

Stoffwechselspuren sollen Darmkrebsrisiko früher sichtbar machen

Forschende untersuchen frühe, möglicherweise noch umkehrbare Veränderungen der Darmschleimhaut - Bundesforschungsministerium fördert Verbundprojekt NAD-MAGIC mit knapp zwei Millionen Euro

Darmkrebs früher erkennen und möglichst verhindern: Das ist das Ziel des neuen Verbundprojekts NAD-MAGIC. Darmkrebs entwickelt sich meist über viele Jahre, lange bevor ein Tumor sichtbar wird. Wie chronische Entzündungs- und Alterungsprozesse das Gewebe so verändern, dass die Entstehung von Krebsvorstufen begünstigt wird, ist bislang nur unzureichend verstanden. Deshalb sucht NAD-MAGIC nach frühen Stoffwechseleränderungen der Darmschleimhaut, die einer Krebsentstehung vorausgehen könnten.

Das Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt (BMFTR) fördert das Projekt über 36 Monate mit 1.949.784 Euro. Koordiniert wird NAD-MAGIC am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel.

Im Mittelpunkt steht das lebenswichtige Stoffwechsellmolekül NAD^+ , ausgeschrieben Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid. Zellen benötigen es unter anderem für ihre Energieversorgung und die Reparatur von Schäden am Erbgut. Die zentrale Hypothese des Forschungsverbunds lautet: Chronische Entzündungsprozesse die insbesondere im Rahmen der Alterung auftreten könnten den NAD^+ -Stoffwechsel langfristig stören. Dadurch würden Zellen der Darmschleimhaut zunehmend die Fähigkeit verlieren, Schäden an ihrer DNA zuverlässig zu beheben. Noch bevor Krebs entsteht, könnten sich messbare Stoffwechselzustände entwickeln, die die Zellen besonders verletzlich machen und eine spätere Tumorentstehung begünstigen.

„Wir wollen den Zeitraum in den Blick nehmen, in dem noch kein Tumor vorhanden ist, sich in den Zellen aber möglicherweise bereits eine gefährliche Entwicklung abzeichnet“, sagt Prof. Dr. Konrad Aden, Koordinator von NAD-MAGIC, Oberarzt der Klinik für Innere Medizin I des UKSH und Arbeitsgruppenleiter am Institut für Klinische Molekularbiologie von UKSH und Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. „Wenn wir solche frühen Stoffwechselzustände erkennen, ihre Ursachen verstehen und gezielt beeinflussen können, eröffnet das langfristig die Chance, Darmkrebs nicht nur früher zu diagnostizieren, sondern seiner Entstehung möglichst zuvorzukommen.“

Neuer Blick auf die Entstehung von Krebs

NAD-MAGIC verfolgt einen Paradigmenwechsel: Während bislang vor allem genetische Veränderungen als Ausgangspunkt der Krebsentstehung betrachtet werden, untersucht das Projekt erstmals systematisch, ob Veränderungen des Zellstoffwechsels bereits vorher auftreten. Der Blick richtet sich damit von der Behandlung bestehender Tumoren auf frühe, möglicherweise noch umkehrbare Krankheitsstadien.

Eine Schlüsselrolle spielt die Metabolomik, also die umfassende Analyse kleiner Stoffwechsellmoleküle. Mit hochauflösender Massenspektrometrie untersuchen die Kieler Forschungsteams den NAD^+ -Stoffwechsel der Darmschleimhaut. So ist es möglich, räumliche

Stoffwechselkarten auf molekularer Ebene zu erstellen. Sie sollen zeigen, wo im Gewebe auffällige Veränderungen beginnen und welche Zellen betroffen sind.

Diese Karten werden mit Einzelzell- und Genomanalysen sowie mathematischen Modellen verbunden. Das UKSH, die Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und der Exzellenzcluster „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) bringen dabei ihre Kompetenzen in der Erforschung chronisch-entzündlicher Erkrankungen und der Präzisionsmedizin ein. Ziel ist es, charakteristische Stoffwechsellmuster zu identifizieren, die auf ein erhöhtes Krebsrisiko hinweisen könnten – möglichst bevor Veränderungen mit herkömmlichen Gewebeuntersuchungen oder klinisch erkennbar werden.

Beteiligt sind außerdem die Charité – Universitätsmedizin Berlin, das Berliner Institut für Medizinische Systembiologie des Max Delbrück Centers (MDC-BIMSB) und die Technische Universität München. In Berlin wird untersucht, ob die entdeckten Stoffwechsellmuster mit frühen Veränderungen des Erbguts zusammenhängen. „Wir wollen verstehen, wie Veränderungen des Zellstoffwechsels die Stabilität des Erbguts beeinflussen und ob sie auftreten, bevor sich ein Tumor bildet“, sagt Prof. Dr. Ashley D. Sanders, Arbeitsgruppenleiterin am MDC-BIMSB und Professorin für Genominstabilität und somatischen Mosaizismus an der Charité. „Dazu verbinden wir Genomanalysen einzelner Zellen mit Stoffwechsellmessungen und suchen nach frühen Anzeichen dafür, dass sich Zellen zu einer Krebsvorstufe entwickeln.“

Frühe Zustände gezielt beeinflussen

Am TranslaTUM, dem Zentralinstitut für Translationale Krebsforschung der Technischen Universität München, wird in präklinischen Modellen geprüft, ob sich die Stoffwechselveränderungen beeinflussen lassen. Ziel ist es herauszufinden, ob eine Wiederherstellung der NAD⁺-Verfügbarkeit frühe krebsfördernde Entwicklungen begrenzen kann. „Entscheidend ist die Frage, ob es ein Zeitfenster gibt, in dem sich die gefährliche Entwicklung noch umkehren lässt“, sagt Dr. Markus Tschurtschenthaler vom TranslaTUM. „Unsere Modelle sollen zeigen, welche präventiven Ansätze dafür grundsätzlich infrage kommen.“

Langfristig sollen aus den Ergebnissen Biomarker entstehen, mit denen sich Menschen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko früher identifizieren und gezielter überwachen lassen. Bis zu einer möglichen Anwendung in der Versorgung sind jedoch weitere Forschung und klinische Studien erforderlich. Aus dem Projekt lassen sich derzeit keine Empfehlungen zur Einnahme von NAD⁺-Vorstufen oder anderen Stoffwechselpräparaten ableiten.