

Neue Erkenntnisse zur Therapie von KRAS-mutiertem Darmkrebs Studie zeigt überraschende Rolle des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR)

(Wien, 26-05-2025) KRAS-Mutationen zählen zu den häufigsten genetischen Veränderungen bei Krebserkrankungen – und gelten als besonders schwer behandelbar. Besonders bei Darmkrebs, der zweithäufigsten Krebstodesursache, schränken solche Mutationen die therapeutischen Möglichkeiten stark ein. Die aktuell im Fachjournal „EMBO Molecular Medicine“ publizierte Ergebnisse einer Studie unter Leitung des Zentrums für Krebsforschung der Medizinischen Universität Wien stellen nun eine bisher wenig beachtete Strategie zur Diskussion: die gezielte Blockade des sogenannten EGFR-Signalwegs – auch bei Vorliegen einer KRAS-Mutation. Damit könnte KRAS-mutierter Darmkrebs besser therapierbar sein als bisher angenommen.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass EGFR, ein Rezeptor auf der Zelloberfläche, auch bei KRAS-mutierten Tumoren eine aktive Rolle spielt – und zwar anders als bisher angenommen“, erklärt Erstautorin Dana Krauß (Zentrum für Krebsforschung der Medizinischen Universität Wien und Comprehensive Cancer Center Vienna von MedUni Wien und AKH Wien). „Dieses Erkenntnis widerspricht der bisher gültigen Annahme, dass dieser Rezeptor bei KRAS-Mutationen keine therapeutische Relevanz hat.“

Mithilfe von sogenannten Organoiden – Mini-Tumoren aus Darmkrebszellen, die aus spezifischen Mausmodellen isoliert wurden – konnte das Forschungsteam nachweisen, dass die Entfernung von EGFR tiefgreifende Auswirkungen auf den Stoffwechsel der Krebszellen hat. Die Zellen verarbeiteten Zucker und Aminosäuren auf völlig andere Weise – ein Hinweis auf neue Schwachstellen in KRAS-mutierten Tumoren. Zudem aktivierte die EGFR-Blockade eine spezifische Genaktivität, die mit einer längeren Überlebenszeit von Patient:innen mit KRAS-Mutation verbunden ist.

Gen könnte zentrale Rolle spielen

EGFR galt bisher als kaum wirksames Therapieziel bei KRAS-mutierten Tumoren. Doch metabolische Analysen zeigten nun, dass die EGFR-Blockade in den Organoiden den Zuckerstoffwechsel (Glykolyse) drosselt und die Tumorzellen stattdessen auf Glutamin ausweichen – ein grundlegender Umbau des Zellstoffwechsels. Gleichzeitig wurden zentrale Wachstumssignalwege deutlich abgeschwächt. Überraschend waren auch die beobachtete Reduktion der Zellgröße sowie die Aktivierung der Stammzellsignatur und des für die Zellentwicklung bekannten Wnt-Signalweges – ein Hinweis darauf, dass die Tumorzellen auf die EGFR-Blockade mit einem alternativen Entwicklungsprogramm reagieren. Dabei rückte das Gen Smoc2 in den Fokus: Es scheint eine Schlüsselfunktion beim Umbau des Zellstoffwechsels und der Aktivierung neuer Signalnetzwerke zu übernehmen. Durch die

Analyse umfangreicher Patient:innendatensätze konnten die Forscher:innen zudem zeigen, dass die identifizierte Gen-Signatur bei Menschen mit KRAS-mutiertem Darmkrebs mit einem besseren Überleben einhergeht.

Bisherige Praxis infrage gestellt

Diese Ergebnisse liefern eine mechanistische Erklärung dafür, warum EGFR auch in KRAS-mutierten Tumoren eine Rolle spielt, und stellen die bisherige Praxis infrage, Patient:innen mit solchen Tumoren grundsätzlich von EGFR-gerichteten Therapien auszuschließen. Zugleich wird der Ansatz gestärkt, in Zukunft Kombinationstherapien zu entwickeln, die sowohl EGFR als auch KRAS blockieren. Auch wenn klinische Studien noch ausstehen, zeigen die Daten: KRAS-mutierter Darmkrebs ist womöglich doch besser behandelbar als lange angenommen. „Diese Forschung zeigt, wie wichtig es ist, Annahmen kritisch zu hinterfragen – insbesondere bei Erkrankungen, für die es bislang kaum wirksame Therapien gibt“, betont Studienleiterin Maria Sibilja, Leiterin des Zentrums für Krebsforschung der MedUni Wien.

Publikation: EMBO Molecular Medicine

EGFR controls transcriptional and metabolic rewiring in KRASG12D colorectal cancer

Dana Krauß, Veronica Moreno-Viedma, Emi Adachi-Fernandez, Cristiano de Sá Fernandes, Jakob-Wendelin Genger, Ourania Fari, Bernadette Blauensteiner, Dominik Kirchhofer, Nikolina Bradaric, Valeriya Gushchina, Georgios Fotakis, Thomas Mohr, Ifat Abramovich, Inbal Mor, Martin Holcman, Andreas Bergthaler, Arvand Haschemi, Zlatko Trajanoski. Juliane Winkler, Eyal Gottlieb, Maria Sibilja

<https://doi.org/10.1038/s44321-025-00240-4>

Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160 11 501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Karin Fehringer, MBA, MSc
Leiterin Informationszentrum und PR
Universitätsklinikum AKH Wien
Wiener Gesundheitsverbund
Tel.: +43 1 404 00-12160
E-Mail: presse@akhwien.at
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
www.akhwien.at

Mag.^a Silke Horcicka
Kommunikation
Comprehensive Cancer Center Vienna
Tel.: +43 1 404 00-19400
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.600 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit mehr als 6.500 Mitarbeiter:innen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, zwölf medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Die MedUni Wien besitzt mit dem Josephinum auch ein medizinhistorisches Museum.

Universitätsklinikum AKH Wien – Kurzprofil

Im Universitätsklinikum AKH Wien des Wiener Gesundheitsverbundes werden jährlich rund 60.000 Patient:innen stationär betreut. Die Ambulanzen und Spezialambulanzen des AKH Wien werden zusätzlich etwa 1,1 Mio. Mal frequentiert. Gemeinsam mit den Ärzt:innen der MedUni Wien stehen für die Betreuung unserer Patient:innen rund 3.000 Krankenpflegepersonen, über 1.000 Angehörige der medizinischen, therapeutischen und diagnostischen Gesundheitsberufe und viele weitere Mitarbeiter:innen der verschiedensten Berufsgruppen zur Verfügung.

Comprehensive Cancer Center Vienna

Das Comprehensive Cancer Center (CCC) Wien der MedUni Wien und des AKH Wien vernetzt alle Berufsgruppen dieser beiden Institutionen, die Krebspatient:innen behandeln, Krebserkrankungen erforschen und in der Lehre bzw. der Ausbildung in diesem Bereich aktiv sind.

(<https://ccc.meduniwien.ac.at/>)