



Foto: DKFZ/Jutta Jung

Jens Puschhof

2011–2014 Bachelor Molekulare Biotechnologie. 2015–2016 Master Onkologie. 2017–2021 Promotion bei Hans Clevers, Universität Utrecht, Niederlande. Seit 2022 Nachwuchsgruppenleiter Epithel-Mikrobiom-Interaktionen, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg.

2023 Deutscher Krebsprävention Forschungspreis (Nachwuchs). Seit 2024 ERC Starting Grant und Tenure Track. Seit 2026 Emmy-Noether-Nachwuchsgruppenleiter. 2026 Forschungspreis der Peter & Traudl Engelhorn Stiftung.

DOI: 10.1007/s12268-026-2703-1

© The Author(s) 2026

■ In den letzten fünfzehn Jahren haben Forschende durch Sequenzierung von Stuhlproben etliche Assoziationen zwischen Bakterien in unserem Darm und verschiedenen Erkrankungen gefunden. Ob diese Bakterien jedoch wirklich zur Entstehung von Krankheiten wie Darmkrebs beitragen, ist deutlich schwieriger zu beantworten. Solche funktionellen Erkenntnisse sind nötig, um neue Präventionsansätze zu ergründen. In meiner Promotionsarbeit bei Hans Clevers konnten wir hierbei einen Durchbruch erzielen und zum ersten Mal Bakterien und Krebsmutationen in direkte kausale Verbindung bringen.

Im Labor meines Doktorvaters wurden vor Kurzem Miniatur-Nachbauten diverser Organe entwickelt, die Organoide. Diese Modelle ermöglichten es uns, die mutagene Wirkung bakterieller Stoffwechselprodukte im Detail zu studieren. Uns interessierten insbesondere bestimmte Stämme von *Escherichia coli*, die über eine Maschinerie auf der *pks*-Genotoxizitäts-Insel das Metabolit Colibactin produzieren. Während bereits bekannt war, dass Colibactin an DNA binden kann, interessierte uns vor allem, was danach in den menschlichen Genen passiert. Nachdem wir unsere

Forschungspreis der Peter & Traudl Engelhorn Stiftung

Bakterielle Fingerabdrücke in unserer DNA

JENS PUSCHHOF

DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM HEIDELBERG

Mini-Organe fünf Monate mit diesen *E. coli* behandelt hatten, sequenzierten wir das Genom der menschlichen Zellen und fanden ein charakteristisches Muster an Mutationen [1]. Genau dieses Muster war wenige Monate zuvor im Darm von Menschen detektiert worden; die Ursache war jedoch noch unklar. Die klare Zuordnung der Mutationen war ein toller Moment, da die Laborarbeit und Patient:innenendaten sich in kurzer Zeit wie ein Puzzle zusammenfügten.

Sechs Jahre später haben wir Hinweise, dass die Colibactin-induzierten Mutationen häufig auftreten: in jedem achten sporadischen Darmkrebsfall, also vermutlich bei hunderttausenden Patient:innen weltweit [2, 3]. Dabei korrelieren diese Mutationen mit dem Auftreten von Darmkrebs in jungem Alter und schalten wichtige Gene in der Darmkrebsentstehung aus, z. B. das *APC*-Gen [2,3].

Aufgrund dieser Muster forschen wir aktuell mit Nachdruck daran, ob eine Verhinderung der bakteriell verursachten Mutationen eine neue Präventionsstrategie für sporadischen und erblich bedingten Darmkrebs darstellen könnte. Wichtige Fragen sind ungeklärt: Wann treten die Mutationen genau auf? Welche Rahmenbedingungen müssen gegeben sein? Und wie könnten wir genotoxische Bakterien daran hindern, an Zellen zu binden und ihre Toxine freizusetzen?

Um diese Fragen zu beantworten, haben wir u. a. die klinische Studie DETECT sowie

meine gleichnamige Emmy-Noether-Gruppe ins Leben gerufen, die junge Patient:innen über Jahre begleitet und die zeitliche Abfolge und den Kontext der Mutagenese verstehen soll. Im Rahmen des von mir mit geleiteten DKTK BACTORG-Konsortiums studieren wir zudem Mikrobiom- und Mutations-Muster in diversen deutschen Kliniken zusammen mit funktionellen Analysen.

Danksagung

Ich danke Cayetano Pleguezuelos-Manzano und Axel Rosendahl Huber, mit denen wir diese neuen Erkenntnisse in tage- und nächtelanger Labor- und Analysearbeit gewonnen haben. Zudem haben wichtige Mentoren wie Hans Clevers und Eran Elinav einen großen Anteil daran, dass ich bereits früh in meiner Forscherlaufbahn weitreichende Fragen stellen konnte. Ohne motivierte klinische Partner:innen, Patient:innen und Patientenvertreter:innen wären die translationalen Ansätze nicht möglich. Zuletzt danke ich meinem „EMIL“-Team am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg dafür, dass sie voller Enthusiasmus neue Wege in der Krebs-Mikrobiomforschung mitgehen. ■

Literatur

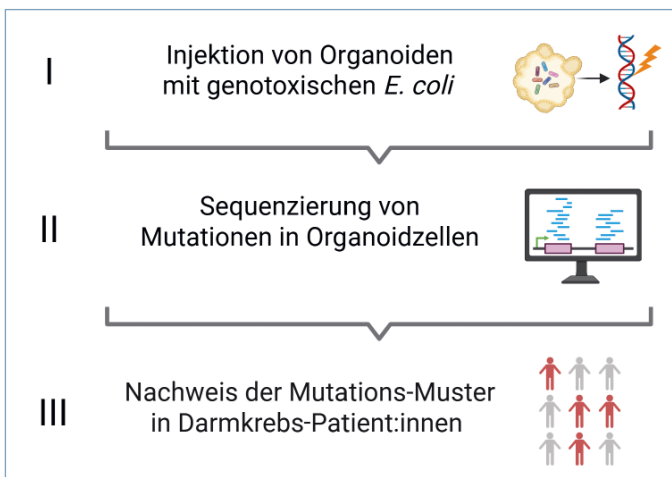
- [1] Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A et al. (2020) Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic *pks+* *E. coli*. *Nature* 580: 269–273
- [2] Rosendahl Huber A, Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J et al. (2024) Improved detection of colibactin-induced mutations by genotoxic *E. coli* in organoids and colorectal cancer. *Cancer Cell* 42: 487–496
- [3] Díaz-Gay M, Dos Santos W, Moody S et al. (2025) Geographic and age variations in mutational processes in colorectal cancer. *Nature* 643: 230–240

Funding: Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Open Access: This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Korrespondenzadresse:

Dr. Jens Puschhof
Epithelium Microbiome Interactions (EMIL), German Cancer Research Center (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 242
D-69120 Heidelberg
jens.puschhof@dkfz-heidelberg.de
www.dkfz.de/epithel-mikrobiom-interaktionen



◀ **Abb. 1:** Mutationsinduktion durch Colibactin. Identifikation der Colibactin-Mutationssignatur durch Organoid-Mikroinjektion, Sequenzierung der Organoidzellen und Nachweis dieser Mutation in 12 % der sporadischen Darmkrebs-Patient:innen. Created in BioRender. Puschhof, J. (2026) <https://BioRender.com/3cd0rpx>.