Neu entdeckter Marker für metastasierten Darmkrebs ist die Achillesferse besonders aggressiver Tumorzellen

Ein Team unter Leitung von Forschenden aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Stammzell-Institut HI-STEM* hat einen vielversprechenden neuen Ansatz zur Behandlung von fortgeschrittenem Darmkrebs entdeckt. Die in Nature veröffentlichte Studie identifiziert einen wichtigen Marker besonders aggressiver und therapieresistenter Darmkrebszellen. Gleichzeitig zeigen die Forschenden an Minitumoren und an Mausmodellen, dass bereits zugelassene Medikamente gegen diesen Marker die Metastasen-initiierenden Zellen gezielt angreifen und in Kombination mit Standard-Therapien deren Wirksamkeit deutlich verbessern können.

Darmkrebs zählt weltweit zu den häufigsten Krebstodesursachen. Besonders kritisch ist die Situation bei metastasierten Tumoren: Sobald sich Krebszellen in andere Organe ausgebreitet haben, sinken die Heilungschancen drastisch. Ein Grund für die schlechte Prognose ist die enorme Anpassungsfähigkeit der Tumorzellen, die häufig unter Therapie ihren biologischen Zustand verändern und dadurch Resistenzen entwickeln. Diese sogenannte zelluläre Plastizität gilt als eine der größten Herausforderungen der Krebsmedizin.

TROP2 kennzeichnet gefährliche Metastasen-initiierende Darmkrebszellen

Das Team um Studienleiter René Jackstadt, HI-STEM und DKFZ, konnte nun nachweisen, dass das Zellmembran-Protein TROP2 (Trophoblast Cell Surface Antigen 2) vor allem in jenen Tumorzellen vorkommt, die mit einem besonders ungünstigen Krankheitsverlauf verbunden sind. Dazu hatten die Forschenden Sequenzdaten großer Patientenkohorten analysiert.

Tumoren mit hoher TROP2-Expression entwickelten häufiger Metastasen und die Betroffenen hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für Rückfälle. In Laborexperimenten stellte sich heraus, dass die TROP2-positiven Zellen Eigenschaften aufweisen, die an frühe Entwicklungsstadien des Darms erinnern. Solche sogenannten „fötalen" Zellzustände gelten seit einigen Jahren als Schlüsselmechanismus für Metastasierung und Therapieresistenz. „TROP2 markiert genau die Darmkrebszellen, die besonders stark zur Metastasenbildung, Krankheitsrückfällen und schlechter Prognose beitragen", fasst Jackstadt zusammen.

Überrascht waren die Forschenden, als sie untersuchten, welche Funktion TROP2 in den Darmkrebszellen ausübt. TROP2-positive Zellen können die Rolle von Krebsstammzellen übernehmen. In bestimmten Tumoren bilden sie eine alternative Stammzellpopulation, die die Fähigkeit besitzt, neue Tumoren zu initiieren und Metastasen zu gründen.

Klinisch zugelassene TROP2-Therapien zeigen Wirkung

Für andere Krebsarten, insbesondere Brustkrebs, sind bereits gegen TROP2-gerichtete Therapeutika für die klinische Anwendung zugelassen. Dabei handelt es sich um Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, die den Wirkstoff gezielt in TROP2-exprimierende Tumorzellen transportieren.

Das Team um Jackstadt testete diese Medikamente in Mini-Tumoren, die in der Kulturschale aus Darmkrebszellen individueller Patienten herangezogen worden waren. Das Ergebnis war eindeutig: Tumoren mit hoher TROP2-Expression sprachen im Laborexperiment besonders gut auf die Behandlung an. Auch in einem Tiermodell reduzierte die Therapie gezielt die gefährlichen TROP2-positiven Zellpopulationen und verlängerte das Überleben von tumortragenden Mäusen deutlich.

Kombinationstherapie im Laborversuch besonders wirksam

An den Mini-Tumoren in der Kulturschale wiesen die DKFZ-Forscher nach, dass die bei Darmkrebs eingesetzten Standard-Chemotherapien die Bildung von TROP2-exprimierenden Tumorzellen fördern.

Doch in diesem Effekt sahen Jackstadt und Kollegen eine therapeutische Chance: Werden Chemotherapie und TROP2-gerichtete Therapien kombiniert, so die Idee, entstehen zunächst mehr Zielzellen für die TROP2-Therapie, die anschließend

durch das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat gezielt eliminiert werden können.

Diese Vermutung konnte das Team experimentell bestätigen: Sowohl an den Tumor-Organoiden als auch an Mausmodellen erwies sich die Kombination aus Standardchemotherapie und TROP2-gerichteter Therapie als besonders wirksam. Die kombinierte Behandlung reduzierte das Krebswachstum und die Metastasenbildung deutlich stärker als die jeweiligen Einzeltherapien.

TROP2: Biomarker und Achillesferse

Die Forschenden sehen in TROP2 sowohl einen Biomarker, um besonders aggressive Tumoren zu identifizieren, als auch einen vielversprechenden therapeutischen Angriffspunkt. „Wir haben hier erstmals für Darmkrebs nachgewiesen, dass sich die Plastizität von Tumorzellen therapeutisch ausnutzen lässt. Durch die Kombination von Chemotherapie und TROP2-Blockade können wir gezielt diejenigen Zellen angreifen, die maßgeblich für Rückfälle und Metastasen verantwortlich sind“, sagt Studienleiter Jackstadt und ergänzt: „Da die Wirkstoffe gegen TROP2 bereits eine Zulassung haben, konnten wir unsere Laborergebnisse vergleichsweise schnell in klinische Studien überführen.“ Gemeinsam mit Ärzten vom Universitätsklinikum Heidelberg und dem NCT Heidelberg testen die DKFZ-Forscher das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat gegen TROP2 bereits in einer Phase 2/3 Studie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Darmkrebs.

Das Heidelberger Institut für Stammzelltechnologie und experimentelle Medizin (HI-STEM) gGmbH wurde 2008 als Public-Private-Partnership von DKFZ und Dietmar Hopp Stiftung gegründet.

Nuria Vaquero-Siguero, Nikolaos Georgakopoulos, Maria C Puschhof, Ioannis Chiotakakos, Jasmin Meier, Sigrid K Fey, Gabriele Diamante, Manuel Mastel, Aitana Guiseris Martinez, Guillaume Belthier, Nikolai Schleußner, Julia Volk, Carolin Artmann, Bryce Lim, Ronald Koschny, Cyrill Wehling, Kyanna S Ouyang, Michael Günther, Solveig Kuss, Paula Hoffmeister, Moritz Mall, Jens Neumann, Steffen Ormanns, Martin Schneider, Thomas Schmidt, Jens Puschhof, Andreas Trumpp, Jacco van Rheenen, Julio Saez-Rodriguez, Bruno C Köhler, and Rene Jackstadt: TROP2 targeting reveals therapy-driven cell state dynamics in colorectal cancer.

Nature 2026,
DOI: 10.1038/s41586-026-10705-2

Pressemitteilung

01.07.2026
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)