



## Pressemitteilung

München, 12. April 2022

# Düsseldorfer Forschende zeigen Abhängigkeit von Tumorstammzellen von Fettsäureoxidation

Darmkrebs gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen – neueste Daten zeigen, dass das Wachstum des Tumors hierbei abhängig von der Verfügbarkeit bestimmter Nährstoffe sein könnte. Durch Analyse von Sequenzierungsdatensätzen konnte ein Team um Dr. Tobias Reiff von der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und Dr. Zeus Antonello vom Cooper Hospital in Philadelphia zeigen, dass Tumorstammzellen von Energiegewinnung aus dem Fettsäureabbau abhängig sind. Gezieltes Entfernen der für den Fettsäureabbau essentiellen Enzyme in einem eigens für diese Studie entwickelten Darmkrebs-Tiermodells führt zu einer starken Reduktion des Darmkrebswachstums. Die Ergebnisse wurden in *Metabolites* veröffentlicht.

Darmkrebs macht etwa jede achte Krebserkrankung in Deutschland aus. Im Laufe des Lebens erkrankt eine von 18 Frauen und einer von 15 Männern. Darmkrebs wird klinisch in vier Schweregrade untergliedert: In Stufe I und II ist der Tumor auf die Darmwand beschränkt und bei früher Entdeckung und Behandlung potenziell heilbar. Breitet sich der Tumor über Lymphknoten aus (Stufe III) und metastasiert in andere Organe (Stufe IV), sinkt die Fünfjahres Überlebensrate auf etwa 50 bis 70 Prozent bzw. 10 bis 14 Prozent.

Darmkrebszellen sind hierbei abhängig von der Zufuhr metabolischer Energie, um sowohl Teilung als auch Wachstum aufrechtzuerhalten. Eine neue Methodik zur Identifikation von sogenannten Expressionsmustern einzelner Zellen ermöglichte es den Forschern jetzt genauer zu betrachten, welche Zellen im Darm bestimmte metabolische Enzyme aktiviert haben, was wiederum Rückschlüsse auf deren Energiegewinnung aus Nährstoffen wie Kohlehydraten, Proteinen oder auch Fettsäuren erlaubt.

Weiterhin wurde die Hypothese untersucht, dass diese Zellen dann ebenfalls abhängig vom Erhalt dieser Nährstoffe sein könnten, was zukünftige attraktive Ziele für neue Therapien hervorbringen könnte. Besonderes Augenmerk lag hierbei auf dem Stoffwechsel der Tumorstammzellen, für die bisher keine spezifischen Therapeutika existieren und die häufig nach Behandlung wieder malignes Wachstum zeigen.



Durch Zuordnen von Millionen von Daten mit intelligenten Algorithmen zeigten die Forschenden, dass Stammzellen des Darms vermehrt Enzyme des Fettsäureabbaus herstellen. Die Relevanz dieser Entdeckung sollte im Folgenden durch Experimente im lebenden Organismus untersucht werden.

Gefördert von der Wilhelm Sander-Stiftung setzt das Team um Dr. Tobias Reiff am Institut für Genetik der HHU hierzu seit fast einem Jahrzehnt erfolgreich das Darmgewebe der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* ein. Das sogenannte Darmepithel der Fliege weist hohe strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit zum menschlichen Darm auf. Sowohl das menschliche als auch das Darmepithel der Fliege wird lebenslang von Stammzellen erneuert, deren Teilung von denselben Signalwegen kontrolliert wird, die beim menschlichen Darmkrebs ebenfalls relevant sind. Wie bereits in einer vorangegangenen, ebenfalls von der Wilhelm Sander-Stiftung unterstützten Arbeit aufgezeigt wurde, sind Faktoren sogar direkt austauschbar, das heißt menschliche Proteine können in der Fliege weiterhin ihre Funktion erfüllen und können so ebenfalls detailliert in diesem genetisch einfach zugänglichen Organismus untersucht und Therapieansätze gefunden werden.

Doktorandin Lisa Zipper konnte nun belegen, dass präzises genetisches Entfernen der für den Fettsäureabbau wichtigen Enzyme in Stammzellen den programmierten Zelltod einleitet. Die Wichtigkeit dieser Erkenntnis wird dadurch unterstrichen, dass Stammzellen des Darms dafür bekannt sind, sowohl Strahlen- als auch chemisch induziertem Zelltod zu widerstehen und daher häufig nach der Behandlung ein Rezidiv bilden.

Im Folgenden sollte nun die Funktion des Fettsäureabbaus in Tumorstammzellen auf das Wachstum von Darmkrebs untersucht werden, wozu ein auf der Genschere CRISPR-Cas9 basierendes Fliegenmodell entwickelt wurde. Dazu Lisa Zipper: „Diese Fruchtfliegen- ‚Avatare‘ bilden hierbei exakt Mutationen von Darmkrebspatienten ab und können bei Bedarf schnell an andere Mutationsspektren angepasst werden. In Avataren mit Mutationen, welche häufig im sporadischen Darmkrebs auftreten, konnten wir durch präzises genetisches Entfernen der für den Fettsäureabbau wichtigen Enzyme eine drastische Reduktion des Darmkrebswachstums erreichen.“

Dr. Reiff zu den weiteren Perspektiven der Forschungsarbeit: „Das hier gewonnene Wissen über diese Abhängigkeit von Darmtumorstammzellen vom Fettsäureabbau zeigt vielversprechende Kandidaten für neue, gezielte Therapieansätze zur spezifischen Behandlung dieses häufigen Tumors auf.“

(4.703 Zeichen inkl. Leerzeichen)

\* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.



## **Wilhelm Sander-Stiftung: Partner innovativer Krebsforschung**

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Forschungsprojekt mit insgesamt rund 138.000 Euro unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 250 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz ausbezahlt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Forschungsstiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

### **Kontakt**

Konstanze Adam  
Wilhelm Sander-Stiftung  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit & Stiftungskommunikation  
Tel.: +49 (0) 89 544187-0  
Fax: +49 (0) 89 544187-20  
E-Mail: adam@sanst.de

## **Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU) ist seit 1965 die Universität der Nordrhein-Westfälischen Landeshauptstadt. Die HHU begreift sich als Bürgeruniversität, die ihr Wissen kontinuierlich mit der Gesellschaft im Großraum Düsseldorf teilt. Ihre Verankerung in Wirtschaft, Kultur und Gesellschaft ist ebenso profilgebend wie ihre Ausrichtung als interdisziplinär agierende deutsche Volluniversität.

An ihrer Medizinischen, Mathematisch-Naturwissenschaftlichen, Philosophischen, Wirtschaftswissenschaftlichen und Juristischen Fakultät studieren rund 34.000 Studierende. Im Fokus der Forschung stehen traditionell die Lebenswissenschaften, ergänzt unter anderem durch Schwerpunkte wie Wettbewerbsforschung, Internet und Demokratie, Algebra und Geometrie sowie Sprache – Wissen – Kognition. 2018 wurde der seit 2012 bestehende HHU-Exzellenzcluster CEPLAS, der die künftige Welternährung durch Nutzpflanzen erforscht, im Rahmen der „Exzellenzstrategie“ von Bund und Ländern bestätigt.

### **Kontakt**

Dr. rer. nat. Arne Claussen  
Stabsstelle Presse und Kommunikation  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Universitätsstraße 1  
40225 Düsseldorf  
Tel.: +49 (0) 211 81-10896  
Fax: 49 (0) 211 81-15279  
E-Mail: Arne.Claussen@hhu.de



## Wissenschaftliche Ansprechpartner

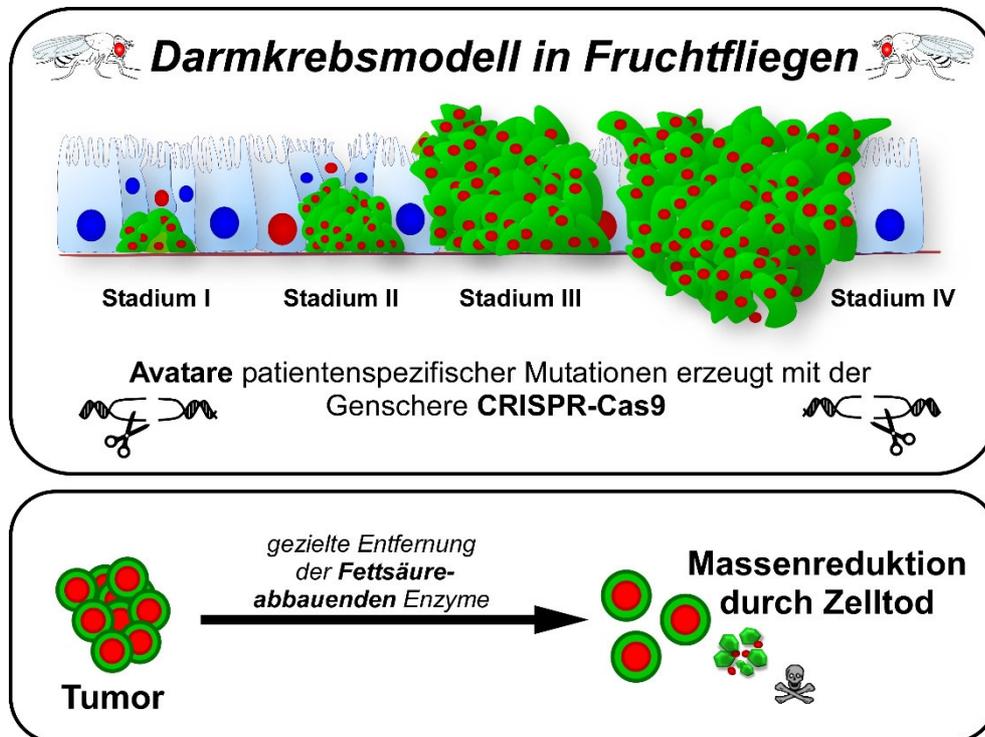
Dr. Tobias Reiff  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Institut für Genetik  
Universitätsstraße 1  
40225 Düsseldorf  
Tel.: +49 (0) 211 81-12525  
E-Mail: reiff@hhu.de  
<http://www.genetics.hhu.de/en/research-rg-reiff.html>

## Originalpublikationen

1. Zipper L, Batchu S, Kaya NH, Antonello ZA, Reiff T The MicroRNA miR-277 Controls Physiology and Pathology of the Adult *Drosophila* Midgut by Regulating the Expression of Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation-Related Genes in Intestinal Stem Cells, *Metabolites* 2022, 12(4), 315.  
<https://doi.org/10.3390/metabo12040315>
2. Zipper L, Jassmann D, Burgmer S, Görlich B, Reiff T. Ecdysone steroid hormone remote controls intestinal stem cell fate decisions via the PPAR $\gamma$ -homolog Eip75B in *Drosophila*. *eLife*. 2020;9:e55795. Published 2020 Aug 10.  
<https://doi:10.7554/eLife.55795>.
3. Reiff T, Jacobson J, Cognigni P, Antonello Z, Ballesta E, Tan KJ, Yew JY, Dominguez M, Miguel-Aliaga I. Endocrine remodelling of the adult intestine sustains reproduction in *Drosophila*. *eLife*. 2015;4:e06930.  
<https://doi:10.7554/eLife.06930>.

## Abbildungen

Zur ausschließlichen Verwendung im Rahmen der Berichterstattung zu dieser Pressemitteilung. Hochauflösendes Bildmaterial lassen wir Ihnen gerne auf Anfrage zukommen: info@sanst.de



## Bildunterschrift

In einem Darmkrebsmodell, das mithilfe der Genschere CRISPR-Cas9 erzeugt wurde, konnten Düsseldorf Forscher zeigen, dass das Wachstum patientenähnlicher Tumoren von funktionellem Fettsäureabbau abhängt.

## Bildquelle

© HHU / Tobias Reiff

## Weitere Informationen

[www.wilhelm-sander-stiftung.de](http://www.wilhelm-sander-stiftung.de)

<https://www.hhu.de/die-hhu/presse-und-marketing/aktuelles/pressemeldungen-der-hhu>

[www.genetics.hhu.de/en/research-rg-reiff.html](http://www.genetics.hhu.de/en/research-rg-reiff.html)