Molekularer Wächter bremst die Anpassungsfähigkeit aggressiver Hirntumorzellen

Einer der Gründe für die hohe Aggressivität von Glioblastomen ist ihre ausgeprägte Wandlungsfähigkeit. Ein Team unter der Leitung von Wissenschaftlern aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), dem European Molecular Biology Laboratory (EMBL), dem HITBR* und dem Wellcome Sanger Institut, Cambridge, beschreibt nun in Nature, wie Glioblastomzellen zwischen verschiedenen Zuständen wechseln. Gleichzeitig identifizierten die Forschenden einen zentralen Faktor, der wie ein Wächter der Zellidentität diese Anpassungsfähigkeit begrenzt. Eine zweite, zeitgleich in Nature erscheinende zugehörige Arbeit zeigt, dass Glioblastome trotz ihrer großen Vielfalt einem erstaunlich ähnlichen Entwicklungsweg folgen.

Das Glioblastom gehört zu den aggressivsten Hirntumoren bei Erwachsenen. Eine Ursache dafür ist ihre enorme Vielfalt und Anpassungsfähigkeit: Tumorzellen können unterschiedliche Zustände einnehmen und zwischen ihnen wechseln. Diese sogenannte zelluläre Plastizität trägt dazu bei, dass sich Tumoren weiterentwickeln und auf Therapien reagieren.

Ein internationales Team unter der Leitung von Forschenden vom DKFZ, EMBL und dem Wellcome Sanger Institut in Cambridge zeigt nun, dass diese Zustandswechsel nicht wie früher angenommen zufällig auftreten, sondern einer strukturierten molekularen Logik folgen. Eine Schlüsselrolle spielt dabei der Transkriptionsfaktor MYT1L: Er wirkt wie ein molekularer Wächter, der alternative Zellzustände aktiv unterdrückt und Tumorzellen dadurch in einem vergleichsweise wenig anpassungsfähigen und damit auch weniger aggressiven Zustand hält. MYT1L ist auch außerhalb der Krebsforschung bekannt: Mutationen des Gens zählen zu den bekannten genetischen Ursachen von Autismus-Spektrum-Störungen.

Für die Studie analysierten die Forschenden die Genaktivität und Chromatinzugänglichkeit in mehr als einer Million Zellen aus Glioblastomen von zwölf Patienten. Mit einem eigens entwickelten KI-Verfahren rekonstruierten sie die regulatorischen Netzwerke und Faktoren, die bestimmen, welche Zustände eine Tumorzelle einnehmen kann und welche Wechsel begünstigt oder blockiert werden. Die Vorhersagen wurden anschließend systematisch an Zelllinien geprüft, die aus Patiententumoren isoliert wurden.

Der Wächter der Identität als molekulare Tumorbremse

Dabei erwies sich MYT1L als besonders wirksame molekulare Bremse: Der Faktor „verschließt" Bereiche des Erbguts, die für alternative Zellprogramme benötigt werden, und schränkt damit die Plastizität der Tumorzellen stark ein. Diese Wirkung blieb auch unter Bestrahlung oder der Behandlung mit dem Standardmedikament Temozolomid weitgehend erhalten. In Mäusen wuchsen Glioblastome mit erhöhter MYT1L-Aktivität zudem langsamer, drangen weniger stark in das umliegende Gehirngewebe ein, und die Tiere überlebten länger.

Umgekehrt reaktivierte der Verlust von MYT1L die Plastizität und beschleunigte die Entwicklung bösartiger Merkmale. „Das zeigt, dass die Zellidentität mit geringer Plastizität nur bestehen bleibt, wenn dauerhaft alle anderen Zustände aktiv unterdrückt werden", erklärt Moritz Mall (DKFZ und HITBR*), einer der Studienleiter.

Die Ergebnisse eröffnen eine neue Perspektive auf mögliche Behandlungsstrategien. „Statt ausschließlich das Wachstum von Krebszellen zu hemmen, könnte es künftig auch darum gehen, ihre Fähigkeit zur Veränderung und Anpassung gezielt einzuschränken", sagt Moritz Mall. Bis daraus möglicherweise therapeutische Ansätze entstehen können, sind noch zahlreiche weitere präklinische Untersuchungen erforderlich.

Glioblastome: erstaunlich ähnliche Entwicklungswege

Die Nature-Publikation erscheint gleichzeitig mit einer gemeinsamen Schwesterarbeit, die unter Leitung des Wellcome Sanger Instituts entstand und an der ebenfalls Forschende aus dem DKFZ, dem EMBL und der Universität Cambridge federführend beteiligt waren. Beide Arbeiten beruhen auf demselben umfangreichen Einzelzell- und Multi-Omics-Datensatz aus den zwölf

Glioblastomen.

Mit dieser Arbeit zeigt das internationale Team, dass Glioblastome trotz ihrer großen Vielfalt einem erstaunlich ähnlichen Entwicklungsweg folgen. Tumorzellen starten häufig in einem eher „jungen", entwicklungsähnlichen Zustand und verändern sich mit dem Wachstum des Tumors Schritt für Schritt. Weiter im Tumorinneren reagieren sie zunehmend wie verletzte Gehirnzellen und geraten schließlich in einen Zustand von Sauerstoffmangel und Stress.

Diese verschiedenen Zellzustände sind also nicht zufällig verteilt, sondern bilden typische räumliche Zonen im Tumor. Auch Immunzellen in der Umgebung verändern sich passend zu diesen Zonen und könnten die Entwicklung der Krebszellen mit beeinflussen. „Aus einer Momentaufnahme der Tumorvielfalt wird so eine Landkarte möglicher Wege zwischen den verschiedenen Zuständen des Tumors", sagt Oliver Stegle (DKFZ und EMBL), einer der Studienleiter beider Arbeiten. Er ergänzt „Unsere Ergebnisse liefern eine Art Fahrplan der Entwicklung des Glioblastoms, der langfristig neue Ansatzpunkte für Therapien eröffnen könnte".

* HITBR: Das Hector-Institut für translationale Hirnforschung ist eine gemeinsame Forschungseinrichtung des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und der Hector Stiftung II.

Publikationen:
Manu Saraswat, Laura Rueda-Gensini, Elisa Heinzelmann, Tannia Gracia, Fani Memi, Grant de Jong, Jannes Straub, Cedar Schloo, Dirk C. Hoffmann, Erik Jung, Tim Kindinger, Louis Masclef, Bettina Weigel, Bryce Lim, Faustus Tuschmann, Sophie Weil, Oliver Gould, Richard Mair, Katharina Mikulik, Martin Rohbeck, Wolfgang Wick, Frank Winkler, Omer Ali Bayraktar, Oliver Stegle, Moritz Mall: **Decoding the regulatory programs governing glioblastoma plasticity. Nature 2026, DOI: https://www.nature.com/articles/s41586-026-11177-0**

Grant de Jong, Fani Memi, Tannia Gracia, Olga Lazareva, Oliver Gould, Georgios Solomou, Alexander Aivazidis, Manas Dave, Qianqian Zhang, Melanie Jensen, Ahmet Sureyya Rifaioglu, Joao D. Barros-Silva, Sabine Eckert, Di Zhou, Yvette Wood, Elizabeth Tuck, Sezgin Er, Koen Rademaker, Robert Petryszak, Henry Marshall, Kenny Roberts, Andrew L. Trinh, Shreya Rai, Tyler Shaw, Agnes Oszlanczi, Hayden Powell, Pasha Mazin, Stanislaw Makarchuk, Yinshui Chang, Katarzyna Kania, Liying Jin, Catherine Tudor, Hon Man Chan, Harriet Johnson, Benjamin Rumney, Holly Anderson, Jasmine Halliwell, Vanessa Brito Pereira, Zoi Katsirea, Irfan Mamun, Ilaria Mulas, Annelies Quaegebeur, Mayen Briggs, Jessica Cox, Jimmy Tsz Hang Lee, Laura Rueda-Gensini, Manu Saraswat, Zaira Seferbevoka, Adam Young, Minal Patel, Tarryn Porter, Moritz Gerstung, Martin Prete, Elena Prigmore, Moritz Mall, Harry Bulstrode, Julio Saez-Rodriguez, James Briscoe, David H. Rowitch, Richard Mair, Sam Behjati, Oliver Stegle, Omer Ali Bayraktar: **A spatiotemporal cancer cell trajectory underlies glioblastoma heterogeneity. Nature 2026, DOI: https://www.nature.com/articles/s41586-026-11234-8**

Pressemitteilung

04.11.2026
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)