

Wie Fettleibigkeit Brustkrebs aggressiver macht

Botenstoffe, die bei Fettleibigkeit ins Blut abgegeben werden, beeinflussen den Stoffwechsel von Brustkrebszellen, die dadurch aggressiver werden. So berichten es Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Helmholtz Zentrums München, der Technischen Universität München (TUM) und des Universitätsklinikums Heidelberg in ‚Cell Metabolism‘. Das Team konnte den Mechanismus bereits durch einen Antikörper unterbrechen.

Die Zahl der Menschen mit hohem Übergewicht steigt weltweit rasant. Erst kürzlich berichtete das Deutsche Krebsforschungszentrum, dass sich nach WHO Schätzungen [die Zahl von Kindern und Jugendlichen mit Adipositas zwischen 1975 und 2016 verzehnfacht habe](#). Starkes Übergewicht kann zu verschiedenen gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen. Neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen begünstigt Adipositas beispielsweise auch die Entstehung von Krebs und die Bildung von Metastasen.

In der aktuellen Studie beschreiben die Forscherinnen und Forscher einen bislang unbekanntes Mechanismus, der dafür sorgt, dass sich Brustkrebs stärker ausbreitet. „Dabei spielt das Enzym ACC1* eine entscheidende Rolle“, erklärt Dr. Mauricio Berriel Diaz, stellvertretender Direktor des Instituts für Diabetes und Krebs (IDC) am Helmholtz Zentrum München. Er leitete die Studie gemeinsam mit Prof. Dr. Stephan Herzig, Direktor des IDC und Professor für Molekulare Stoffwechselkontrolle an der TUM sowie am Universitätsklinikum Heidelberg. „ACC1 ist eine zentrale Komponente der Fettsäuresynthese“, führt Berriel Diaz aus. „Allerdings kann es durch die Botenstoffe Leptin und TGF- β an seiner Arbeit gehindert werden.“ Diese Botenstoffe treten im Blut von schwer übergewichtigen Menschen besonders häufig auf.

Fettsäurevorstufen begünstigen Metastasen

Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass diese Hemmung von ACC1 dazu führt, dass sich Acetyl-CoA, eine Fettsäurevorstufe, in den Zellen ansammelt und bestimmte Genschalter (Transkriptionsfaktoren) aktiviert. Dadurch werden vor allem Gene abgelesen, die bei Krebszellen zu einer verstärkten Metastasierungsfähigkeit führen.

„Anhand von menschlichem Gewebe aus Brustkrebsmetastasen konnten wir zeigen, dass ACC1 dort signifikant weniger aktiv war“ erklärt Marcos Rios Garcia, Erstautor der Studie. Blockierten die Wissenschaftler den bisher unbekanntes Signalweg mit einem Antikörper (gegen den Leptin-Rezeptor), so führte das im Versuchsmodell zu einer deutlich reduzierten Ausbreitung und Metastasierung von Brustkrebstumoren. Ob es sich dabei um eine mögliche Therapieoption handelt, müsse sich zeigen, so die Forscher.

Künftig wollen sie die Datenlage zum neu gefundenen Mechanismus in weiteren Studien erhärten. Darüber hinaus denken sie über mögliche Stellschrauben nach, durch die man therapeutisch eingreifen könnte. „Die Blockade der genannten Signalwege beziehungsweise das Abschalten der Metastasierungs-gene könnten einen therapeutischen Angriffspunkt darstellen“, blickt Studienleiter Herzig voraus. „Im Rahmen einer sogenannten neo-adjuvanten** Therapie könnte man schon vor der operativen Entfernung des Tumors das Risiko von Metastasen beziehungsweise des Wiederauftretens von Tumoren reduzieren.“

Weitere Informationen

* ACC1 steht für Acetyl-CoA-Carboxylase 1, eine zentrale Komponente der Fettsäuresynthese. ACC1 vermittelt die chemische Addition von Kohlenstoffdioxid an Acetyl-CoA, wobei Malonyl-CoA entsteht. Diese Reaktion ist der erste und geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Fettsäuresynthese aller Lebewesen.

** Der Begriff neo-adjuvante Therapie bezeichnet eine Therapie, die vor der geplanten operativen Behandlung einer Tumorerkrankung verabreicht wird. Sie kann aus einer Chemotherapie, Bestrahlung oder Hormontherapie bestehen. Ziel ist es, eine verbesserte Ausgangssituation für die Operation zu erreichen, eine Erkrankung überhaupt erst operabel zu machen oder auf verstümmelnde Eingriffe verzichten zu können. (Quelle: http://flexikon.doccheck.com/de/Neoadjuvante_Therapie)

Hintergrund:

Die Metastasierung von Brustkrebs bzw. das Wiederauftreten (Rezidiv) nach operativer Entfernung des Primärtumors stellt die Hauptursache für krebsbedingte Todesfälle bei Frauen dar. Darüber hinaus zeigen epidemiologische Studien, dass Adipositas (Fettleibigkeit) mit aggressiven Formen von Brustkrebs assoziiert ist, und insbesondere bei postmenopausalen Frauen mit einem höheren Risiko einhergeht, an metastasierendem Brustkrebs zu erkranken.

Die Rolle der Fettsäuresynthese für den veränderten Energiestoffwechsel von Krebszellen ist nur unvollständig verstanden. Verschiedene Studien legen nahe, dass eine Aktivierung der Fettsäuresynthese die Krebszellen unabhängig macht von der Versorgung mit extrazellulären Fetten. Die vorliegende Studie deckt einen neuen, Fettsäuresynthese-unabhängigen Mechanismus auf, bei dem die Inaktivierung von ACC1 zur Akkumulation von Acetyl-CoA führt, da es nicht weiter zur Fettsäuresynthese sondern zur Modifikation (Acetylierung) von regulatorischen Proteinen (Transkriptionsfaktoren, u.a. SMAD2) verwendet wird. Die so modifizierten regulatorischen Proteine wiederum schalten Gene an, die zu erhöhter Aggressivität der Krebszellen beitragen.

Stephan Herzig ist federführend beim Joint Heidelberg-IDC Translational Diabetes Program, was er gemeinsam mit Kollegen am Universitätsklinikum in Heidelberg betreibt, von wo aus er 2015 nach München gewechselt und seither Direktor des Instituts für Diabetes und Krebs (IDC) ist. Mauricio Berriel Diaz ist stellvertretender Direktor des IDC und Leiter der Abteilung Stoffwechselstörungen und Krebs. Darüber hinaus sind beide Wissenschaftler Mitglied im Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD).

Original-Publikation:

Rios Garcia, M. et al. (2017): Acetyl-CoA Carboxylase 1-Dependent Protein Acetylation Controls Breast Cancer Metastasis and Recurrence. Cell Metabolism, DOI: 10.1016/j.cmet.2017.09.018

Verwandte Artikel:

[Folgeschäden bei Diabetes: entzündete Leber hebt Cholesterinspiegel](#)

[Neue Stellschraube im Zuckerstoffwechsel entdeckt](#)

[Wie Fasten gegen Fettleber hilft](#)

[Umfangreiche Fördermaßnahmen für Forschung zu Chromatin, Nebenniere und Krebstherapie](#)

Das [Helmholtz Zentrum München](#) verfolgt als Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt das Ziel, personalisierte Medizin für die Diagnose, Therapie und Prävention weit verbreiteter Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus und Lungenerkrankungen zu entwickeln. Dafür untersucht es das Zusammenwirken von Genetik, Umweltfaktoren und Lebensstil. Der Hauptsitz des Zentrums liegt in Neuherberg im Norden Münchens. Das Helmholtz Zentrum München beschäftigt rund 2.300 Mitarbeiter und ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, der 18 naturwissenschaftlich-technische und medizinisch-biologische Forschungszentren mit rund 37.000 Beschäftigten angehören. www.helmholtz-muenchen.de

Das [Institut für Diabetes und Krebs](#) (IDC) ist Mitglied des Helmholtz Diabetes Zentrums (HDC) am Helmholtz Zentrum München und Partner im gemeinsamen Heidelberg-IDC Translationalen Diabetes-Programm. Das Institut für Diabetes und Krebs ist eng in das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) und in den Sonderforschungsbereich (SFB) "Reaktive Metaboliten und Diabetische Komplikationen" an der Medizinischen Universität Heidelberg integriert. Das IDC erforscht die molekularen Grundlagen schwerer metabolischer Erkrankungen, wie dem Metabolischen Syndrom und Typ 2 Diabetes, und deren Bedeutung für die Tumorentstehung und -progression. www.helmholtz-muenchen.de/idc

Die [Technische Universität München](#) (TUM) ist mit mehr als 500 Professorinnen und Professoren, rund 10.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern und 40.000 Studierenden eine der forschungsstärksten Technischen Universitäten Europas. Ihre Schwerpunkte sind die Ingenieurwissenschaften, Naturwissenschaften, Lebenswissenschaften und Medizin, verknüpft mit Wirtschafts- und Sozialwissenschaften. Die TUM handelt als unternehmerische Universität, die Talente fördert und Mehrwert für die Gesellschaft schafft. Dabei profitiert sie von starken Partnern in Wissenschaft und Wirtschaft. Weltweit ist sie mit einem Campus in Singapur sowie Verbindungsbüros in Brüssel, Kairo, Mumbai, Peking, San Francisco und São Paulo vertreten. An der TUM haben Nobelpreisträger und Erfinder wie Rudolf Diesel, Carl von Linde und Rudolf Mößbauer geforscht. 2006 und 2012 wurde sie als Exzellenzuniversität ausgezeichnet. In internationalen Rankings gehört sie regelmäßig zu den besten Universitäten Deutschlands. www.tum.de

Das [Universitätsklinikum Heidelberg](#) ist eines der bedeutendsten medizinischen Zentren in Deutschland; die Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg zählt zu den international renommierten biomedizinischen

Forschungseinrichtungen in Europa. Gemeinsames Ziel ist die Entwicklung innovativer Diagnostik und Therapien sowie ihre rasche Umsetzung für den Patienten. Klinikum und Fakultät beschäftigen rund 13.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und engagieren sich in Ausbildung und Qualifizierung. In mehr als 50 klinischen Fachabteilungen mit fast 2.000 Betten werden jährlich rund 65.000 Patienten vollstationär, 56.000 mal Patienten teilstationär und mehr als 1.000.000 mal Patienten ambulant behandelt. Gemeinsam mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum und der Deutschen Krebshilfe hat das Universitätsklinikum Heidelberg das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg etabliert, das führende onkologische Spitzenzentrum in Deutschland. Das Heidelberger Curriculum Medicinale (HeiCuMed) steht an der Spitze der medizinischen Ausbildungsgänge in Deutschland. Derzeit studieren ca. 3.700 angehende Ärztinnen und Ärzte in Heidelberg. www.klinikum-heidelberg.de

Ansprechpartner für die Medien:

Abteilung Kommunikation, Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg - Tel. +49 89 3187 2238 - Fax: +49 89 3187 3324 - E-Mail: presse@helmholtz-muenchen.de

Fachlicher Ansprechpartner:

Prof. Dr. Stephan Herzig, Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Institut für Diabetes und Krebs, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg - Tel. +49 89 3187 1045, E-Mail: stephan.herzig@helmholtz-muenchen.de