

Wie Chemotherapeutikum Sorafenib Muskelschwund verursacht

Forschungsteam klärt molekulare Grundlagen für Kachexie auf.

Wenn Krebserkrankungen behandelt werden, kommen häufig Chemotherapeutika zum Einsatz. Sie bekämpfen das Tumorwachstum, haben aber auch eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen. Eine davon ist schwerer Muskelschwund, die sogenannte Chemotherapie-induzierte Kachexie. Die chronische Erkrankung verursacht unkontrollierbaren Abbau von Fett- und Muskelgewebe sowie Gewichtsverlust. Um die Behandlungsstrategien zu verbessern, müssen allerdings zunächst die molekularen Grundlagen verstanden sein. Hier setzt Privatdozent (PD) Dr. Arnab Nayak an, Wissenschaftler am [Institut für Molekular- und Zellphysiologie](#) der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Mit seiner [Arbeitsgruppe „Chromatin and SUMO Physiology“](#) hat der Molekularbiologe gezeigt, dass das Chemotherapeutikum Sorafenib die Skelettmuskelzellen aktiv umgestaltet und so eine Kachexie auslöst. Die Arbeit ist in der Fachzeitschrift [„iScience“](#) veröffentlicht.

Ausbildung und Funktion der Skelettmuskelfasern gestört

Sorafenib wird unter anderem beim Leberzellkarzinom (HCC) und beim Nierenzellkarzinom (RCC) eingesetzt. Das Chemotherapeutikum gehört zu den sogenannten Tyrosinkinase-Inhibitoren, welche für die Tumorentwicklung wichtige chemische Botenstoffe angreifen. Sorafenib richtet sich zum einen gegen mehrere am Zellwachstum beteiligte Enzyme, zum anderen gegen die vom Tumor selbst ausgelöste Bildung neuer Blutgefäße, mit der Tumoren ihre Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen sicherstellen. Gleichzeitig greift Sorafenib in die epigenetische Regulation in muskelspezifischen Genen ein. Epigenetik beschreibt Mechanismen, die nicht die Gene selbst, sondern ihre Aktivität beeinflussen. So steuern epigenetische Prozesse, welche Gene an- oder ausgeschaltet werden und haben damit auch Einfluss darauf, ob und wann eine Krankheit ausbricht oder eben nicht. Durch epigenetische Mechanismen reagieren Zellen unter anderem auf Umwelteinflüsse.

Im Fall von Sorafenib haben die Forschenden einen ungewöhnlichen molekularen Mechanismus in der Transkription aufgedeckt, also beim Ablesen der für die Muskelfasern betreffenden DNA-Abschnitte und ihre Übertragung in den dazugehörigen Bauplan. Das führt zu einer gestörten Ausbildung der Skelettmuskelfasern. Außerdem verändert Sorafenib die Mitochondrien in den Muskeln, so dass diese Kraftwerke der Muskelzellen nicht mehr genügend Energie für die Muskelarbeit liefern können.

Grundlage für therapeutische Feinabstimmung

Die Forschenden untersuchten auch die zur gleichen Chemotherapeutika-Klasse zählenden Medikamente Nilotinib und Imatinib. Nilotinib wird insbesondere bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) eingesetzt, Imatinib etwa zur Behandlung von akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). „Interessanterweise zeigten diese beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren keinen ähnlichen Einfluss auf die Funktion der Muskelzellen“, sagt PD Dr. Nayak. Die kritische Bewertung krebstypspezifischer Chemotherapeutika hinsichtlich ihrer

Auswirkungen auf die Muskelphysiologie ist nach Ansicht des Zellbiologen der Schlüssel zur Entwicklung besserer Therapien. „Die detaillierten Erkenntnisse aus unserer Studie bilden den Hintergrund und den Rahmen für ähnliche zukünftige Untersuchungen zur Feinabstimmung der chemotherapeutischen Behandlung. Die richtige Auswahl von Medikamenten mit minimalen Nebenwirkungen oder potenziell schädlichen Auswirkungen, denen entgegengewirkt werden kann, sei nur mit dem Wissen über die zugrundeliegenden betroffenen Signalwege möglich. Daher seien die Auswirkungen dieser Erkenntnisse für die Entwicklung ausgewogener Kombinationstherapien für betroffene Personen zur Verbesserung der Behandlung von unmittelbarer Bedeutung. Dennoch sei Sorafenib derzeit eines der besten Therapeutika zur Behandlung von HCC und RCC. „Unsere Ergebnisse haben jedoch das Potenzial, neue Therapieschemata zu entwickeln, um die Chemotherapie-induzierte Kachexie zu minimieren“, sagt PD Dr. Nayak.

Die Originalarbeit „Sorafenib induces cachexia by impeding transcriptional signaling of the SET1/MLL complex on muscle-specific genes“ finden Sie [hier](#).

Text: Kirsten Pötzke