

Magenkrebs verhindern, bevor er entsteht

Wie sich der krankmachende Prozess nach einer Helicobacter-Infektion stoppen lässt

Gemeinsame Pressemitteilung von Charité und Max Delbrück Center

Magenkrebs gehört zu den tödlichsten Krebsarten. Doch im Gegensatz zu vielen anderen Krebsarten ist eine der wichtigsten Ursachen bekannt: eine chronische Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori*. Wie eine solche Infektion die Magenschleimhaut auf zellulärer Ebene umprogrammiert und damit den Weg zu Krebs ebnet, hat ein Team unter Leitung der Charité - Universitätsmedizin Berlin erstmals entschlüsselt. Die Ergebnisse, publiziert im Fachjournal *Nature Communications, bilden die Basis dafür, die Krebsentstehung zu verhindern, noch bevor sich ein Tumor entwickelt. Denn im besten Fall brechen Krankheiten gar nicht erst aus - ein Ziel, das die Forschenden zusammen mit dem Exzellenzcluster ImmunoPreCept verfolgen.**

Krankheiten entstehen fast nie über Nacht. Doch werden sie erst spät entdeckt, sind sie oft nur noch schwer zu behandeln. So ist es auch bei Magenkrebs. Schon Jahre zuvor verändert sich die Magenschleimhaut schrittweise. Häufigster Auslöser: Der verbreitete Magenkeim *Helicobacter pylori*, der vor allem innerhalb von Familien weitergegeben wird. Waren Elternteile oder Großeltern von Magenkrebs betroffen, und lag dem eine *Helicobacter*-Infektion zugrunde, haben Nachkommen ebenfalls ein hohes Risiko zu erkranken.

In solchen Fällen rechtzeitig einzugreifen, ist das Ziel der Forschenden um Prof. Michael Sigal und Dr. Manqiang Lin an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie der Charité. „Wir treffen auf genau diese Menschen in der Klinik, oft sind sie sehr beunruhigt. Wenn wir verstehen, was im Magengewebe passiert, noch bevor der Krebs entsteht, könnten wir möglicherweise eingreifen“, erklärt der Professor für Translationale Gastrointestinale Onkologie Michael Sigal. Er gehört zum jüngst gestarteten Berliner Exzellenzcluster ImmunoPreCept, das sich auf die Fahne geschrieben hat, krankmachende Prozesse zu erkennen und sie zu unterbinden, bevor es zu spät ist. Forschende des Clusters und weiterer Einrichtungen haben sich daher zusammengefunden, um unter anderem zu klären, was in der Magenschleimhaut auf zellulärer und molekularer Ebene geschieht, wenn sie über längere Zeit einer Infektion mit *Helicobacter pylori* ausgesetzt ist.

Dass der Magenkeim das Entstehen von Krebs begünstigt, ist schon lange bekannt. Nur, welche Arten von Zellen sind beteiligt? In welcher Reihenfolge geben sie Signale weiter? Und welches dieser Signale ist das entscheidende? „Aus früheren Arbeiten wussten wir, dass das Bakterium das Gleichgewicht der Wachstumssignale in der Magenschleimhaut stört. Was uns fehlte, war das verbindende Glied zwischen der ausgelösten Entzündung und dem Umbau des Gewebes. Denn die Schleimhaut verhält sich nicht so, wie man es eigentlich erwarten würde. Sie wächst stark, allerdings ohne, dass sich dabei die klassischen Stammzellen vermehren. Ein anderes, bislang übersehenes Programm muss also am Werk sein“, folgert Michael Sigal.

Abfolge wie in einem ausgeklügelten Schachspiel

Zehntausende Zellen der erkrankten Magenschleimhaut haben die Forschenden daher mit Einzelzell-Sequenzierungen jeweils separat analysiert und für jeden Zelltyp bestimmt, welche Gene bei einer Infektion an- und abgeschaltet werden. Um Ursache und Wirkung auf die Spur zu kommen, setzten sie Tiermodelle ein, bei denen einzelne Gene bestimmter Zellen gezielt ausgeschaltete wurden. Winzige, im Labor gezüchtete Miniaturversionen der Magenschleimhaut, sogenannte Organoide, und Assembloide, eigens für diesen Zweck entwickelte Kombinationen aus Schleimhaut- und Bindegewebszellen, dienten im weiteren Verlauf der Untersuchungen dazu, die Kommunikation zwischen den unterschiedlichen Zelltypen nachzustellen und diese gezielt zu unterbrechen. So konnten die Forschenden beobachten, welche Zellen im Gewebe tatsächlich nebeneinander liegen und Signale austauschen. Ob die Erkenntnisse auch für menschliches Gewebe zutreffen, haben sie anschließend an frei zugänglichen Datensätzen überprüft.

Das Forschungsteam traf auf ein erstaunliches Programm, das wie ein perfektes Schachspiel abläuft. Jeder Schritt bereitet bereits den nächsten vor, die Kette endet mit Krebsvorstufen und Krebs, wie Giulia Beccaceci, Erstautorin und Nachwuchswissenschaftlerin in der Arbeitsgruppe von Michael Sigal, erklärt: „Die infizierte Magenschleimhaut wächst nicht einfach schneller, sondern sie wechselt dabei in einen grundlegend anderen Zustand. Schrittweise wird ein Prozess aktiviert, der normalerweise nur in der embryonalen Entwicklung und bei der Wundheilung abläuft.“ Genau aus diesem Grund verändert sich das Gewebe so nachhaltig.

Der Prozess beginnt, indem der Magenkeim ein natürliches Schutzsystem des Magens außer Kraft setzt. Ein Signal fällt aus, das normalerweise dafür sorgt, dass sich die Oberflächenzellen der Schleimhaut kontrolliert erneuern und Bakterien tolerieren. Folglich wird das Immunsystem alarmiert, Immunzellen wandern ein und produzieren entzündungsfördernde Botenstoffe, vor allem Interleukin-1 β . Dieses wiederum wirkt nicht auf die Schleimhaut selbst, sondern auf das darunter liegende Bindegewebe. Von dort folgt schließlich das entscheidende Signal: Ein Gewebshormon, das normalerweise bei der Heilung von Verletzungen hilft, schaltet die Schleimhaut in den Reparaturmodus. Die Zellen wachsen daraufhin unkontrolliert und teilen sich vermehrt. „Das Bindegewebe ist also nicht nur Zuschauer, sondern der eigentliche Schalter“, schließt Giulia Beccaceci.

Der Weg in die Erkrankung lässt sich aufhalten

Nachdem nun erstmals der Weg von einer Infektion mit *Helicobacter pylori* über chronische Magenentzündung hin zu Krebsvorstufen und Krebs verstanden ist, bleibt die Frage: Wie lassen sich Erkrankungen effektiv verhindern? „Wer ein erhöhtes Risiko hat, etwa durch Magenkrebs in der Familie, Beschwerden oder eine bekannte Infektion, sollte auf den Magenkeim getestet und bei positivem Befund antibiotisch behandelt werden“, sagt Michael Sigal. „Das ist unkompliziert und senkt das Magenkrebsrisiko nachweislich. Denn dem Gewebe wird so der Dauerreiz genommen, der die krankmachende Umbaukette in Gang hält.“

Doch nicht bei allen Betroffenen normalisiert sich die Magenschleimhaut nach einer Antibiotika-Behandlung vollständig. In manchen Fällen ist das Gewebe bereits nachhaltig umprogrammiert und das Risiko einer Krebsentwicklung besteht weiter. „Um diese Menschen zuverlässig zu erkennen, entwickeln wir gerade Marker, die in Proben der Schleimhaut aufzeigen, ob sie auf dem Weg zu einer Krebsvorstufe ist“, erklärt der Mediziner Sigal. „Außerdem kennen wir jetzt die einzelnen Schritte der Kette und damit mögliche Angriffspunkte für Medikamente. So ließe sich die Dreieckskommunikation über das Bindegewebe unterbrechen, indem diese Zellen für den Entzündungsbotschaft Interleukin-1 β unempfindlich gemacht werden. Das würde den Umbau des Gewebes und krankhaftes Schleimhautwachstum verhindern.“

Hoffnung machen den Forschenden Beobachtungen früherer Bevölkerungsstudien, nach denen die regelmäßige Einnahme bekannter Entzündungshemmer zu einem geringeren Risiko für Magen-Darm-Tumoren führte. Auch diese Medikamente blockieren ein Element der nun offen gelegten Kette, das Enzym COX-2. Demnach funktioniert das Prinzip, wobei die neuen Erkenntnisse helfen, die Kette noch gezielter und nebenwirkungsärmer zu unterbrechen.

Molekulare Prävention: Hilfe, bevor Menschen krank werden

Krebsprävention heißt heute meist Früherkennung, also ein möglichst frühes Entdecken bereits bestehender Tumoren. Für Michael Sigal und sein Team beginnt Prävention noch viel früher. Eben dann, wenn noch kein Krebs vorliegt, das Gewebe aber schon auf dem Weg dorthin ist. Um Menschen mit einem erhöhten Risiko besser betreuen zu können und ihre Gewebeproben wissenschaftlich zu untersuchen, baut das Team derzeit eine Cancer Prevention Clinic an der Charité auf. Zusammen mit Forschenden des Exzellenzclusters ImmunoPreCept wird es darum gehen, die Phase, in der noch kein Krebs vorliegt, immer besser zu verstehen.

„Zwar wissen wir jetzt, dass sich die Krebsentstehung verhindern lässt, wenn man früh genug eingreift. Ob aber eine bereits umprogrammierte Schleimhaut wieder in den Normalzustand zurückfinden kann, ist noch offen“, sagt Michael Sigal. Eine entscheidende Frage, an der die Forschenden schon jetzt arbeiten. Das gesammelte Wissen soll in einem Präventionskonzept münden, das hilft, Menschen mit erhöhtem Risiko für Magenkrebs zu erkennen, ihren Gewebezustand messbar zu machen und den Übergang zur Erkrankung gezielt aufzuhalten oder umzukehren. Anlaufstelle für Patient:innen ist dabei die Cancer Prevention Clinic.

*Beccaceci G et al. *Helicobacter pylori* triggers gastric mucosal remodeling toward a fetal-like transcriptional program via stromal IL-1 β signaling. *Nat Commun* 2026 Sep 16. doi: 10.1038/s41467-026-77520-1

Über die Studie

Zu den Untersuchungen beigetragen haben neben Wissenschaftler:innen der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie der Charité Forschende des Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB), Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), des Exzellenzclusters ImmunoPreCept, des Instituts für Experimentelle Innere Medizin der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, des Max-Planck-Instituts für Infektionsbiologie, Berlin, des Berlin Institute of Health (BIH) in der Charité, im BIH Charité Clinician Scientist Program und der Berlin School of Integrative Oncology (BSIO) der Charité. Gefördert wurden die Arbeiten unter anderem durch den Europäischen Forschungsrat (ERC Starting Grant REVERT), die Deutsche Forschungsgemeinschaft, das Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt, das Einstein Center 3R sowie das Exzellenzcluster ImmunoPreCept.

Exzellenzcluster ImmunoPreCept: Krankheiten verhindern statt später behandeln

Wo endet Gesundheit, wo beginnt Krankheit – und was passiert dazwischen? Forschende des Exzellenzclusters ImmunoPreCept möchten herausfinden, was uns auf zellulärer und molekularer Ebene gesund hält. Im Fokus stehen chronisch-entzündliche Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis oder Morbus Crohn sowie Krebserkrankungen, bei denen Fehlfunktionen unseres Immunsystems eine Rolle spielen. Die Forschenden wollen verstehen, welche biologischen Prozesse den menschlichen Körper gesund halten, was diese aus dem Gleichgewicht bringt und wie sich Krankheiten rechtzeitig verhindern lassen. Dazu analysieren sie zelluläre Signalwege, also die Kommunikation in und zwischen den Zellen in Geweben. Langfristig sollen individuelle präventive Behandlungsansätze entstehen, die Krankheiten verhindern, schon bevor erste Symptome auftreten.

Links:

[Originalpublikation](#)

[Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie](#)

[Charité Cancer Prevention Clinic](#)

[Exzellenzcluster ImmunoPreCept](#)

[Berliner Institut für Medizinische Systembiologie \(MDC-BIMSB\)](#)

[Wie H. pylori das Gewebe verändert. Pressemitteilung vom 11.04.2022](#)