

Antikörper-Stau auf den Zellwegen schwächt Blutkrebszellen

Wissenschaftler:innen um Hesso Farhan und Utku Horzum am Institut für Pathophysiologie haben bei der Bekämpfung des Multiplen Myeloms erstmals die zelluläre Protein-Logistik in Angriff genommen und das Transportsystem von Proteinen in Krebszellen blockiert. Damit haben sie einen neuen Ansatz für mögliche Blutkrebstherapien gefunden und getestet. Das wichtige Fachjournal *Signal Transduction and Targeted Therapy* veröffentlichte die Forschungsarbeit.

Innsbruck: Damit Myelomzellen, bestimmte Blutkrebszellen, ihre ununterbrochene Antikörperproduktion störungsfrei fortführen können, sind sie auf ein funktionierendes zellinternes Transportsystem angewiesen, das die Antikörper aus der Zelle hinausleitet. Dieses Transportsystem wird fachsprachlich *Sekretion* genannt. „Trotz dieser enormen Abhängigkeit der Myelomzellen von der Sekretion gibt es bis dato kaum Untersuchungen dazu, ob eine gezielte Störung dieses Prozesses therapeutisch genutzt werden kann“, sagt Hesso Farhan, Leiter des Instituts für Pathophysiologie. Gemeinsam mit Erstautor Utku Horzum hat er nun durch eine gezielte Blockade des Transportsystems einen Antikörper-Stau verursacht, der die Krebszelle schwächt und zum Absterben bringt. Die Studie wurde im hochrangigen Fachjournal *Signal Transduction and Targeted Therapy* veröffentlicht. „Wir sind die Ersten, die die Sekretion in dieser Krebserkrankung angegriffen haben“, sagt Farhan

„Eine Myelomzelle macht zehn- bis 100-mal mehr Sekretion als eine gesunde Immunzelle. Sie ist in besonderem Maße auf eine funktionierende Sekretion angewiesen“, sagt Horzum. Dieses Transportsystem, mit dessen Hilfe Proteine und damit auch die vielen Antikörper aus der Zelle geschleust werden, startet im Endoplasmatischen Retikulum (ER). Das ER ist ein Zellkompartiment, in dem wie in einer Proteinfabrik ein Drittel aller Proteine des Menschen hergestellt werden. Dort setzten die Forschenden an. Durch genetische Manipulation anhand der so genannten siRNA-Technologie haben sie den Weg aus dem ER unterbrochen, wodurch es zum Stau von Proteinen in der Zelle kommt. Das löst eine Kettenreaktion aus: Die Zelle versucht, den Proteinstau zu beseitigen. Das gibt ihr ein Signal, den Energieverbrauch zu erhöhen. Gleichzeitig werden aber die Mitochondrien, die zelleigenen Kraftwerke, gestört. „Dieses Ungleichgewicht von erhöhtem Energieverbrauch und geringerer Fähigkeit, Energie zu produzieren, zerstört die Krebszellen“, erklärt Farhan.

Die Forscher:innen um Horzum und Farhan sehen in Wirkstoffen, welche die Sekretion aus dem ER blockieren, einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung des Multiplen Myeloms und sie planen, selbst an der Entwicklung solcher Substanzen zu forschen.

Neue Therapien dringend benötigt

Das Multiple Myelom ist die zweithäufigste hämatologische Krebserkrankung. In Österreich werden jedes Jahr über 500 Neuerkrankungen diagnostiziert. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko, an diesem bösartigen Blutkrebs zu erkranken, die meisten Erkrankten sind knapp über 70 Jahre alt. Es werden bestimmte Immunzellen befallen, die normalerweise für die Infektionsbekämpfung zuständig sind und dafür Antikörper produzieren. Infolge der Erkrankung kommt es zu Immunschwäche und da sich der Tumor vor allem im Knochenmark bildet, kann es auch zur Zerstörung von Knochen kommen. Dank der kontinuierlichen Verbesserung von Therapie und Diagnostik konnte die

Überlebenszeit in den vergangenen 20 Jahren deutlich verlängert werden. Dennoch ist die Therapie bei den meisten Patient:innen nicht kurativ. „Ein großes Problem ist, dass der Krebs gegen die Therapie resistent wird. Daher ist es wichtig, neue Therapieansätze zu entwickeln, um den Tumor möglichst lange bekämpfen zu können.“

Interdisziplinäre und internationale Kooperation

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden sowohl in Zellkulturversuchen als auch im Tiermodell bestätigt. Tests an Zellen, die direkt von Myelompatient:innen entnommen wurden, zeigten ebenfalls vielversprechende Resultate. Dafür kooperierten die Innsbrucker Forscher:innen mit Kolleg:innen in Ankara (Türkei), wo Horzum zuvor sein PhD-Studium absolviert hatte. Technische Unterstützung erhielt das Team außerdem von Wissenschaftler:innen in Lausanne (Schweiz). Am Campus der Medizinischen Universität Innsbruck arbeiteten die Pathophysiologen interdisziplinär mit der Metabolomics Core Facility, die am Institut für Gerichtliche Medizin verortet ist und mit der Univ.-Klinik für Innere Medizin V (Hämatologie und Onkologie) zusammen. Utku Horzum wurde für die Projektidee mit der MUI-Start Förderung von der Medizin Uni Innsbruck unterstützt und führte das Projekt im Rahmen des ESPRIT-Programms des FWF durch.

Forschungsarbeit: Horzum, U., Oberacher, H., Haun, M. *et al.* Targeting endoplasmic reticulum export disrupts metabolic resilience in multiple myeloma. *Sig Transduct Target Ther* **11**, 262 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41392-026-02833-y>

[Hesso Farhan im Expert:innenverzeichnis der Medizinischen Universität Innsbruck](#)