

Warum Darmkrebs ins Gehirn streut: genetische Mechanismen entschlüsselt

Eine aktuelle Studie untersucht die chromosomalen Mechanismen, die die Metastasenbildung von Darmkrebs im Gehirn begünstigen

Darmkrebs, auch kolorektales Karzinom genannt, entwickelt sich häufig aus gutartigen Wucherungen der Darmschleimhaut, den sogenannten Adenomen. Werden diese nicht rechtzeitig entdeckt und entfernt, können sie zu bösartigen Tumoren heranwachsen. Solche Tumoren weisen oft komplexe Veränderungen in ihren Chromosomen – den Trägern der Erbinformation – auf, die von Person zu Person unterschiedlich sind und sogar innerhalb eines einzelnen Tumors variieren können. Am Lehrstuhl für Humangenetik an der Medizinischen Fakultät der Universität Augsburg und dem Universitätsklinikum Augsburg forscht Prof. Dr. Monika Golas an genetischen Mechanismen, um die Metastasenbildung besser zu verstehen und personalisierte Ansätze zur Behandlung von Darmkrebs zu entwickeln.

Zusammen mit einem interdisziplinären Forscherteam, bestehend aus Forschenden aus Augsburg sowie aus Hannover und Göttingen, wurden nun über 3800 Fälle von kolorektalen Karzinomen analysiert, um die Rolle chromosomaler Veränderungen bei der Metastasenbildung zu entschlüsseln. Die Ergebnisse der Studie wurden aktuell in der renommierten Fachzeitschrift *Nature Communications* veröffentlicht. Die Studie zeigt, dass Hirnmetastasen im Vergleich zu den häufigeren Leber- und Lungenmetastasen eine besonders hohe Last an chromosomalen Imbalancen aufweisen. „Wir haben spezifische Veränderungen im KRAS-Gen identifiziert, die mit einem aggressiveren Tumorverhalten assoziiert sind“, erklärt Prof. Monika Golas, Leitautorin der Studie. Besonders bemerkenswert ist die Kombination aus KRAS-Mutationen und einer Vervielfältigung des KRAS-Gens bei Hirnmetastasen.

KRAS-Amplifikation und Zuckerstoffwechsel: Neue Einblicke in die Organ-spezifische Metastasierung

Die genetischen Muster fördern eine metabolische Umstellung der Tumorzellen hin zur Glykolyse, einem für Tumoren typischerweise bevorzugten Zuckerstoffwechselweg, und aktivieren Zellzykluswegen, die letztlich die Metastasenbildung im Gehirn begünstigen. „Unsere Untersuchungen zeigen, dass bestimmte chromosomale Imbalancen die Ausbreitung in spezifische Organe begünstigen“, betont Prof. Monika Golas. Die Forschenden konnten zudem feststellen, dass sich diese komplexen Veränderungsmuster bei Hirnmetastasen eher später entwickeln – im Gegensatz zu weniger komplexen Mustern in Leber- und Lungenmetastasen.

Die Studie kombiniert moderne Technologien wie Next Generation Sequencing mit molekularer Zytogenetik von Metastasen, die zuvor nicht mittels einer zielgerichteten Therapie behandelt wurden. Diese Herangehensweise ermöglicht es den Forschenden, genetische Veränderungen zu identifizieren, die unabhängig von zielgerichteten therapeutischen Interventionen entstanden sind. Ein besonderes Augenmerk gilt der Amplifikation von Chromosom 12p, das das KRAS-Gen trägt. „Bereits ohne den Einsatz zielgerichteter Therapien weisen Hirnmetastasen häufig eine Amplifikation dieses Chromosomenarms auf“, so Prof. Monika Golas weiter.

Perspektiven für gezielte Therapien

Die Ergebnisse der Studie könnten in Zukunft dazu beitragen, eine Metastasierung vorherzusagen und personalisierte Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln. „Unsere Forschung vertieft nicht nur das Verständnis der biologischen Mechanismen hinter der Metastasierung, sondern zeigt auch, wo die Tumorzellen angreifbar sind“, sagt Prof. Monika Golas abschließend. Perspektivisch erhoffen sich die Forschenden, die personalisierte Therapie für Patientinnen und Patienten mit Darmkrebs weiter zu verbessern.

Originalpublikation:

<https://www.nature.com/articles/s41467-025-58413-1>