

Krebsmedizin: Neue Schwachstelle bei therapieresistentem Brustkrebs entdeckt

Marburger Forschungsteam eröffnet weitere Optionen für eine personalisierte Krebsmedizin

Forschende der Philipps-Universität Marburg haben einen neuen Ansatz zur Behandlung spezieller therapieresistenter Formen des Brustkrebses identifiziert, des sogenannten hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mamakarzinoms. In experimentellen Modellen konnten sie zeigen, dass Tumorzellen, die gegen moderne Standardmedikationen wie CDK4/6-Inhibitoren resistent geworden sind, eine bislang unerkannte metabolische Verwundbarkeit entwickeln. Medikamente wie Metformin oder Dichloracetat, die in den Energiestoffwechsel eingreifen, versetzen diese Zellen unter massiven Energiestress und lösen ihr Absterben aus. Die Ergebnisse veröffentlichen die Forschenden um Luise von Wichert und Dr. Niklas Gremke jetzt in der Fachzeitschrift „Cell Death & Disease“ (DOI: <https://www.nature.com/articles/s41419-026-08496-5>). Da rund 70 Prozent aller Brustkrebserkrankungen diesem Subtyp angehören und CDK4/6-Inhibitoren heute Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Krebsstadiums sind, adressiert die Studie einen erheblichen klinischen Bedarf: „Sie fokussiert auf Therapieresistenzen nach anfänglich erfolgreicher Behandlung“, erklärt Letztautor Dr. Niklas Gremke.

Programmierter Zelltod

Im Zentrum der Arbeit steht die funktionelle Modellierung ausgeprägter CDK4/6-Inhibitor-Resistenzen unter kontrollierten Laborbedingungen: Die Forschenden charakterisierten systematisch die molekularen und metabolischen Eigenschaften stark resistenter Zellklone. Dabei zeigte sich ein klar definierter Phänotyp: eine Überaktivierung des mTOR-Signalwegs, eine gehemmte Autophagie – also ein eingeschränkter zellulärer Recyclingprozess – und eine ausgeprägte Abhängigkeit vom Energiestoffwechsel.

Mechanistisch führt die mTOR-Überaktivität dazu, dass die Zellen ihre Fähigkeit verlieren, Energiemangel durch Autophagie zu kompensieren. „Wird zusätzlich metabolischer Stress induziert, etwa durch das Medikament Metformin, reagieren die resistenten Zellen mit programmiertem Zelltod“, berichtet die Erstautorin Luise von Wichert, die über das Thema an der Philipps-Universität Marburg promoviert.

Resistenzentwicklung als Chance betrachten

„Resistenz bedeutet nicht nur Therapieversagen, sondern kann auch neue therapeutische Verwundbarkeiten offenlegen“, erklärt Nachwuchsgruppenleiter Dr. Niklas Gremke. Anstatt Resistenz als unspezifisches Fortschreiten der Erkrankung zu betrachten, identifiziert die Studie einen biologisch klar definierten Resistenz-Subtyp.

Passgenaue Behandlungsoptionen

Langfristig könnte es dadurch möglich werden, Patientinnen nach dem Versagen einer CDK4/6-Therapie genauer zu untersuchen. Die Ärzt*innen können besser unterscheiden, welche Patientinnen von einer weiteren Behandlung profitieren, die gezielt den Energiestoffwechsel der

Tumorzellen angreift. Die Studie trägt damit zu einer stärker personalisierten Krebsmedizin bei: Künftige Therapieentscheidungen könnten sich weniger am allgemeinen Standard und stärker an den individuellen Eigenschaften des Tumors orientieren. Ziel ist es, betroffenen Patientinnen passgenauere und wirksamere Behandlungsoptionen anzubieten.

Die Ergebnisse der Publikation entstanden im Rahmen der medizinischen Promotion von Luise v. Wichert am Institut für Molekulare Onkologie. Dr. Niklas Gremke übernahm die wissenschaftliche Betreuung als Clinician Scientist im Rahmen des SUCCESS-Programms (Supporting Careers of Clinicians Seeking Science), einem Förderprogramm der Philipps-Universität Marburg und des Universitätsklinikums Marburg sowie des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen (UCT) Frankfurt-Marburg. Weitere finanzielle Unterstützung kam von der von Behring-Röntgen Stiftung und der UKGM-Forschungsförderung.

Originalpublikation:

Originalpublikation: Luise von Wichert et al, mTOR-driven autophagy suppression defines metabolic vulnerability in CDK4/6 inhibitor-resistant HR+/HER2– breast cancer, Cell Death Dis (2026), <https://doi.org/10.1038/s41419-026-08496-5>