Metabolische Lebererkrankung schwächt Immunabwehr gegen Leberkrebs

Forschende des Universitätsklinikums Tübingen und des M3 Forschungszentrums haben einen zentralen Mechanismus entschlüsselt, durch den die sogenannte metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD; ehemals „Fettleber") die körpereigene Abwehr gegen Leberkrebs schwächen kann. Unter der Leitung von PD Dr. Dr. Katrin Böttcher, Oberärztin der Abteilung für Innere Medizin I, konnte das Team zeigen, dass sich mehrfach ungesättigte Fettsäuren in speziellen Immunzellen der Leber ansammeln. Diese Fette lösen in den Zellen eine Art "Stoffwechsel-Burnout" aus – mit gravierenden Folgen für die Immunabwehr.

MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) ist weltweit die häufigste chronische Lebererkrankung – mit stark steigender Tendenz. Diese metabolische Lebererkrankung erhöht das Risiko für Leberkrebs (Hepatozelluläres Karzinom, HCC) deutlich. Warum gerade Patienten mit MASLD eine schlechtere Immunabwehr gegen Lebertumoren haben, war bislang unklar.

Immunzellen verlieren ihre Anti-Tumor-Funktion

Die jetzt im Journal of Hepatology veröffentlichte Studie belegt, dass sich mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs) gezielt in MAIT-Zellen (mukosa-assoziierte invariante T-Zellen) einlagern. Diese MAIT-Zellen sind Immunzellen, die besonders zahlreich in der Leber vertreten sind und eine wichtige Rolle bei der Krebsabwehr spielen. Die eingelagerten Fettsäuren führen jedoch zur Bildung von schädlichen Lipidperoxiden. Das sind chemisch veränderte Fettsäuren. Diese oxidativen Prozesse stören den Energiestoffwechsel der Zellen so stark, dass sie ihre Funktion verlieren und durch einen speziellen Zelltodmechanismus (Ferroptose) absterben.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass die veränderte Stoffwechsellandschaft in der Fettleber direkt zur Schwächung der Immunantwort beiträgt", erklärt Dr. Katrin Böttcher, Letztautorin der Studie. „Insbesondere MAIT-Zellen verlieren unter dem Einfluss dieser Fettsäuren ihre Fähigkeit, Tumorzellen zu erkennen und zu bekämpfen."

Wiederherstellung der Immunfunktion möglich

Besonders vielversprechend: In experimentellen Modellen konnte gezeigt werden, dass sich die schädliche Wirkung der PUFAs pharmakologisch blockieren lässt. Dadurch ließ sich der Funktionsverlust der MAIT-Zellen rückgängig machen – die Zellen konnten wieder aktiv gegen Tumorzellen vorgehen. Dieser Ansatz eröffnet neue Perspektiven für die Entwicklung gezielter Immuntherapien, insbesondere für Patientinnen und Patienten mit MASLD-assoziiertem Leberkrebs.

Zu den beteiligten Forschungseinrichtungen zählen neben dem Universitätsklinikum Tübingen auch die Technische Universität München, das DKFZ und das Helmholtz Zentrum München.

Publikation:
Böttcher et al., *Polyunsaturated fatty acid-induced metabolic exhaustion and ferroptosis impair the anti-tumour function of MAIT cells in MASLD, Journal of Hepatology* (2025)
DOI: 10.1016/j.jhep.2025.06.006

Pressemitteilung

02.07.2025
Quelle: Universitätsklinikum Tübingen

Weitere Informationen

- Universitätsklinikum Tübingen