

Möglicher therapeutischer Ansatz für Muskelschwund bei Krebs

MHH-Team untersucht Mechanismus von krebsinduzierter Kachexie und findet ein Protein, das Skelettmuskel-spezifische Gene stimuliert.

Kachexie gehört zu den schweren Formen von Muskelschwund beim Menschen. Sie betrifft bis zu 80 Prozent der Krebspatientinnen und -patienten. Verantwortlich sind Krebszytokine, also entzündungsfördernde Botenstoffe, welche die Tumorzellen selbst aussenden. Je nach Krebsart ist durch Krebs induzierte Kachexie (Cancer-Induced Cachexia, CIC) für 30 bis 50 Prozent aller krebsbedingten Todesfälle weltweit verantwortlich und wird daher auch als die „letzte Krankheit“ bezeichnet. Eine heilende Therapie gibt es nicht. Um einen wirksamen Behandlungsansatz zu finden, beschäftigt sich ein Forschungsteam um Privatdozent (PD) Dr. Arnab Nayak, Wissenschaftler am [Institut für Molekular- und Zellphysiologie](#) der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), mit den bislang unbekannten Abläufen, die mit CIC in Verbindung stehen. Mit seiner Arbeitsgruppe „Chromatin and SUMO Physiology“ hat er bereits gezeigt, dass die Krebszytokine direkt in den Stoffwechsel der Muskelzellen eingreifen und diese aktiv umgestalten. Außerdem sorgen sie dafür, dass der Muskel weniger Kalzium freisetzen kann, was die Muskelkontraktion beeinträchtigt, also das aktive Zusammenziehen des Muskels. In seiner neuesten Studie stellt der Molekularbiologe nun den zugrunde liegenden Mechanismus vor und präsentiert einen möglichen künftigen Ansatz für eine ursächliche Behandlung. Die Ergebnisse sind in der Fachzeitschrift „Cell Death Discovery“ veröffentlicht worden.

Oxidativer Stress fördert Muskelschwund

„Die Forschung konzentriert sich meist auf die Primärerkrankung Krebs, während die Bedeutung der Sekundärerkrankung CIC unterschätzt wird“, sagt PD Dr. Nayak. „Dabei verursacht der erhebliche Verlust an Muskelmasse eine Fehlregulation der Stoffwechselprozesse des gesamten Körpers und führt daher oft noch vor der eigentlichen Tumorerkrankung zum Tod.“ Aktuelle Therapien zielen eher auf die Linderung der Symptome ab. So wird mit Nahrungsergänzungsmitteln sowie über Ausdauer- und Kraftübungen versucht, den Muskelschwund zu stoppen. Der Molekularbiologe setzt dagegen auf die Ursachen der Kachexie und nimmt den sogenannten SUMO (small ubiquitin-like modifier)-Signalweg in den Blick. Bei diesem als SUMOylierung bezeichnetem Vorgang wird das Protein SUMO an andere Proteine gebunden, um deren Funktion zu verändern. SUMO-Proteine spielen eine wichtige Rolle bei der Stressreaktion, indem sie verschiedene Enzyme modifizieren. „Da die Kachexie mit oxidativem Stress assoziiert ist, also dem Ungleichgewicht zwischen aggressiven Sauerstoffteilchen und schützenden Antioxidantien, untersuchten wir einen möglichen Zusammenhang zwischen SUMOs und der CIC.“

Paradox: Gen-Abschalter aktiviert Skelettmuskel-Gene

Im Mausmodell und in Zellkultur wies das Forschungsteam nach, dass CIC eine erhöhte SUMOylierung bestimmter Proteine in Skelettmuskelzellen auslöste, was zu einem gestörten Kalziumhaushalt, zu einer Desorganisation der Sarkomere, also der kleinsten Funktionseinheiten des Muskels und zu einer beeinträchtigten Muskelkontraktion führt. Gleichzeitig entdeckten die Forschenden etwas Unerwartetes: Sie stellten fest, dass ein Protein namens L3mbtl2

(Lethal(3)malignant brain tumor-like protein 2) eine große Anzahl muskelspezifischer Gene aktivierte. Normalerweise bindet L3mbtl2 als epigenetisches Repressorprotein an die DNA und sorgt als eine Art molekularer Wächter dafür, dass die Gene an dieser Stelle nicht abgelesen werden können. „Paradoxe Weise beobachteten wir jedoch eine Aktivatorfunktion von L3mbtl2 für eine große Gruppe muskelspezifischer Gene, welche die Sarkomerstruktur und den Kalziumhaushalt regulieren“, sagt PD Dr. Nayak. Eine erhöhte SUMOylierung von L3mbtl2 bei CIC unterbrach die Bindung an die DNA und führte somit zu einer Herunterregulierung dieser Gene und damit letztendlich zu einer Kachexie.

Mutation in SUMO-Verbindungsstelle

Da eine verstärkte SUMOylierung von L3mbtl2 die ursprüngliche Ursache für CIC war, veränderten die Forschenden die SUMO-Konjugationsstelle des Proteins. Durch diesen genetischen Eingriff ließ sich die Kachexie teilweise korrigieren. Somit birgt die Studie das Potenzial für die Entwicklung neuer therapeutischer Schritte zur Linderung von CIC. „Eine Beeinflussung des SUMOylierungsprozesses könnte als möglicher zukünftiger Ansatz dazu dienen, die Kachexie zu verbessern – eine Erkrankung, für die es derzeit keine wirksamen Therapien gibt“, betont der Molekularbiologe.

SERVICE

Die Originalpublikation „Reorientation of the SUMOylation landscape and altered L3mbtl2-mediated transcriptional activity in cancer-associated muscle contractile dysfunction“ finden Sie [hier](#).

Informationen zur Arbeitsgruppe Nayak „Chromatin und SUMO-Physiologie“ finden Sie [hier](#).

Text: Kirsten Pötzke