

MEDIZIN

Saat des Bösen

Eine neue Theorie erklärt, warum Tumoren oft nach scheinbar erfolgreicher Behandlung plötzlich nachwachsen: Sie gehen aus einem kleinen Reservoir von Stammzellen hervor, die gegen herkömmliche Therapien immun sind. Jetzt testen Ärzte erste Mittel gegen die Krebs-Keimlinge.

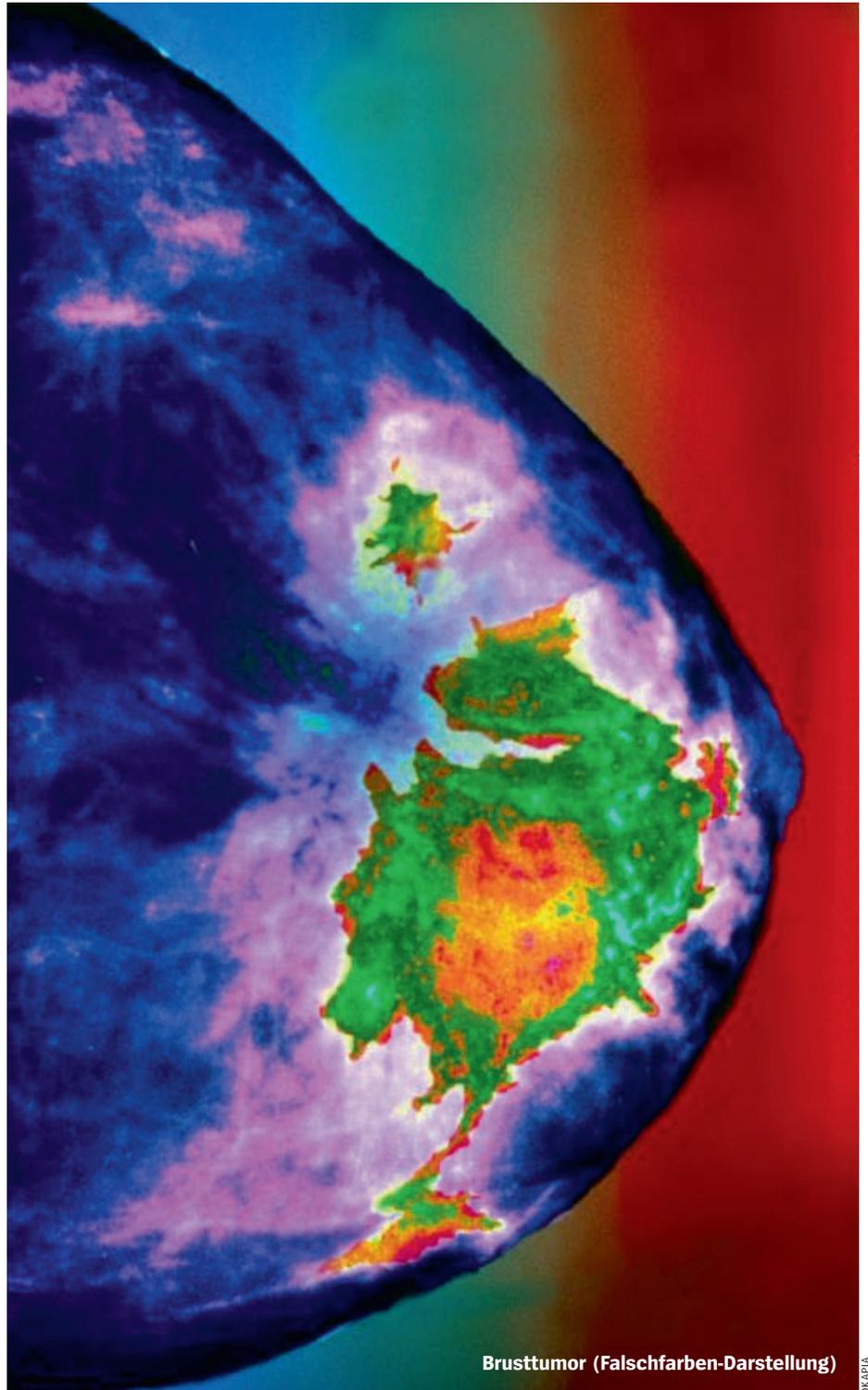
Der griechische Held Herakles mühte sich redlich. Doch zunächst war die Hydra nicht kaputtzukriegen. Schlag er dem neunköpfigen Ungeheuer ein Haupt ab, so wuchsen sogleich zwei neue nach.

Krebskranke Menschen und deren Ärzte haben es häufig mit einem ähnlichen Feind zu tun. Mit Strahlen und Arzneimitteln können sie einen Tumor zwar verletzen, so dass er schrumpft und sogar gänzlich zu verschwinden scheint. Doch plötzlich, nach Monaten oder Jahren und wie aus dem Nichts, wuchert eine neue Geschwulst heran: Die ähnelt der alten verblüffend, ist aber noch gefährlicher.

Lange haben Wissenschaftler gerätselt, aus welchem Reservoir diese Tumoren nachwachsen. Doch inzwischen geben sich viele Onkologen überzeugt, den Ursprung des Bösen erkannt zu haben: Im Körper eines krebserkrankten Menschen schlummert offenbar eine winzige Schar entarteter Zellen. Diese trotzen herkömmlichen Therapieversuchen – und können eines Tages neue Tumoren und Tochtergeschwülste (Metastasen) hervorbringen.

Die Krebs-Keimlinge haben Eigenschaften, wie sie bisher nur von Stammzellen bekannt waren: Sie sind praktisch unsterblich, tragen bestimmte Proteine auf ihren Oberflächen und können zu unterschiedlichen Zelltypen heranreifen. So wie eine Herzstammzelle alle Zellen hervorbringen kann, aus denen ein Herz besteht, so kann eine Krebsstammzelle sämtliche Zellen entstehen lassen, die sich in einem Tumor finden.

Vor allem in den Vereinigten Staaten und in Kanada drängen Forscher in das aufstrebende Feld. Auf dem riesigen Jahrestreffen der klinischen Onkologen, das vor einer Woche in Chicago stattfand, waren Vorträge zum Thema überfüllt. „Dem Gebiet wird immer mehr Aufmerksamkeit geschenkt“, sagt John Dick, 52, vom Toronto General Research Institute, der als Erster Krebsstammzellen entdeckt hat. Jeden Tag melde sich ein anderer Jungforscher, der in seinem Labor arbeiten wolle. Jeremy Rich, 39, vom Duke University Medical Center in Durham, North Carolina, treibt das Feld ebenfalls voller Ehrgeiz voran: „Es hat sich eine ganz neue Sicht auf Krebserkrankungen eröffnet.“



Brusttumor (Falschfarben-Darstellung)

OKAPIA

Die Aufregung ist verständlich: Nach wie vor zählt Krebs zu den häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt. Allein in Deutschland sterben jedes Jahr mehr als 200 000 Menschen an „bösartigen Neubildungen“, wie es in der Statistik heißt. Doch nun eröffnet die Entdeckung der Krebsstammzellen neue Wege, diese Geißel der Menschheit eines Tages vielleicht tatsächlich besiegen zu können.

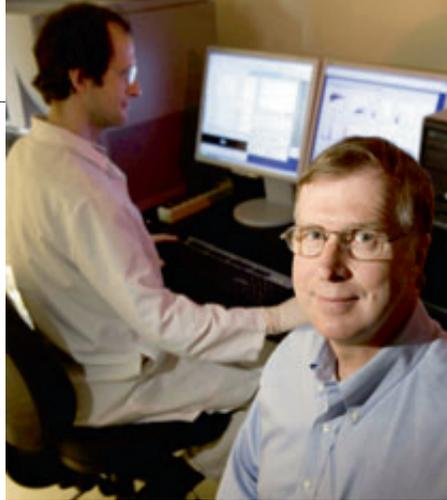
„Dazu müssen wir vor allem diese Stammzellen zerstören“, glaubt Michael Clarke, 56, von der Stanford University in Kalifornien. Tatsächlich laufen bereits erste klinische Studien, bei denen die Krebskeimlinge gezielt attackiert werden sollen.

Zur gleichen Zeit verbessern die Forscher ihre Methoden, um die zellulären Missetäter überhaupt aufspüren zu können. So beschreiben Mediziner Clarke und sein Mitarbeiter Piero Dalerba, 36, in der aktuellen Ausgabe der „Proceedings of the National Academy of Sciences“, wie sie Krebsstammzellen aus Dickdarntumoren in bisher unerreichter Reinheit gewinnen konnten.

Dazu ließen sie sich von Pathologen frisches Tumorgewebe schwerkranker Patienten aushändigen. Sodann zerschnitten sie das Gewebe, lösten die Zellen heraus und schickten diese durch einen Zellsortierer, eine Apparatur, welche die Zellen aufgrund verschiedener Oberflächenproteine in verschiedene Töpfe sortierte.

In einer Schale sammelten sich die gewöhnlichen Krebszellen: Sie machen offenbar 90 Prozent der Tumormasse aus, sind aber alt und bereits ausgereift. Selbst als die Forscher Labormäusen 10 000 dieser Zellen unters Fell spritzten, wuchsen daraus keine Tumoren.

In einer anderen Schale dagegen landeten die Krebsstammzellen. Sie machen nur



Krebsforscher Clarke
Suche nach der Signatur der Missetäter

einen Bruchteil des Tumors aus, sind aber vital und gefährlich. Selbst als die Forscher nur 200 dieser Killer in Mäuse spritzten, wucherten die Krebsherde: Diese bestanden ihrerseits aus vielen ausgereiften Krebszellen und einigen wenigen Krebsstammzellen.

Die Ergebnisse aus Stanford sind beileibe kein vereinzelter Befund. Auch bei Leukämie sowie Krebserkrankungen von Gehirn, Hals, Brust, Lunge, Prostata, Magen, Haut und Bauchspeicheldrüse glauben Forscher die gleichen Zusammenhänge nachgewiesen zu haben.

Und die Liste wird länger: In der Mai-Ausgabe der Zeitschrift „Cancer Cell“ präsentieren Forscher Hinweise, dass auch ein Knochenkrebs, das Ewing-Sarkom, aus einem Reservoir bösartiger Stammzellen gespeist wird. Krebsforscher Clarke: „Das scheint ein sehr verbreitetes Muster zu sein.“

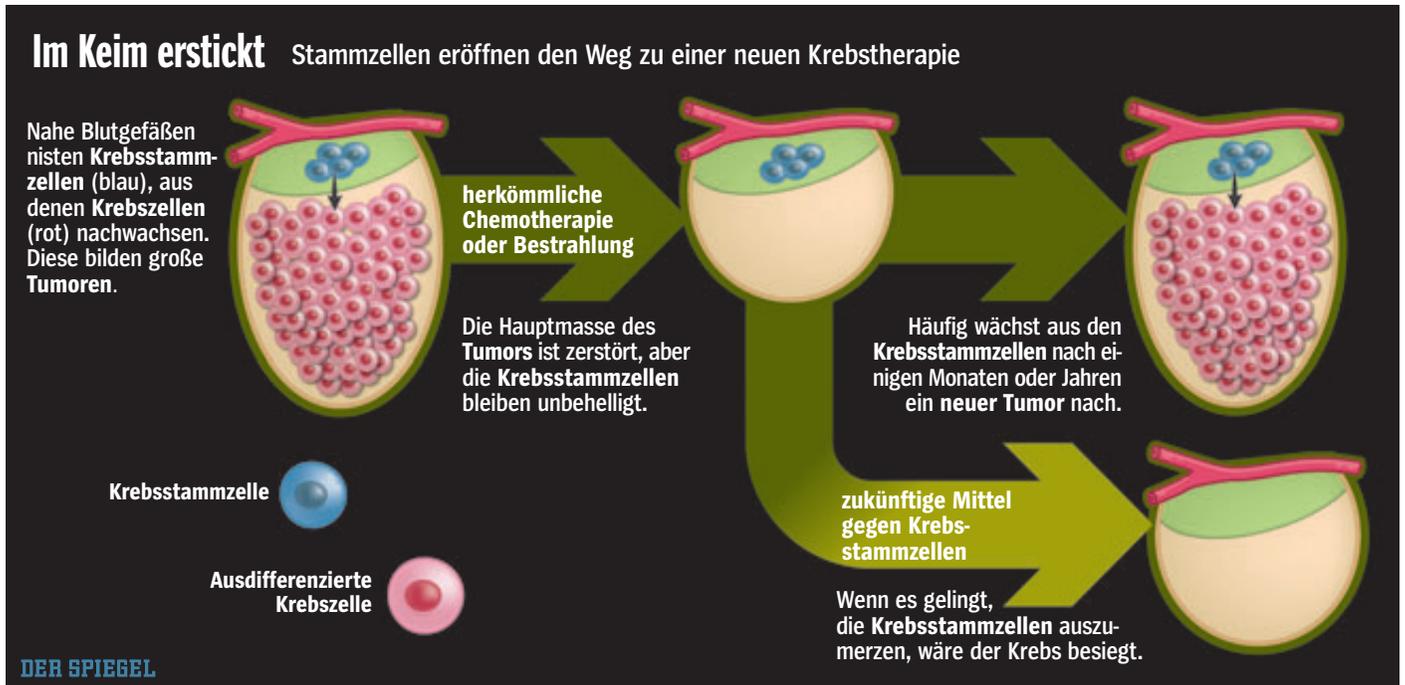
Dass irgendwo tief im Körper des Menschen die Saat des Bösen schlummert, haben deutsche Ärzte schon früh vermutet. Der Pathologe Rudolf Virchow und sein

Schüler Julius Cohnheim äußerten bereits Mitte des 19. Jahrhunderts, nachdem sie Gewebe mit absonderlichen Mischgeschwülsten begutachtet hatten, die Befruchtung, in den Geweben erwachsener Menschen finde sich Restgewebe embryonalen Ursprungs, aus dem bösartige Wucherungen hervorgehen können.

In späteren Experimenten entnahmen die Ärzte Chester Southam und Alexander Brunschwig ihren Patienten Tumorzellen – und spritzten ihnen selbige an anderer Stelle unter die Haut. Ein ethisch verwerfliches, aber aufschlussreiches Tun: Nur wenn sie mehr als eine Million Zellen injizierten, wucherten den Testpersonen neue Geschwülste. Diese Beobachtung aus dem Jahr 1960 ließ Forscher spekulieren, selbst der größte Tumor entstehe aus einigen wenigen „Krebsstammzellen“.

Wahrhaft prophetische Gedanken, doch wurden sie nicht recht ernst genommen. Allenthalben machte sich die Auffassung breit, Tumoren bestünden aus einer Masse gleichartiger Zellen, die allesamt von einer einzigen entarteten Körperzelle abstammen und sich ungehemmt teilen. Dem entsprach die Strategie der Onkologen: Sie entwickelten Mittel und Methoden, die gezielt solche Zellen zerstören, die sich häufig teilen.

Tatsächlich sind heute Medikamente verfügbar, welche Tumoren auf spektakuläre Weise schrumpfen lassen. Doch nun wird offenbar, dass die Mittel oftmals nur die Mehrheit der ausgereiften Tumorzellen, nicht aber die Krebsstammzellen töten. Das würde erklären, warum das Leiden in vielen Fällen wieder zurückkehrt. Bei Brustkrebs etwa ereignen sich 25 Prozent aller Rückfälle erst nach mehr als zehn Jahren. „Und trotzdem ähneln die Eigenschaften dieser Tumoren fast immer jenen



des Primärtumors“, berichtet Jeffrey Rosen vom Baylor College im texanischen Houston.

Die Stammzelltheorie macht auch verständlich, warum in klinischen Versuchen die Rückbildung eines Tumors häufig gar nicht zu einer nennenswerten Lebensverlängerung führt (siehe Grafik). „Direkt nach der Behandlung sieht alles ausgezeichnet aus“, sagt Krebsforscher Rich. „Aber dann sterben die Menschen doch, weil der Tumor zurückkehrt.“

Inzwischen haben die Forscher Hinweise gefunden, warum den gefährlichen Stammzellen mit herkömmlichen Mitteln nicht beizukommen ist: Zum einen zerstören Zytostatika generell Zellen, die sich vermehren – die Krebsstammzellen jedoch tun das vergleichsweise selten; die meiste Zeit über verharren sie in einem zellulären Dornröschenschlaf. Außerdem stellen sie eine besonders große Zahl Transportproteine her, die chemotherapeutische Gifte regelrecht aus der Zelle pumpen.

Eine weitere Besonderheit haben die Wissenschaftler um Jeremy Rich vermeldet. Sie haben Krebsstammzellen aus Gehirntumoren isoliert und im Labor radioaktiv bestrahlt – für gewöhnliche Zellen eine mörderische Prozedur, die diesmal jedoch kaum Wirkung zeigte: Als die Forscher die bestrahlten Zellen in Mäuse verpflanzten, wuchsen in diesen genauso bedrohliche Tumoren wie in Vergleichstieren, die unbestrahlte Krebsstammzellen erhalten hatten.

Diese Resistenz gegen Strahlen führen die Forscher auf einen gestörten Kontrollmechanismus zurück. Im Unterschied zu normalen Zellen haben die Krebsstammzellen offenbar die für den Gesamtorganismus segensreiche Fähigkeit verloren, Freitod zu begehen, wenn ihr Erbgut durch Strahlen allzu sehr beschädigt wird.

Eines allerdings bleibt noch völlig offen: woher die wehrhaften Winzlinge eigentlich stammen. Denkbar ist, dass sie aus normalen Stammzellen entstehen, die durch genetische Mutationen in eine Art Urkrebszellen verwandelt worden sind. Ebenso könnten sie aber auch, ebenfalls durch Mutationen, aus bereits ausgereiften Zellen hervorgehen.

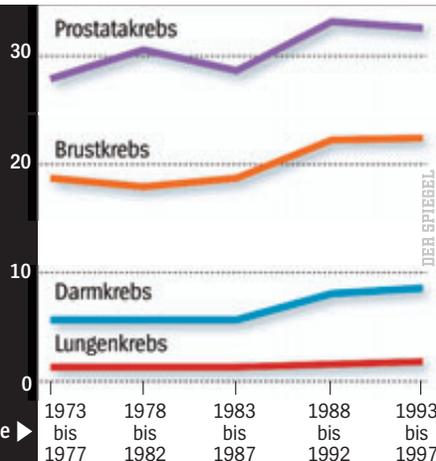
Bekannt ist zumindest, dass die Missetäter im Unterschied zu normalen Körperzellen eine eigene genetische Signatur tragen. Das hat die Gruppe um Clarke herausgefunden. Die Wissenschaftler verglichen gesunde Zellen aus Brustgewebe mit Krebsstammzellen: In Letzteren spielten 186 Gene eine besonders auffällige Rolle.

Kaum Fortschritte

Überlebensraten nach fünf Jahren bei Patienten mit Fernmetastasen, in Prozent

Quelle: SEER, USA

Zeitraum der Diagnose ▶



Chemotherapie-Patienten: Gelingt es, den Krebs auszumerzen?

Nachforschungen in einem niederländischen Krebsregister offenbarten, dass diese Signatur eine Prognose über den Verlauf der Krankheit erlaubt: Patientinnen, in deren Tumor sich dieses Genmuster findet, sterben vergleichsweise früh. Mehr noch: Dieser Zusammenhang gilt auch für Lungen- und Prostatakrebs sowie für einen bestimmten Hirntumor (Medulloblastom).

Je mehr die Forscher erfahren, desto stärker brennen sie darauf, das frische Wissen in therapeutische Erfolge umzumünzen. Ein Ansatz ergibt sich aus dem Ort, an dem die Krebsstammzellen ihr Dasein fristen: Sie finden sich am Rande von Blutgefäßen, in sogenannten vaskulären Nischen. Experimente an Mäusen mit Medulloblastom legen nahe, dass sie sich dort von Endothelzellen mit Botenstoffen versorgen lassen: Als Forscher die Krebsstammzellen in Tierversuchen von dieser Zufuhr abschnitten, blühten diese merklich ihr Potential ein, neue Tumoren nachwachsen zu lassen.

Einen anderen Angriffspunkt glauben Krebsforscher Rich und seine Kollegen bei ihren Strahlenexperimenten ausgemacht zu haben. Sie behandelten die Krebsstammzellen mit einem Hemmstoff, der den gestörten Kontrollmechanismus wieder in Betrieb setzt – und tatsächlich verloren die Zellen dadurch ihre Resistenz gegen Strahlen.

Allerdings stünden die Versuche noch ganz am Anfang, beeinflussen sich Rich und andere Forscher zu beteuern. „Bevor wir nicht eine Therapie haben“, urteilt John Dick in Toronto, „wissen wir gar nicht, wie wichtig das neue Konzept eigentlich ist.“

Denn selbst wenn es gelänge, Krebsstammzellen auszumerzen, würde das noch nicht automatisch den Sieg über den Krebs bedeuten. Die große Tumormasse bliebe ja übrig und könnte einen Menschen durch seine Restaktivität umbringen. Um Krebs zu heilen, müssten vermutlich alle Tumorzellen zerstört werden, ganz gleich in welchem Entwicklungsstadium sie sich gerade befinden.

Einen Schritt in diese Richtung haben der Arzt William Matsui, 40, und seine Kollegen von der Johns Hopkins School of Medicine in Baltimore getan. Sie führen zwei klinische Studien durch, deren Krebsstammzellen sie gezielt attackieren wollen.

Zu den Probanden gehören zwei Frauen aus Baltimore, die unter chronisch-myeloischer Leukämie leiden. Gegenwärtig erhalten sie ein Medikament mit der Substanz Imatinib, die äußerst wirksam ist. „Sie können zuschauen“, sagt Matsui, „wie die Werte besser werden.“

Allerdings fürchtet er, der Erfolg werde nicht von Dauer sein. Denn bisherige Erfahrungen legen nahe, dass das Medikament die Leukämie am Ende doch nicht kurieren kann – eben weil die Krebsstammzellen ungeschoren bleiben.

Aus diesem Grund sollen die zwei Probandinnen im Verlauf der Studie zusätzlich ein zweites Mittel erhalten: Interferon. Die Forscher haben Anhaltspunkte dafür, dass das Interferon gezielt gegen die Krebsstammzellen wirken könnte, und zwar indem es diese aus ihrem Schlummerzustand lockt und reifen lässt: Deren Fähigkeit, immerfort Tumoren nachwachsen zu lassen, wäre damit verloren.

Erste Ergebnisse erwartet Matsui frühestens in einem Jahr. Dann könnte sich zeigen, ob die Krebstherapie der Zukunft so aussieht: Zuerst gäbe es Zytostatika, um die Masse der Tumorzellen zu zerstören. Dann nähme man, womöglich für den Rest des Lebens, Medikamente ein, die das Saatgut des Tumors verderben oder sein Auskeimen verhindern.

Mit einer solchen Kombinationstherapie war zumindest der schrecklichen Hydra beizukommen: Erst ließ Herakles Halbstümpfe ausbrennen, dann wälzte er über den zuletzt abgeschlagenen Kopf einen schweren Stein.

JÖRG BLECH