

## **Leber steuert Auszehrung bei Krebs**

### **Überaktiver Genschalter in der Leber lässt Blutfettwerte sinken**

**Viele Krebspatienten verlieren in dramatischem Ausmaß Fett- und Muskelmasse. Die extreme Auszehrung ist sogar häufig die eigentliche Ursache von Krebstodesfällen. Heidelberger Wissenschaftler entdeckten nun an Mäusen, dass Tumoren die Produktion eines zentralen Genschalters in der Leber anregen. Die Aktivität des Schalters senkt den Blutfettspiegel, so dass die Tiere abmagern. Die Forscher zeigen erstmals, dass die krebssbedingte Auszehrung zentral von der Leber gesteuert wird. Das Ergebnis kann Wege aufzeigen, um den fatalen Verlust an Körpermasse zu bremsen.**

Unter Kachexie oder auch Auszehrung leiden je nach Tumorart bis zu 70 Prozent aller Krebspatienten. Kennzeichnend dafür ist dramatischer Gewichtsverlust, der unabhängig von der Nahrungsaufnahme auftritt. Besonders häufig und auch besonders stark betroffen sind Patienten mit Krebserkrankungen des Verdauungstrakts und der Lunge. Hier kann es zu einem Verlust von bis zu 80 Prozent des Körperfetts und der Skelettmuskelmasse kommen. Der Schwund der Muskulatur macht die Kranken schwach und immobil und verschlechtert das Ansprechen auf die Therapie. Geschätzte 20 Prozent der Krebstodesfälle gelten als direkte Folge der Kachexie, häufige Todesursache ist ein Versagen der Atemmuskulatur.

„Früher glaubten die Ärzte, dass der Krebs den Stoffwechsel so programmiert, dass alle Energie in das Tumorwachstum fließt“, sagt Prof. Dr. Stephan Herzig, der eine Brückenabteilung des Deutschen Krebsforschungszentrums, der Universität Heidelberg und des Universitätsklinikums Heidelberg leitet. Heute gehen Forscher dagegen davon aus, dass die Kachexie eine Reaktion des Körpers auf verschiedene schädliche Stimuli ist, die direkt vom wachsenden Tumor ausgehen. Bei der Suche nach den Ursachen für die Kachexie nahm der Stoffwechselexperte Stephan Herzig nun erstmals die Rolle der Leber als Steuerzentrale des Stoffwechsels ins Visier. „Kachexiepatienten haben oft eine entzündliche Fettleber – das war für uns ein starkes Indiz für eine Beteiligung des Organs.“

Krebskranke Mäuse, so entdeckten die Forscher, haben einen extrem niedrigen Blutfettspiegel – damit fehlt ihrem Körper die wichtigste Energiequelle. In der Leber selbst lagern sie dagegen Fett ein. Die niedrigen Blutfettwerte kommen dadurch zustande, dass die Leber der kranken Tiere nur noch sehr wenig VLDL (very low density lipoprotein) ausschüttet – dieses Lipoprotein ist das Vehikel, das Fette im Blut transportiert. Darüber hinaus sind in der Leber krebsskranker Mäuse die Gene für alle wichtigen Schritte der Fettsynthese blockiert.

„Das ist ein deutlicher Hinweis, dass ein zentraler Genschalter in der Leber die Kachexie antreibt“, so Stephan Herzig. Der Forscher suchte daher bei krebsskranken und gesunden Mäusen gezielt nach Unterschieden bei den Schalterproteinen, die die Genaktivität und damit auch den Energiestoffwechsel der Leber steuern. Tatsächlich entdeckte Herzigs Team deutliche Differenzen beim bisher wenig erforschten Genschalter TSC22D4, der in der Leber krebsskranker Mäuse in größerer Menge vorkommt als bei gesunden Artgenossen.

Herzigs Team wies nach, wie wichtig die Rolle von TSC22D4 bei der Entstehung einer Kachexie ist: Die Forscher legten den Schalter spezifisch in der Leber der Tiere still. Daraufhin bildete das Organ wieder ausreichend VLDL, so dass der Blutfettspiegel der

kranken Tiere anstieg. Außerdem wurden die an der Fettsynthese beteiligten Gene wieder angekurbelt.

„Unsere Ergebnisse belegen zum ersten Mal, dass der dramatische Verlust an Körpermasse zentral von der Leber reguliert sein könnte“, so Stephan Herzig. „Inzwischen wissen wir außerdem, dass TSC22D4 in Leberzellen des Menschen genau die gleiche Wirkung hat. Es gibt Hinweise darauf, dass sich der Genschalter über bestimmte Stoffwechselprodukte steuern lässt und so die fatale Auszehrung möglicherweise gebremst werden könnte. Dieser Ansatz ist allerdings experimentell noch nicht belegt, das wollen wir im nächste Schritt untersuchen.“

Allan Jones, Kilian Friedrich, Maria Rohm, Michaela Schäfer, Carolyn Algire, Philipp Kulozik, Oksana Seibert, Karin Müller-Decker, Tjeerd Sijmonsma, Daniela Strzoda, Carsten Sticht, Norbert Gretz, Geesje M. Dallinga-Thie, Barbara Leuchs, Manfred Kögl, Wolfgang Stremmel, Mauricio Berriel Diaz und Stephan Herzig: Transforming growth factor-beta1 Stimulated Clone-22 D4 is a molecular output of hepatic wasting metabolism  
EMBO Molecular Medicine 2013, DOI: 10.1002/emmm.201201869

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 2.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter [www.dkfz.de/pressemitteilungen](http://www.dkfz.de/pressemitteilungen)

Dr. Stefanie Seltmann  
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
D-69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42 2854  
F: +49 6221 42 2968  
[presse@dkfz.de](mailto:presse@dkfz.de)

Dr. Sibylle Kohlstädt  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
D-69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42 2843  
F: +49 6221 42 2968  
[presse@dkfz.de](mailto:presse@dkfz.de)