

Kachexie: Wie spielen Immunsystem und Stoffwechsel zusammen?

Kachexie nennt sich eine „Begleiterkrankung“ zahlreicher chronischer Krankheiten. Sie bezeichnet den durch Abbau von Muskel- und Fettgewebe induzierten Gewichtsverlust. Obwohl Kachexie ernsthafte Auswirkungen auf unseren Gesundheitszustand hat und zum frühzeitigen Tod beiträgt, ist bis dato wenig über dieses komplexe Syndrom bekannt. Dementsprechend sind auch die derzeitigen Therapiemöglichkeiten begrenzt. Den Bedarf nach mehr Forschung betonen ForscherInnen der Forschungsgruppe von Andreas Bergthaler am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in ihrer aktuellen Veröffentlichung in *Nature Reviews Immunology*. Um der Kachexie und zahlreichen verwandten Erkrankungen entgegenwirken zu können, braucht es ein besseres Verständnis über das Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Stoffwechsel.

(Wien, 05. Oktober 2021) Kachexie tritt bei PatientInnen mit chronischen Infekten wie HIV, Tuberkulose und Malaria, Autoimmunerkrankungen und auch häufig auch jenen mit fortgeschrittener Krebserkrankung auf. Betroffene verlieren dabei ungewollt Körpergewicht und Kraft, Reserven an Fett und Skelettmuskelmasse werden zunehmend aufgebraucht. CeMM Forschungsgruppenleiter Andreas Bergthaler erklärt: „Kachexie könnte evolutionär betrachtet eigentlich ein Teil der Immunantwort sein. Wir gehen von der Hypothese aus, dass unser Körper bei Erkrankungen alle Energie Richtung Immunsystem leitet, also Reserven aus energiereichen Stoffwechselorganen aufbraucht bzw. umleitet, um die eigentliche Krankheit zu bekämpfen.“ Allerdings ist bei Erkrankungen wie Krebs bislang kein positiver Effekt von Kachexie erkennbar. Im Gegenteil: Kachexie zählt mitunter zu den häufigsten Todesursachen, insbesondere Krebs-PatientInnen sind davon betroffen, ihnen stiehlt die Kachexie wertvolle Therapiezeit. Zudem mindert sie die Lebensqualität der Betroffenen, sie verursacht Appetit- und Kraftlosigkeit sowie Abgeschlagenheit. Der aktuelle Übersichtsartikel in *Nature Reviews Immunology* befasst sich nicht nur mit dem aktuellen Stand der Forschung zu Kachexie, sondern formuliert Schlüsselfragen für wichtige zukünftige Forschungsarbeiten.

CD8-Killerzellen Auslöser von Kachexie

Trotz der Häufigkeit von Kachexie weiß man immer noch wenig über die molekularen Prozesse dahinter, weshalb es auch noch keine wirksamen Behandlungen gibt. 2019 konnte Bergthalers Forschungsgruppe rund um Erstautorin Hatoon Baazim einen neuen zentralen Akteur der Kachexie während Virusinfektionen identifizieren – sogenannte CD8-T-Killer Zellen des

Immunsystems. Ähnlich wie bei Kachexie im Zusammenhang mit Krebs konnte der Gewichtsverlust im Infektionsmodell durch Nahrungsergänzung nicht verhindert werden. Darüber hinaus zeigte die damalige Studie, dass die Virusinfektion zu einer gravierenden Reorganisation der Architektur des Fettgewebes führte. Diese Erkenntnisse ermöglichen die Erforschung neuer Fragen rund um die Kachexie. „Wir wollen verstehen, wie Kachexie initiiert wird, welche Faktoren vom Immunsystem und Stoffwechsel dabei wesentliche Rollen spielen. Dabei bietet der Vergleich zwischen Infektions- und Krebsinduzierter Kachexie eine wertvolle Möglichkeit, um die molekularen Mechanismen aufzuklären und neue therapeutische Ansätze zu entwickeln“, erklärt Studienautorin Hatoon Baazim.

Mehr Austausch zwischen den Fachbereichen

Unterschiedlichste Grunderkrankungen können die gleichen für Kachexie charakteristischen Begleiterscheinungen hervorrufen. Klar ist, dass das Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Stoffwechsel dabei eine zentrale Rolle spielt. „Wir wissen heute, dass manche Botenstoffe Kachexie begünstigen oder hemmen – je nach Krankheitskontext. Zudem gibt es vermehrt Hinweise, dass Immunzellen dabei eine große Rolle spielen. Botenstoffe, Immunzellen und das betroffene Gewebe beeinflussen einander“, so Bergthaler. Die hohe Komplexität des Krankheitsbildes unterstreicht auch Studienautorin Hatoon Baazim. „Während der Kachexie schrumpfen Fettgewebe und Muskeln und geben einen großen Teil der Energie frei, die in Form von Fett und Proteinen gespeichert wurde. Die Folgen dieser Entwicklung sind im Zusammenhang mit der Kachexie noch nicht gut erforscht. Hierbei helfen uns neueste Erkenntnisse aus der Immunstoffwechsel Forschung, die zeigen, wie diese Moleküle die Funktion des Immunsystems beeinflussen können.“

Die Übersichtsarbeit in Nature Reviews Immunology unterstreicht insbesondere die Wichtigkeit, Kachexie durch verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit an den Schnittstellen von Grundlagenforschung und klinischer Forschung in den Bereichen Immunologie, Onkologie, Infektionsforschung, Pathophysiologie und der Stoffwechselforschung besser zu verstehen. Die dadurch gewonnenen Erkenntnisse werden die Entwicklung neuer Behandlungskonzepte gegen die Kachexie unterstützen und darüber hinaus auch grundlegende Fragen zum Immunsystem beantworten. „Diese interdisziplinäre Zusammenarbeit wird helfen, die einzelnen Puzzle-Teilen zusammenzufügen und damit hoffentlich auch neue Türen für eine Therapie gegen Kachexie zu öffnen“, so Bergthaler.

Bilder im Anhang:

Bild 1: Hatoon Baazim und Andreas Bergthaler, © Klaus Pichler, CeMM.

Bild 2: Künstlerische Darstellung zur Veranschaulichung der Komplexität von Kachexie bei Infektionen oder Krebs. Sie ist inspiriert von der Anordnung in Mandalas und zeigt im Zentrum die Auslöser von Kachexie (Virus,

Parasit, Krebszellen). Die folgende Schicht besteht aus aktivierten Immunzellen wie CD8 T-Killer-Zellen und Makrophagen Fresszellen. Die äußerste Schicht besteht aus Fett- und Muskelzellen und symbolisiert den Schwund von Fett- und Muskelgewebe bei Kachexie. © Hatoon Baazim.

Der Artikel „The interplay of immunology and cachexia in infection and cancer“ erschien in *Nature Reviews Immunology* am 4. Oktober 2021. DOI: 10.1038/s41577-021-00624-w.

AutorInnen: Hatoon Baazim, Laura Antonio-Herrera, Andreas Bergthaler

Andreas Bergthaler hat Veterinärmedizin in Wien studiert. Nach seinem Doktorat bei Hans Hengartner und Nobelpreisträger Rolf Zinkernagel an der Universität Zürich und der ETH Zürich folgten postdoktorale Forschungsaufenthalte an der Universität Genf und am Institute for Systems Biology in Seattle. Seit 2011 ist er Forschungsgruppenleiter am CeMM und ERC Start Preisträger.

Das **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften** ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlicher Leitung von Giulio Superti-Furga. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen, sowie seltene Erkrankungen. Das Forschungsgebäude des Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien. www.cemm.at

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

Anna Maria Schwendinger
Head of PR & Communications

CeMM
Forschungszentrum für Molekulare Medizin
der Österreichischen Akademie der Wissenschaften
Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3
1090 Wien
Telefon: +43-1/40160-70092
aschwendinger@cemm.oeaw.ac.at
www.cemm.at