

Krebswirkstoffe fördern Stammzeleigenschaften von Darmkrebs

Eine bestimmte Gruppe von Krebswirkstoffen aktiviert in Darmkrebszellen den krebsfördernden Wnt-Signalweg, entdeckten Wissenschaftler der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ). Das kann zur Folge haben, dass sich Tumorzellen mit Stammzeleigenschaften anreichern, die resistent gegen viele Therapien sind und zu Rückfällen führen können. Damit liefern die Forscher eine mögliche Erklärung für die Frage, warum diese Substanzen beim Darmkrebs keine Wirksamkeit zeigen.

Über die biochemischen Reaktionen des Wnt-Signalwegs reagieren Zellen auf äußere Einflüsse. Wnt-Signale koordinieren die Entwicklung des frühen Embryos, spielen aber auch bei vielen krankhaften Prozessen und bei Krebs eine Rolle. Gingen Forscher zunächst davon aus, ein übermäßig aktivierter Wnt-Signalweg stehe in erster Linie mit der Entstehung von Krebs im Zusammenhang, so belegen neuere Ergebnisse, dass Wnt-Aktivität auch die Krebsstammzellen beeinflusst: „Wnt-Signale wirken sowohl im gesunden Darm als auch bei Darmkrebs auf das Gleichgewicht zwischen Zellen mit Stammzell-Eigenschaften und differenzierten Zellen“, erklärt Prof. Dr. Michael Boutros vom Deutschen Krebsforschungszentrum und der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg.

In Darmkrebs-Stammzellen ist der Wnt-Signalweg besonders aktiv und dafür verantwortlich, die Stammzell-Eigenschaften aufrecht zu erhalten. Abhängig von der Wnt-Aktivität können die Krebszellen zwischen Stammzell-Zustand und einem differenzierten Zustand hin- und herwechseln. Das spielt für den Behandlungserfolg eine entscheidende Rolle: Krebsstammzellen gelten als verantwortlich für Rückfälle nach zunächst erfolgreicher Therapie. Während die „normalen“ Krebszellen durch die Medikamente zumeist ausgeschaltet werden, überleben die Stammzellen und stellen ein Reservoir für spätere Krebsrückfälle dar.

Wegen der hohen Relevanz der Wnt-Aktivität für den Verlauf der Erkrankung untersuchten die Teams von Prof. Dr. Michael Boutros und Prof. Dr. Matthias Ebert, Direktor der II. Medizinischen Klinik an der Universitätsmedizin Mannheim, ob sich bestimmte Wirkstoffe, die zur zielgerichteten Behandlung von Darmkrebs eingesetzt werden, auf die Wnt-Signale auswirken.

Viele Tumoren werden durch Mutationen im wachstumsfördernden Ras-Signalweg angefeuert. Diese überaktiven Ras-Signale lassen sich durch so genannte MEK-Inhibitoren drosseln. Bei Darmkrebs wirken diese Medikamente jedoch nicht. Die Arbeit der Heidelberger und Mannheimer Forscher liefert eine mögliche Erklärung dafür: Sie zeigten sowohl an Mäusen als auch an Organoiden, die aus Tumorzellen von Darmkrebspatienten gezüchtet wurden, dass MEK-Inhibitoren die Wnt-Aktivität anfeuern.

Gleichzeitig änderte sich die Genaktivität der Krebszellen hin zu einem stammzelltypischen Muster. Die MEK-Inhibitoren drosseln zwar die Teilungsrate der Darmtumoren, doch gleichzeitig reichern sich Krebsstammzellen in den Darmkrebs-Organoiden an. „Das entspricht genau dem Bild der „schlafenden Krebsstammzellen“, die seit einigen Jahren bei vielen Krebsarten beschrieben worden sind“, erklärt Tianzuo Zhan, Erstautor der Studie und als Clinician Scientist sowohl am DKFZ als auch der Universitätsmedizin Mannheim tätig. „Diese Zellen überleben die Therapie und sind

anschließend für den Rückfall verantwortlich.“

Die Wissenschaftler wollen nun prüfen, ob sich mit bestimmten Wirkstoffen der Einfluss der MEK-Inhibitoren auf die Wnt-Aktivität blockieren lässt.

Publikation:

MEK inhibitors activate Wnt signalling and induce stem cell plasticity in colorectal cancer.

Tianzuo Zhan, Giulia Ambrosi, Maxi Anna Wandmacher, Benedikt Rauscher, Johannes Betge, Niklas Rindtorff, Ragna S. Häussler, Isabel Hinsenkamp, Leonhard Bamberg, Bernd Hessling, Karin Müller-Decker, Gerrit Erdmann, Elke Burgermeister, Matthias P. Ebert & Michael Boutros

Nature Communications 2019, DOI 10.1038/s41467-019-09898-0