Ein Alarmsignal mit zwei Gesichtern: Chronischer Zellstress fördert Leberkrebs - und macht Tumoren zugleich angreifbar für Immuntherapie

Ein zentraler molekularer Mechanismus treibt das Wachstum von Leberzellkrebs an und bremst zugleich die körpereigene Immunabwehr aus. Das veröffentlichte nun ein Team unter Leitung von Forschenden vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), vom Universitätsklinikum Tübingen und vom Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute in La Jolla, Kalifornien, in der Fachzeitschrift Nature. Die Ergebnisse zeigen aber auch: Genau dieser Mechanismus könnte künftig helfen, Patientinnen und Patienten zu identifizieren, bei denen Immuntherapien besonders gut wirken – und so neue therapeutische Ansatzpunkte eröffnen.

Leberzellkrebs ist besonders schwer zu behandeln und gehört weltweit zu den tödlichsten Krebserkrankungen. Er entsteht als Folge von chronischer Entzündung und dem daraus resultierenden chronischen Zell-Stress, ausgelöst etwa durch Stoffwechselstörungen. So können beispielsweise zu viele fehlerhafte Proteine die Leberzellen überlasten, die sich daraufhin mit einer Stress-Antwort zu schützen versuchen. Eines der Alarmsignale, die diesen Selbstschutz aktivieren, ist das Protein ATF6α.

Dauerhaft aktiviertes ATF6α: aggressive Tumoren und geschwächte Immunabwehr

Ob aktiviertes ATF6α an der Entstehung von Leberkrebs beteiligt ist, hat nun ein internationales Team unter der Leitung von Mathias Heikenwälder, Universität Tübingen und DKFZ untersucht. „Wir haben entdeckt, dass eine dauerhafte Aktivierung von ATF6α die Zelle nicht langfristig schützt", fasst Heikenwälder zusammen. „Im Gegenteil, chronischer Zellstress treibt die Entstehung von Leberkrebs an und schafft gleichzeitig ein Umfeld, in dem Immunzellen ihre Funktion verlieren."

Die Forschenden um Heikenwälder haben dazu umfangreiche Datensätze von Leberkrebspatienten sowie Gewebeproben aus internationalen Sammlungen analysiert. 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 eigentliche Aufgabe es ist, Krebszellen zu erkennen und zu zerstören. In ATF6α-aktiven Tumoren sind diese T-Zellen zwar zahlreich vorhanden, aber funktionell „erschöpft". Ursache ist eine tiefgreifende Stoffwechsel-Umprogrammierung der Krebszellen: Sie verbrauchen große Mengen Glukose. Das raubt den Immunzellen die nötigen Nährstoffe, um effektiv arbeiten zu können.

Ein Schlüsselmechanismus dabei ist die Unterdrückung des Enzyms FBP1, das normalerweise die Glukoseproduktion in der Leber unterstützt und gleichzeitig als Tumorsuppressor wirkt. Doch ATF6α blockiert die Expression des FBP1-Gens – mit weitreichenden Folgen: Der Zuckerabbau über die Glykolyse wird gesteigert, der Zellstress steigt und die Immunantwort wird gedrosselt.

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

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

Besonders bemerkenswert: Trotz ihrer immunsuppressiven Umgebung sprechen ATF6α-aktive Tumoren außergewöhnlich gut auf Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) an. Diese Medikamente lockern bildlich gesprochen die Bremsen des Immunsystems, so dass die Abwehrzellen wieder gegen den Krebs vorgehen können. In Mausmodellen reduzierte eine ICI-Therapie die Tumorlast

drastisch und verlängerte das Überleben der Tiere. Auch bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberkrebs fanden die Forschenden, dass diejenigen mit hoher ATF6α-Aktivität besonders oft vollständig auf eine Immuntherapie ansprachen.

ATF6α-Aktivität als zweischneidiges Schwert

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

Darüber hinaus sehen die Forscher dank ihrer 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."

Publikation: Xin Li et al.: Chronically activated ATF6α is a hepatic 1 tumor-driver metabolically restricting immunosurveillance.
Nature 2026; DOI: https://www.nature.com/articles/s41586-025-10036-8

Pressemitteilung

04.02.2026
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)