

Krebskachexie: Wie ein Tumorprotein den Körper auszehren lässt

Forschende von Helmholtz Munich, der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg, dem Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) und der Technischen Universität München (TUM), haben einen bisher unbekannten Mechanismus identifiziert, der die sogenannte Krebskachexie antreiben kann - Abbauprozesse im Körper, die vor allem Muskel- und Fettgewebe betreffen. Eine zentrale Rolle spielt dabei ein von Tumoren ausgeschüttetes Protein mit der Bezeichnung ADAMTSL4: Es aktiviert in Muskel- und Fettgewebe lokal einen molekularen Signalweg und setzt dadurch ein Abbauprogramm in Gang. Die Ergebnisse machen ADAMTSL4 zu einem neuen Angriffspunkt für künftige Therapien gegen Krebskachexie.

Viele Krebspatienten verlieren im Verlauf ihrer Erkrankung stark an Gewicht. Das liegt nicht nur daran, dass sie weniger essen. Vielmehr können Tumoren aktiv Abbauprozesse im Körper auslösen. Dabei werden vor allem Muskel- und Fettgewebe abgebaut. Diese Krebskachexie schwächt die Betroffenen zusätzlich und erschwert häufig auch die Behandlung: Die Patienten sprechen oft schlechter auf Therapien an und haben eine geringere Lebensqualität. Obwohl Krebskachexie wesentlich zur Krankheitslast beiträgt, gibt es bislang keine zugelassene medikamentöse Therapie.

Erhöhte ADAMTSL4-Werte bei kachektischen Patienten mit Darm- und Lungenkrebs

„Wir wollten besser verstehen, welche Signale aus dem Tumor heraus den Abbau von Muskel- und Fettgewebe auslösen“, sagt Dr. Mauricio Berriel Diaz, Letztautor der Studie und Forschungsgruppenleiter am Institute for Diabetes and Cancer (IDC) bei Helmholtz Munich. Im Fokus stand dabei ADAMTSL4, ein Protein, das von Tumorzellen freigesetzt wird. In mehreren Mausmodellen der Krebskachexie fanden die Forschenden erhöhte ADAMTSL4-Spiegel im Blut. Auch bei Patienten mit Darm- und Lungenkrebs waren höhere ADAMTSL4-Werte mit stärkerem Gewichtsverlust und einer ausgeprägteren Kachexie verbunden.

Um zu prüfen, ob ADAMTSL4 tatsächlich an der Entstehung der Kachexie beteiligt ist, veränderte das Team die Menge des Proteins gezielt in Tumorzellen von Mäusen. Wenn sie die ADAMTSL4-Produktion in Tumorzellen ausschalteten, die normalerweise Kachexie auslösen, verloren die Tiere deutlich weniger Muskel- und Fettmasse. Erhöhten sie dagegen die ADAMTSL4-Produktion in Tumorzellen, die sonst keine Kachexie verursachen, bildeten diese Kachexie-auslösende Tumoren. „Damit konnten wir zeigen, dass ADAMTSL4 nicht nur mit Kachexie einhergeht, sondern den Prozess aktiv antreiben kann“, sagt Dr. Juliano Machado, Erstautor der Studie und Postdoc am IDC.

ADAMTSL4 aktiviert lokal den TGF- β -Signalweg

Im nächsten Schritt untersuchte das Team, wie ADAMTSL4 diese Wirkung entfaltet. Dabei zeigte sich: Das Protein aktiviert nicht direkt den Abbau von Muskel- und Fettgewebe, sondern greift in einen bekannten Signalweg ein: Auf der Oberfläche von Muskelzellen liegt TGF- β 1, ein wichtiger Botenstoff für Zell- und Gewebeumbau, zunächst in einer inaktiven Form vor. ADAMTSL4 bindet an einen Bestandteil dieses ruhenden Komplexes und setzt dadurch aktives TGF- β 1 frei. Dieses aktiviert anschließend Signalwege, die in Muskelzellen den Abbau von Proteinen fördern und in Fettzellen

den Fettabbau verstärken.

Für die Entwicklung möglicher Therapien ist dieser Mechanismus interessant, weil eine direkte Blockade von TGF- β therapeutisch schwierig ist. Der Signalweg erfüllt viele wichtige Funktionen im Körper; eine systemische Unterbrechung im ganzen Körper könnte mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein. Einen möglichen Ausweg aus diesem Dilemma bietet ADAMTSL4: Das Protein wird vom Tumor ausgeschüttet, ist bei Kachexie erhöht und aktiviert TGF- β offenbar lokal in den betroffenen Geweben. „Statt TGF- β selbst systemisch zu blockieren, könnten wir künftig versuchen, einen vorgeschalteten Tumorfaktor, also ADAMTSL4, gezielt zu hemmen“, sagt Stephan Herzig, Direktor des IDC: „Das macht ADAMTSL4 zu einer vielversprechenden Zielstruktur für die Erforschung neuer anti-kachektischer Therapien.“

ADAMTSL4 als mögliche Zielstruktur weiter untersuchen

Zugleich betont Berriel Diaz, dass Krebskachexie kein einheitlicher Prozess ist: „Nicht bei allen Patienten dürften ADAMTSL4-Spiegel gleichermaßen erhöht sein; auch Appetitregulation, Entzündungsprozesse und weitere Tumorfaktoren können eine Rolle spielen.“ Die Ergebnisse weisen deshalb in Richtung personalisierter Therapiestrategien: So ist denkbar, Patienten anhand erhöhter ADAMTSL4-Spiegel zu identifizieren, bei denen eine gezielte Blockade dieses Signalwegs besonders sinnvoll wäre.

„Die Ergebnisse liefern eine Grundlage, um ADAMTSL4 als therapeutische Zielstruktur weiter zu untersuchen“, ist Berriel Diaz' Schlussfolgerung: „Perspektivisch gilt es nun zu prüfen, ob wir durch eine gezielte Hemmung dieses Faktors den Verlust von Muskel- und Fettgewebe bei Krebskachexie bremsen können.“

„M1 Cachexia Center“ bündelt die Münchner Forschung zur Tumorkachexie

In München entsteht mit der „M1 Munich Medicine Alliance“ ein neuer Verbund, der die medizinische Spitzenforschung am Standort bündelt. In dessen erster Förderrunde „Innovations for Patients“ warben die Forschenden von Helmholtz Munich gemeinsam mit den klinischen Partnern der Technischen Universität München (TUM) und der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) substanzielle Fördermittel für den Aufbau des „M1 Cachexia Centers“ ein. Das Zentrum bildet einen wichtigen Rahmen für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze gegen die Tumorkachexie – ein Vorhaben, zu dem die nun vorgestellte Publikation beitragen wird.

Über die Forschenden:

Prof. Stephan Herzig ist Forschungsdirektor, Leiter des Helmholtz Diabetes Center sowie Direktor des Institutes für Diabetes und Krebs bei Helmholtz Munich. Er ist zudem Lehrstuhlinhaber an der Technischen Universität München, Honorarprofessor der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und leitet die Complications Academy des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD).

Dr. Mauricio Berriel Diaz ist stellvertretender Direktor des Instituts für Diabetes und Krebs sowie Leiter der Forschungsabteilung „Metabolismus und Krebs“ bei Helmholtz Munich.

Dr. Juliano Machado ist Erstautor der Studie und Postdoktorand am Institut für Diabetes und Krebs bei Helmholtz Munich.

Über Helmholtz Munich

Helmholtz Munich ist ein biomedizinisches Spitzenforschungszentrum. Seine Mission ist,

bahnbrechende Lösungen für eine gesündere Gesellschaft in einer sich schnell verändernden Welt zu entwickeln. Interdisziplinäre Forschungsteams fokussieren sich auf umweltbedingte Krankheiten, insbesondere die Therapie und die Prävention von Diabetes, Adipositas, Allergien und chronischen Lungenerkrankungen. Mittels künstlicher Intelligenz und Bioengineering transferieren die Forschenden ihre Erkenntnisse schneller zu den Patient:innen. Helmholtz Munich zählt mehr als 2.555 Mitarbeitende und hat seinen Sitz in München/Neuherberg. Es ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, mit mehr als 48.000 Mitarbeitenden und 18 Forschungszentren die größte Wissenschaftsorganisation in Deutschland. Mehr über Helmholtz Munich (Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt GmbH): www.helmholtz-munich.de

Originalpublikation:

Machado et al., 2026: Tumor-secreted ADAMTSL4 activates latent TGF- β 1 to drive cancer cachexia. Cancer Discovery. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-26-0045