

09. Juni 2017

Tumorbildung durch Signale aus angrenzendem Gewebe

Der gängigen Lehrmeinung nach entsteht Krebs dadurch, dass einzelne Zellen durch Defekte in ihrer Erbsubstanz entarten, dadurch zusätzliche Fehler entstehen und letztlich die betroffenen Zellen beginnen, unkontrolliert zu wachsen. Diese Primärtumoren können streuen und an anderen Stellen im Körper Metastasen bilden. Aber der Ursprung für Tumorbildung muss nicht notwendigerweise in den betroffenen Zellen selbst liegen, wie eine Studie der Universität Freiburg jetzt zeigt. Signale zur Entartung können auch von außen kommen - und besonders teilungsaktive, aber eigentlich intakte Stammzellen umprogrammieren.

Eigentlich hatten die Forscher nur die Rolle des Genschalters FOXO untersuchen wollen. Dessen Aktivierung führt in allen bislang untersuchten Organismen zu höherer Widerstandsfähigkeit gegen Stress. Beim Fadenwurm *C. elegans* verdoppelt FOXO-Aktivität die Lebenserwartung sogar. Zudem waren FOXO weitere positive Einflüsse nachgesagt worden, etwa bei der Unterdrückung von Tumorentstehung. Nachdem aber bei verschiedenen Leukämien auch seine gegensätzliche, tumorfördernde Rolle beobachtet worden war, wollte die Arbeitsgruppe um die Freiburger Molekulargenetiker Dr. Wenjing Qi und Prof. Dr. Ralf Baumeister diese widersprüchlichen Resultate bei der Krebsentstehung in *C. elegans* näher untersuchen. In dem nur einen Millimeter kleinen Tier können Genfunktionen besonders leicht manipuliert und analysiert werden.

Tatsächlich reichte die Aktivierung von FOXO aus, um in den Stammzellen einen Tumor entstehen zu lassen. Als die Forscher jedoch die Ursache für diesen Krebs lokalisieren wollten, stellten sie fest, dass diese nicht in den Tumorzellen selbst zu finden war, sondern in ganz anderen Geweben, darunter hauptsächlich Hautzellen. Die Forscher folgerten daraus, dass ein falsches Signal aus dem umliegenden Gewebe an die Stammzellen weitergegeben wird und dort einen Tumor bilden kann. An diesem Signal beteiligt sind einige schon bekannte, aber auch mehrere neu entdeckte krebserzeugende Gene. „Mit *C. elegans* konnten wir genau diejenigen unter den 20.000 Genen der Erbsubstanz bestimmen, die für die Tumorbildung verantwortlich sind“, erläutert Qi. „Noch haben wir die Suche nicht abgeschlossen, aber schon mehr als zehn solcher Risikogene gefunden.“

„Stammzellen liegen in vielen Organen schlafend vor. Sie sind ein Reservoir des Immunsystems zum Ersatz defekter Körperzellen, und sie müssen auch die Zellen des Embryos bilden“, erklärt Baumeister, der Leiter der Studie. „Wir gehen davon aus, dass ein fehlgeleitetes Signal aus normalerweise unverdächtigen Zellen, in unserem Beispiel Hautzellen, ausreicht, um das Teilungsprogramm von Stammzellen durcheinanderzubringen. Die betroffenen Stammzellen selbst brauchen dann keine Mutation aufzuweisen, um einen Tumor zu bilden. Sie wirken eher wie fehlgeleitete Feuerwerkskörper, die statt am Nachthimmel in einer Menschenmenge Funken sprühen.“ Die Forscher wollen nun die Natur dieser grenzüberschreitenden Signale entschlüsseln und verstehen. „Alle bislang gefundenen Gene gibt es auch beim Menschen, und die bisherigen Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass Tumoren in gleicher oder ähnlicher Form auch bei uns entstehen könnten“, sagt Baumeister. Der Mechanismus dieser Krebsentstehung lasse vermuten, dass Metastasen gebildet werden können, ohne dass vorher an einem anderen Ort ein Primärtumor aufgetreten war. Bei rund einem Drittel aller metastasierenden Tumoren werden nämlich nie solche primären Tumorherde gefunden.

Quelle: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Literatur:

Qi, W., Yan, Y, Pfeifer et al.

C. elegans DAF-16/FOXO interacts with TGF- β /BMP signaling to induce germline tumor formation via mTORC1 activation.

PLoS Genet 13(5): e1006801. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006801> (open access)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549065>