

Metastasierungsmechanismen verstehen

Metastasen, also die Tochtergeschwulste von Krebszellen, sind bei vielen Krebsformen ein zentrales Problem. Als Abkömmlinge des Primärtumors können sie in entfernten Organen wachsen und sind oft schwer erkennbar. Ein Forschungsteam am Institut für Genetik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU) hat nun molekulare Mechanismen entdeckt, die die Ansiedlung von Krebszellen in anderen Geweben ermöglichen können. Die Ergebnisse stellt das Team um Dr. Tobias Reiff in der Fachzeitschrift Nature Communications vor.

Biologie: Veröffentlichung in Nature Communications

Tumore entstehen, wenn sich Zellen durch Mutation so verändern, dass ihnen wichtige Funktionen verloren gehen. Solche Zellen können sich dann oft unbegrenzt teilen, da der Zelltodmechanismus ausgehebelt ist oder sie in der Lage sind, das Immunsystem zu umgehen. Wird ein Tumor rechtzeitig entdeckt, kann er zumeist therapiert werden: durch Operationen, Bestrahlungen oder Chemotherapien, häufig in Kombination. Je nach betroffenem Organ und Tumorart sind die Heilungschancen oft gut.

Die Arbeitsgruppe um Dr. Reiff konzentriert sich auf Darmtumore, welche häufig erst spät entdeckt werden. Reiff erklärt: „Eventuell hat der Krebs dann schon gestreut, und dann wird es gefährlicher: Einzelne Krebszellen gelangen dann in andere Gewebe, siedeln sich dort an, wachsen und zerstören so lebenswichtige andere Organe.“ Laut dem Deutschen Krebsforschungszentrum sterben rund 90 Prozent der Krebspatientinnen und -patienten nicht am Primärtumor, sondern an seinen Metastasen.

Reiff und sein Team untersuchen, wie sich Zellen vom Primärtumor abspalten und über den Blut- oder Lymphkreislauf verbreiten (die sogenannte Dissemination) und sich dann in anderen Geweben ansiedeln (das „Homing“). „Diese Vorgänge sind nur unzureichend verstanden. Entgegen früherer Meinung wissen wir heute, dass Tumore schon früh streuen können. Körper-eigene Abwehrmechanismen verhindern aber zunächst meist noch erfolgreich, dass sich die so abgelösten Zellen ausbreiten“, erläutert Reiff.

Die Forschenden identifizierten nun Signalmoleküle, sogenannte Netrine, sowie den zugehörigen Rezeptor („Frazzled/Deleted in Colorectal Cancer“, kurz DCC), welche kontrollieren, wann sich einzelne Zellen aus dem Tumor lösen und wandern. Als Forschungsobjekt diente die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*. Sie ist ein besonders geeigneter Modellorganismus, weil die Fliegen kurze Lebenszyklen haben und täglich Nachkommen erzeugen.

„Wenn wir die zugrundeliegenden Mechanismen der Metastasierung bei *Drosophila* verstehen, ergeben sich möglicherweise auch Ansatzpunkte für Therapien beim Menschen“, betont Dr. Lisa Zipper, Erstautorin der Studie in *Nature Communications*. Auf genetischer Ebene bestehen große Ähnlichkeiten, etwa gleichen sich die tumortreibenden Signalwege – welche die Teilungshäufigkeit, den Zelltod und das Zellschicksal bestimmen – in großen Teilen.

Die Düsseldorfer Forschenden untersuchen die Fliegen mit moderner Lasermikroskopietechnik. Mithilfe von fluoreszenzmarkierten Proteinen – die über Laserimpulse selektiv sichtbar gemacht werden können – verfolgten sie, wie Stammzellen migrieren und welche Moleküle an der

Metastasierung beteiligt sein können. Den hierzu entwickelten neuen Experimentieransatz taufen die Forschenden „Hamelin Assay“ – in Anlehnung an das Märchen vom Rattenfänger von Hameln. Hiermit konnten sie detailliert bestimmen, wie die Richtung wandernder Zellen im Darm durch Netrine gelenkt wird – ähnlich wie die Ratten im Märchen durch die Flöte des Rattenfängers.

„Bei rund 65 Prozent der Darmkrebspatienten ist dieses Rezeptormolekül verändert. Dies ist ein gutes Indiz dafür, dass die Netrine bei der Krebsverbreitung eine Rolle spielt“, so Reiff. Weitere Studien sollen zeigen, ob zukünftige Therapien, die der Metastasierung entgegenwirken, am DCC-Rezeptor ansetzen können.

Die Forschungsarbeiten wurden von der Wilhelm Sander-Stiftung und der Deutschen Krebshilfe gefördert.

Ausführliche Bildunterschrift:

Der neu entwickelte Hamelin-Assay zeigt, wie Netrin-Moleküle (weiße Kreise) über die Fra/DCC-Rezeptoren in intestinalen Stammzellen (grüne Zellen) die Wanderung von Krebszellen über Organgrenzen (rote Linie) hinaus induzieren. Der Rattenfänger, der die Netrine aus seiner Flöte ausstößt, symbolisiert, wie die sich die losgelösten Krebszellen durch den Körper bewegen, um später Metastasen zu bilden. (Bild: HHU / Tobias Reiff)

Originalpublikation:

Lisa Zipper, Pol Ramon-Cañellas, Filiz Akkas-Gazzoni & Tobias Reiff; Frazzled/DCC directs spatial progenitor integration ensuring steady-state intestinal turnover; Nature Communications 17, 2491 (2026)

DOI: 10.1038/s41467-026-70704-9

Weitere Informationen:

<https://www.krebsinformationsdienst.de/aktuelles/detail/metastasen-die-toedlichen-toechter>