg haben ein Modell entwickelt, in dem die CRISPR-Genschere einzelne Gene direkt in der Lunge aus-schaltet und so Tumoren erzeugt. Ein Leuchtsignal im Blut macht sie messbar: Wenige Tropfen genügen, um ihr Wachstum zu verfolgen - Monat für Monat, ohne Belastung durch Narkosen. Gen für Gen wird so sichtbar, welche natürlichen Bremsen versagen müssen und wo neue Therapien ansetzen können. Die Wilhelm Sander-Stiftung förderte das Projekt mit 154.280 €.

Lungenkrebs ist in Deutschland die häufigste krebsbedingte Todesursache. Das kleinzellige Lungenkarzinom zählt zu seinen aggressivsten Formen: Es wächst schnell, bildet früh Tochtergeschwülste und spricht meist nur vorübergehend auf die Behandlung an. Neue Therapieansätze werden dringend benötigt.

Gerade diese Tumorart ist schwer zu erforschen. Nur selten wird sie früh genug entdeckt, um operiert zu werden; der Forschung stehen dadurch nur wenige Gewebeproben zur Verfügung, insbesondere aus fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Um die Entstehung der Krankheit zu verstehen, sind realitätsnahe Mausmodelle unverzichtbar.

Genschere erzeugt die Tumoren, ein Bluttest verfolgt ihr Wachstum

Solche Modelle sind allerdings aufwendig: Sie erfordern häufig die Kreuzung mehrerer genetisch veränderter Mauslinien über viele Generationen. Zudem muss das Tumorstadium regelmäßig bildgebend kontrolliert werden – jedes Mal unter Narkose und mit entsprechendem Stress für die Tiere.

Forschende am Institut für Molekulare Onkologie der Philipps-Universität Marburg haben deshalb ein Modell entwickelt, das diese Forschung zugleich aussagekräftiger und tierfreundlicher macht. Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Projekt über zwei Jahre gefördert.

Es verbindet zwei Technologien. Mit der CRISPR-Genschere, einem molekularen Werkzeug zum gezielten Verändern des Erbguts, werden die krebsauslösenden Veränderungen direkt in den Lungenzellen der Tiere erzeugt. Aufwendige Kreuzungen über mehrere Mausgenerationen entfallen dadurch weitgehend.

Zugleich geben die veränderten Zellen ein Leuchteiß in das Blut ab. Je mehr lebendes Tumorgewebe vorhanden ist, desto stärker leuchtet das Blut. Wenige Tropfen genügen für eine Messung; regelmäßig wiederholt, macht sie den Verlauf über Monate sichtbar – ohne Narkose. Anders als bildgebende Verfahren spiegelt der Bluttest dabei vor allem die Menge lebenden Tumorgewebes wider. Weniger Tiere, weniger Belastung, genauere Daten: Das Modell folgt damit dem 3R-Prinzip, nach dem Tierversuche möglichst ersetzt, ihre Zahl verringert und die Belastung der Tiere vermindert werden soll.

„Tierversuche sind in der Krebsforschung vorerst unverzichtbar. Umso mehr stehen wir in der

Pflicht, sie so schonend und zugleich so aussagekräftig wie möglich zu machen“, sagt Projektleiter Prof. Dr. Thorsten Stiewe.

Welche Gene den Krebs bremsen

Wozu sich das Modell nutzen lässt, zeigt der Blick auf die natürlichen Bremsen des Zellwachstums. Diese Gene, von Fachleuten Tumorsuppressorgene genannt, verhindern, dass sich eine Zelle unkontrolliert teilt. Fallen sie aus, kann Krebs entstehen.

Mit der Genschere lassen sich solche Bremsen einzeln ausschalten. Für drei Gene ist der Nachweis bereits gelungen: Schaltet man in den Lungenzellen der Maus p53 und RB aus, entstehen Tumoren, die der menschlichen Erkrankung sehr ähnlich sind. Fällt zusätzlich das verwandte Gen p130 aus, entwickeln sie sich deutlich schneller – ein direkter Beleg dafür, dass auch p130 als Bremse wirkt. Auf demselben Weg lassen sich nun zahlreiche weitere Gene prüfen.

Ein Protokoll für Labore weltweit

Damit auch andere Arbeitsgruppen die Methode nutzen können, hat das Marburger Team sie in der Fachzeitschrift Nature Protocols veröffentlicht. Die Anleitung beschreibt Schritt für Schritt die Herstellung der Mausmodelle, die Erzeugung der Tumoren und das blutbasierte Monitoring.

„Wir wollten die Methode so beschreiben, dass andere Arbeitsgruppen sie möglichst einfach übernehmen können“, erklären die Erstautorinnen Dr. Nastasja Merle und Imke Bullwinkel. „Das Protokoll ist deshalb wie ein Kochrezept aufgebaut und führt durch alle wichtigen Arbeitsschritte.“

Der Nutzen reicht über das Labor hinaus: Je genauer bekannt ist, welche Gene das kleinzellige Lungenkarzinom antreiben, desto gezielter lässt sich nach Angriffspunkten für Medikamente suchen. Und weil sich die Wirkung einer Behandlung im Blut fast in Echtzeit ablesen lässt, können neue Wirkstoffe im Tiermodell zuverlässiger geprüft werden.

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Originalpublikation:

Merle N, Bullwinkel I, Timofeev O, Elmshäuser S, Stiewe T. Secreted luciferases as a minimally invasive 3R-compliant tool for accurate monitoring of tumor burden. Nature Protocols 21, 3580–3613 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41596-025-01315-9>