Gekaperter Immun-Aktivator fördert Wachstum und Ausbreitung von Darmkrebs

Über einen komplexen, sich selbst verstärkenden Rückkopplungsmechanismus verschaffen sich Darmkrebszellen Platz, indem sie umgebende gesunde Darmzellen in den Tod treiben – und befeuern gleichzeitig ihr eigenes Wachstum. Angetrieben wird diese Rückkopplungsschleife durch einen Aktivator des angeborenen Immunsystems. Dies entdeckten Forscher vom Deutschen Krebsforschungszentrum und von der Universität Heidelberg am Darmgewebe von Fruchtfliegen.

Den gut funktionierenden Zustand eines Organs oder Gewebes aufrecht zu erhalten, erfordert eine ausgewogene Balance von Zellwachstum und Differenzierung auf der einen Seite, der Eliminierung von defekten Zellen auf der anderen Seite. Das Darmepithel ist ein gut untersuchtes Beispiel für diese als „Gewebe-Homöostase" bezeichnete Balance: Stammzellen in den Darmkrypten produzieren ständig Vorläuferzellen, die weiter ausdifferenzieren, um die schnell verschleißenden reifen Zellen der Darmschleimhaut zu ersetzen.

Das Wachstum erfordert eine stetige dynamische Reorganisation der Gewebearchitektur: Defekte Zellen müssen aus dem Verbund verdrängt werden, auch durch mechanische Mechanismen. Tumorzellen stören dieses fein austarierte Gefüge: Für ihre Expansion verschaffen sie sich rabiat Platz. Wie genau sie dabei vorgehen, war bislang nicht verstanden.

Jun Zhou, Erica Valentini und Michael Boutros vom Deutschen Krebsforschungszentrum und von der Universität Heidelberg haben diese Vorgänge nun am Darmepithel der Fruchtfliege untersucht, das ähnlich aufgebaut ist wie der Darm von Säugetieren. Durch Blockade des wichtigen BMP-Signalwegs lösten die Forscher im Fliegendarm zahlreiche Tumore aus. An diesem Modell deckten sie auf, wie die Krebszellen durch einen raffinierten, sich selbst verstärkenden Rückkopplungseffekt ihr eigenes Wachstum beschleunigen.

Zunächst zerreißen Tumorzellen die Gewebestruktur, indem sie unter anderem auf die Zell-Adhäsion einwirken. Der dadurch veränderte mechanische Zusammenhalt der Darmzellen aktiviert einen stressempfindlichen Signalweg in benachbarten Darmzellen, was wiederum bewirkt, dass Gene abgelesen werden, die den programmierten Zelltod (Apoptose) fördern: Das Team konnte in den Darmzellen rund um einzelne Tumorzellen große Mengen von Proteinen nachweisen, die den Zelltod einleiten.

Vermutlich durch Zytokine, die von sterbenden Darmzellen abgegeben werden, wird in den Tumorzellen der wachstumsfördernde JAK/Stat-Signalweg aktiviert, was zur weiteren Ausbreitung des Tumors führt.

Das Team fand außerdem heraus, dass für diesen Prozess der Immun-Aktivator PGRP-LA erforderlich ist. Wird PGRP-LA ausgeschaltet, so sterben weniger Darmzellen durch Apoptose und auch das Tumorwachstum verlangsamt sich. „Die Darmkrebszellen kapern offenbar ein Signalmolekül des angeborenen Immunsystems und missbrauchen es für ihre Zwecke. Damit schlagen sie zwei Fliegen mit einer Klappe: Sie verschaffen sich Platz, indem sie Darmzellen in ihrer Umgebung eliminieren – und befeuern zusätzlich ihr eigenes Wachstum", erklärt Studienleiter Michael Boutros. Ob dieselben Mechanismen auch bei der Ausbreitung menschlicher Darmtumoren eine Rolle spielen, sollen zukünftige Untersuchungen ergeben.

Originalpublikation:

Jun Zhou, Erica Valentini und Michael Boutros: Microenvironmental innate immune signalling and cell mechanical responses promote tumor growth. Developmental Cell 2021, DOI: 10.1016/jdevcell.2021.06.007

Pressemitteilung

12.07.2021
Quelle: DKFZ

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg