

Schutzprotein FXR bremst aggressive Speiseröhrenkrebs-Entwicklung

Das gastroösophageale Adenokarzinom ist eine aggressive Form von Speiseröhrenkrebs, die vor allem in westlichen Ländern zunimmt. Risikofaktoren sind chronischer Reflux, Übergewicht und eine fettreiche Ernährung. Forschende um Prof. Michael Quante (Universitätsklinikum Freiburg) haben herausgefunden, dass das Protein FXR eine zentrale Schutzfunktion hat: Es kann die schädigende Wirkungen von Gallensäuren auf das Gewebe der Speiseröhre abschwächen. Wird FXR gezielt aktiviert, verlangsamt sich die Krebsentwicklung. Die Ergebnisse eröffnen neue Perspektiven für die Früherkennung und Behandlung dieser Krebsart. Die Wilhelm Sander-Stiftung unterstützte das Projekt mit knapp 260.000 €.

Das gastroösophageale Adenokarzinom (GEAC) ist eine besonders aggressive Form des Speiseröhrenkrebses, die vor allem Männer in westlichen Ländern betrifft. Die Prognose für die Betroffenen ist oft schlecht – vor allem, wenn der Krebs erst spät erkannt wird.

Ein wichtiger Risikofaktor: chronischer Reflux, also der regelmäßige Rückfluss von Magensäure in die Speiseröhre. Dadurch kann sich der untere Teil der Speiseröhre entzünden. Langfristig entsteht daraus bei manchen Menschen eine Krebsvorstufe, der so genannte Barrett-Ösophagus.

Die Rolle der Gallensäuren

Besonders gefährdet sind übergewichtige Menschen, die sich sehr fettreich ernähren. Denn Gallensäuren spielen eine wichtige Rolle bei der Fettverdauung. Sie werden in der Leber gebildet, in der Gallenblase gespeichert und beim Essen in den Darm abgegeben. Dort wandeln Darmbakterien einen Teil der Gallensäuren in so genannte „sekundäre Gallensäuren“ um – darunter auch die Deoxycholsäure (DCA), die das Erbgut schädigen und damit möglicherweise Krebs auslösen kann.

Ein Team um Michael Quante hat nun untersucht, welche Rolle diese Gallensäuren bei der Entstehung von Speiseröhrenkrebs spielen – und wie man ihren schädlichen Einfluss möglicherweise bremsen kann.

FXR - ein Schutzprotein gegen Zellveränderungen

Im Mittelpunkt der Studie steht ein Protein namens Farnesoid-X-Rezeptor (FXR). Es wird durch Gallensäuren aktiviert und steuert viele Prozesse im Stoffwechsel. Die Forschenden fanden heraus, dass FXR sowohl im gesunden als auch im bereits veränderten Gewebe der Speiseröhre zunächst vermehrt vorkommt, im weiteren Verlauf der Krebserkrankung aber deutlich abnimmt.

Besonders deutlich wurde die Schutzfunktion von FXR in Versuchen mit Mäusen: Wurde das Protein im Organismus ausgeschaltet, wuchsen die Krebszellen schneller. Gleichzeitig gab es mehr Gewebeschäden, weniger schützenden Schleim und eine verstärkte Ausbreitung unreifer Stammzellen, alles Hinweise darauf, dass FXR wichtige Schutzmechanismen im Gewebe unterstützt.

Gezielte Aktivierung als Therapieansatz

Um die Wirkungsweise von FXR besser zu verstehen, testete das Team auch sogenannte Organoide, also Mini-Organen aus Mausgewebe. Diese wurden mit der potenziell krebserregenden Gallensäure DCA behandelt. Die Folge: vermehrte Zellteilung und Schäden im Erbgut.

Wurden die Organoide zusätzlich mit Obeticholsäure (OCA) behandelt, einem Wirkstoff, der FXR aktiviert, konnte der schädliche Effekt deutlich abgeschwächt werden. Dieser Effekt zeigte sich auch im lebenden Organismus: Mäuse, die zusätzlich zu einer fettreichen Diät OCA erhielten, entwickelten weniger bösartige Gewebeveränderungen. Zudem veränderte sich durch die OCA-Behandlung die Zusammensetzung der Darmbakterien – mit dem positiven Effekt, dass weniger Bakterien nachzuweisen waren, die für die Umwandlung von primären zu schädlichen sekundären Gallensäuren bekannt sind.

Neue Hoffnung für Früherkennung und Therapie

Mit ihrer Studie liefert die Arbeitsgruppe von Prof. Quante wertvolle Hinweise darauf, dass FXR eine zentrale Rolle beim Schutz vor Speiseröhrenkrebs spielt. Damit eröffnen sich neue Möglichkeiten sowohl für die Früherkennung, etwa durch den Nachweis von FXR im Gewebe, als auch für die Behandlung von Speiseröhrenkrebs durch eine gezielte Aktivierung des Schutzproteins.

Ob sich diese Erkenntnisse eins zu eins auf den Menschen übertragen lassen, ist noch unklar. Die Ergebnisse eröffnen aber neue Perspektiven für die gezielte Früherkennung von Risiken und möglicherweise auch für neue Therapieansätze, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen.

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Wilhelm Sander-Stiftung: Partnerin der Krebsforschung

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Forschungsprojekt mit 260.000 € über 4 Jahre unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 280 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz ausbezahlt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Forschungstiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Originalpublikation:

Baumeister T, Proaño-Vasco A, Metwaly A, Kleigrew K, Kuznetsov A, Schömig L, Borgmann M, Khiat M, Anand A, Strangmann J, Böttcher K, Haller D, Dunkel A, Somoza V, Reiter S, Meng C, Thimme R, Schmid RM, Patil DT, Burgermeister E, Huang Y, Sun Y, Wang HH, Wang TC, Abrams JA, Quante M. Loss of FXR or Bile Acid-dependent Inhibition accelerate carcinogenesis of Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2025 Mar 24:101505. doi: 10.1016/j.jcmgh.2025.101505.