Chronischer Zellstress fördert Leberzellkrebs – und eröffnet neue Chancen für Immuntherapie

Chronischer Zellstress spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Leberzellkrebs und schwächt zugleich die körpereigene Immunabwehr. Gleichzeitig eröffnet genau dieser Mechanismus neue Chancen für die Immuntherapie. Das zeigt eine aktuelle Studie eines internationalen Forschungsteams unter Leitung von Forschenden des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Universitätsklinikums Tübingen und des Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute (Kalifornien). Die Ergebnisse sind in der Fachzeitschrift Nature erschienen und könnten langfristig helfen, Patientinnen und Patienten besser für Immuntherapien zu selektieren sowie neue therapeutische Ansätze zu entwickeln.

Leberzellkrebs (Hepatozelluläres Karzinom, HCC) zählt weltweit zu den tödlichsten Krebserkrankungen und ist besonders schwer zu behandeln. Er entsteht häufig als Folge chronischer Entzündungen und anhaltenden Zellstresses, etwa ausgelöst durch Stoffwechselstörungen. Dabei geraten Leberzellen unter Dauerbelastung, etwa durch die Anhäufung fehlerhafter Proteine, und aktivieren Stressantworten, um sich zu schützen. Eine zentrale Rolle spielt dabei das Stress-Signalprotein ATF6α.

Dauerhaft aktiviertes ATF6α: aggressive Tumoren und geschwächte Immunabwehr

Ob und wie ATF6α zur Entstehung von Leberzellkrebs beiträgt, untersuchte das internationale Team unter der Leitung von Prof. Heikenwälder, wissenschaftlicher Direktor am M3 Forschungszentrum der Medizinischen Fakultät Tübingen und ausgewiesener Experte für Leberentzündungen. „Wir haben entdeckt, dass eine dauerhafte Aktivierung von ATF6α die Zelle nicht langfristig schützt", erklärt Heikenwälder. „Im Gegenteil: Chronischer Zellstress treibt die Entstehung von Leberkrebs an und schafft gleichzeitig ein Umfeld, in dem Immunzellen ihre Funktion verlieren."

Die Forschenden analysierten umfangreiche Datensätze von Leberkrebspatientinnen und -patienten sowie Gewebeproben aus internationalen Sammlungen. Dabei zeigte sich: Tumoren mit hoher ATF6α-Aktivität sind aggressiver, wachsen schneller und gehen mit einer deutlich schlechteren Überlebensprognose einher. Gleichzeitig ist die Immunabwehr in und um diese Tumoren stark unterdrückt.

Tumorzellen rauben Immunzellen die Energie

Besonders betroffen von dieser Immunsuppression sind zytotoxische T-Zellen, deren Aufgabe es ist, Krebszellen gezielt zu erkennen und zu zerstören. In ATF6α-aktiven Tumoren sind diese T-Zellen zwar zahlreich vorhanden, jedoch funktionell erschöpft". Ursache ist eine tiefgreifende Stoffwechsel-Umprogrammierung der Tumorzellen: Sie verbrauchen große Mengen Glukose und entziehen damit den Immunzellen die nötige Energie für ihre Abwehrfunktion.

Ein zentraler Mechanismus dabei ist die Unterdrückung des Enzyms FBP1, das normalerweise die Glukoseproduktion in der Leber unterstützt und zugleich als Tumorsuppressor wirkt. ATF6α blockiert die Expression des FBP1-Gens – mit weitreichenden Folgen: Der Zuckerabbau über die Glykolyse wird gesteigert, der Zellstress verstärkt und die Immunantwort weiter gedämpft.

Paradox: ATF6α-aktive Tumoren sprechen besonders gut auf Immuntherapie an

In verschiedenen Mausmodellen zeigte das Team um Heikenwälder, dass eine dauerhafte Aktivierung von ATF6α allein ausreicht, um chronische Leberentzündung und schließlich Leberkrebs auszulösen. Umgekehrt entstanden deutlich weniger Tumoren, wenn ATF6α gezielt in Leberzellen ausgeschaltet wurde.

Besonders bemerkenswert ist jedoch ein scheinbares Paradoxon: Trotz ihrer stark immunsuppressiven Umgebung sprechen ATF6α-aktive Tumoren außergewöhnlich gut auf Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) an. Diese Medikamente lösen die Bremsen

des Immunsystems und ermöglichen es Abwehrzellen, wieder effektiv gegen den Krebs vorzugehen. In Mausmodellen reduzierte eine ICI-Therapie die Tumorlast deutlich und verlängerte das Überleben. Auch bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkrebs zeigte sich, dass Tumoren mit hoher ATF6α-Aktivität besonders häufig vollständig auf eine Immuntherapie ansprachen.

ATF6α als zweischneidiges Schwert – und möglicher Biomarker

„ATF6α ist ein zweischneidiges Schwert", sagt Heikenwälder. „Einerseits treibt es den Leberzellkrebs voran, andererseits macht es die Tumoren verwundbar für Immuntherapien." Ko-Studienleiter Prof. Dr. Randal J. Kaufmann vom Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute ergänzt: „Unsere Ergebnisse legen nahe, dass ATF6α in klinischen Studien doppelt genutzt werden könnte – als therapeutisches Ziel und als Marker, um vorherzusagen, welche Patientinnen und Patienten besonders von Immuncheckpoint-Therapien profitieren."

Darüber hinaus eröffnen die Ergebnisse neue Möglichkeiten, Stoffwechselwege gezielt zu beeinflussen, um die Immunabwehr gegen Leberkrebs zu stärken. „Unsere Arbeit zeigt, wie eng Stoffwechsel, Zellstress und Immunantwort miteinander verknüpft sind", so Heikenwälder. „Dieses Verständnis ist entscheidend, um personalisierte Therapien für Leberkrebs weiterzuentwickeln."

Titel der Originalpublikation
Xin Li et al.: Chronically activated ATF6α is a hepatic 1 tumor-driver metabolically restricting immunosurveillance. Nature.
DOI: 10.1038/s43018-025-01099-7

Pressemitteilung

04.02.2026
Quelle: Universitätsklinikum Tübingen

Weitere Informationen

Prof. Dr. Mathias Heikenwälder
Wissenschaftlicher Direktor
M3 Forschungszentrum
Universitätsklinikum Tübingen

- Universitätsklinikum Tübingen