

Krebsforschung: Stoffwechselprodukt fördert Tumorentstehung

Krebszellen sind wie Chamäleons. Sie verändern ihren gesamten Stoffwechsel, um rasant zu wachsen. Forschende der Universität Basel haben herausgefunden, dass grosse Mengen der Aminosäure Arginin den Stoffwechsel umprogrammieren und so das Krebswachstum fördern. Die Studie liefert darüber hinaus neue Ideen, wie sich die Therapie von Leberkrebs optimieren lässt.

Die Leber ist ein unverzichtbares Organ mit vielfältigen Aufgaben: Sie verarbeitet Nährstoffe, speichert Energie, reguliert den Blutzuckerspiegel und übernimmt eine zentrale Rolle bei der Entgiftung und Beseitigung von Schadstoffen und Medikamenten. Faktoren wie Fettleibigkeit, Infektionen mit dem Hepatitis C-Virus oder ein übermässiger Alkoholkonsum erhöhen das Risiko für Leberkrebs – eine Krebsart mit einer der weltweit höchsten Sterblichkeitsraten. Die Früherkennung sowie zielgerichtete Therapien sind für den Behandlungserfolg entscheidend.

Krebs ist eine Stoffwechselstörung

In den letzten zehn Jahren haben Forschende grosse Fortschritte erzielt, Krebs mit seinen vielen Facetten besser zu verstehen. Lange Zeit ging man davon aus, dass Krebs primär durch eine Störung im Zellwachstum entsteht. Es deutet jedoch immer mehr darauf hin, dass es sich um eine Form von Stoffwechselstörung handelt. Mit anderen Worten: Krebs entsteht, wenn Zellen ihren Stoffwechsel umstellen, um sich unkontrolliert zu vermehren.

Doch wie verändern die Zellen ihren Stoffwechsel und wie entsteht dadurch Krebs? In ihrer gerade erst in «Cell» erschienen Studie, haben Forschende um Prof. Dr. Michael N. Hall am Biozentrum, Universität Basel, nun einen wichtigen Akteur gefunden, der den Stoffwechsel in Leberkrebszellen neu verschaltet.

Arginin reichert sich in Lebertumoren an

Wenn sich eine gesunde Zelle in eine Krebszelle verwandelt, verändert sie ihren Stoffwechsel, um möglichst rasch wachsen zu können. So verbrauchen Tumorzellen beispielsweise mehr Zucker als gesunde Zellen und nehmen zusätzlich mehr Nährstoffe auf.

«In Lebertumoren von Mäusen und Patienten haben wir grosse Mengen der Aminosäure Arginin gefunden. Die Krebszellen häufen Arginin an, indem sie mehr Arginin aufnehmen und zugleich weniger verbrauchen», erklärt Erstautor Dr. Dirk Mossmann. «Die grossen Mengen braucht es für das Tumorwachstum, unabhängig von der Rolle, die Arginin bei der Proteinherstellung spielt. Wir haben uns daher gefragt, wie Arginin die Tumorbildung fördert.»

Arginin und das Tumorwachstum

Ist die Konzentration von Arginin sehr hoch, bindet es an einen spezifischen Faktor, der stoffwechselrelevante Gene steuert. Diese lösen die Verschiebungen im Stoffwechsel aus und kurbeln das Krebswachstum an. Die Zellen werden dadurch in eine Art embryonalen Zustand zurückversetzt, also quasi verjüngt, und können sich wieder unbegrenzt teilen.

Die Tumorzellen profitieren noch auf andere Weise davon, dass sie viel Arginin aufnehmen. «Denn so entziehen sie der Umgebung und damit den umliegenden Immunzellen das Arginin, die dieses jedoch brauchen, um richtig zu funktionieren. Dadurch können die Krebszellen dem Immunsystem leichter entkommen», sagt Mossmann.

Bedeutung für Diagnose und Therapie von Leberkrebs

Was heisst das für die Krebstherapie? Die Forschende empfehlen, den spezifischen Arginin-bindenden Faktor ins Visier zu nehmen, anstatt den Arginin-Spiegel im Ganzen zu reduzieren. «Wenn wir Lebertumore mit dem Krebsmedikament Indisulam behandeln, wird der Arginin-bindenden Faktor abgebaut, und die Stoffwechselveränderungen bleiben aus», ergänzt Mossmann. «Und wir können die Nebenwirkungen, die mit verringerten Arginin-Spiegeln einhergehen, vermeiden, wie etwa eine beeinträchtigte Funktion der Immunzellen.» Darüber hinaus könnten erhöhte Arginin-Werte zukünftig als Biomarker herangezogen werden, um Leberkrebs bereits frühzeitig zu erkennen. Dies ist für den Therapie-Erfolg und das Überleben der Patienten entscheidend.

Originalpublikation:

Dirk Mossmann, Christoph Müller, Sujin Park, Brendan Ryback, Marco Colombi, Nathalie Ritter, Diana Weißenberger, Eva Dazert, Mairene Coto-Llerena, Sandro Nuciforo, Lauriane Blukacz, Caner Ercan, Veronica J. Cenzano, Salvatore Piscuoglio, Fatima Bosch, Luigi M. Terracciano, Uwe Sauer, Markus H. Heim, and Michael N. Hall. Arginine reprograms metabolism in liver cancer via RBM39. Cell; published online 6 October 2023; doi: [10.1016/j.cell.2023.09.011](https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.011)