

# Die Nachschublieferanten

*Krebszellen galten lange als unsterblich, ihre Teilungsfähigkeit als unbegrenzt. Dieses Paradigma wankt: Neue Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass die meisten Tumorzellen diese Fähigkeit von ihren Vorfahren, den Gewebestammzellen, geerbt haben. In der Fachwelt wird darüber intensiv diskutiert. Professor Dr. Otmar D. Wiestler, Vorstandsvorsitzender und Wissenschaftlicher Vorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), Heidelberg, fordert, die Biologie der Krebsstammzellen weiter zu erforschen. So könnten neue Therapieansätze gefunden werden, die sich gezielt gegen die Nachschublieferanten des Krebses richten.*

Wir nehmen es als Selbstverständlichkeit, dass die Gewebe und Organe unseres Körpers zeitlebens gut funktionieren. Dabei haben aber viele spezialisierte Zellen, etwa in der Darmschleimhaut oder im Blut, nur eine Lebensspanne von wenigen Tagen. Erstaunlich also, dass auch im hohen Alter noch weiße Blutkörperchen vorhanden sind, um einen Infekt abzuwehren, oder dass selbst nach 70 Jahren der Verdauungstrakt seiner Aufgabe noch zufriedenstellend nachkommt. Für die lebenslange Funktionsfähigkeit der meisten Gewebe ist ein spezieller Typ von Zellen zuständig, die Gewebestammzellen, auch als „adulte“ Stammzellen bezeichnet.

Stammzellen sind durch zwei entscheidende Charakteristika gekennzeichnet: Sie müssen alle verschiedenartigen Zelltypen hervorbringen, aus denen ihr jeweiliges Gewebe aufgebaut ist – eine Eigenschaft, die man als Pluripotenz bezeichnet. So haben sowohl rote als auch weiße Blutkörperchen ihren Ursprung in der Blutstammzelle. Zum anderen müssen sie sich selbst erneuern, um lebenslang Nachschub an verschiedenartigen Gewebezellen zu liefern. Am besten untersucht sind die Vorgänge bei der Blutbildung. Bereits vor einigen Jahrzehnten wurde im Knochenmark die kleine Population der Blutstammzellen entdeckt, die sich in mehreren, heute gut verstandenen Schritten immer weiter zu den verschiedenen reifen Blutzellen entwickeln. Daraus folgerten amerikanische Forscher bereits in den siebziger Jahren, dass Leukämien – Blutkrebs – ihren Ursprung nicht in einer beliebigen entarteten Blutzelle haben, sondern dass ein Fehler in der Programmierung der Blutstammzellen unaufhörlich entartete funktionsuntüchtige Zellen verschiedener Art ins Blut schwemmt.

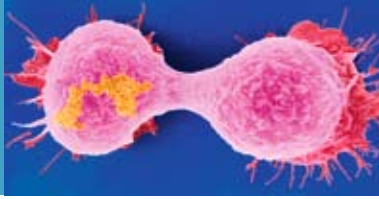
Der experimentelle Beweis dieser Hypothese gelang in den Neunzigern: Werden die heterogenen Leukämiezellen anhand ihrer Oberflächenmoleküle sortiert und diese „sortenreinen“ Zellpopulationen einzeln in Mäuse transplantiert, so löst nur eine einzige, kleine Untergruppe in den Tieren wieder die Krankheit aus. Diese Population stimmt im Profil ihrer Ober-

flächenmarker mit den Blutstammzellen überein. Nach kurzer Zeit findet sich in den Tieren mit „übertragener“ Leukämie wieder das ganze Spektrum an verschiedenartigen Krebszellen wie bei der ursprünglichen Erkrankung – die transplantierten Tumorstammzellen haben also die Fähigkeit, sich zu differenzieren.

## Entartete Gewebestammzellen als mögliche Krebsauslöser

Ein aufregendes Konzept, das neue Erklärungen für eine alte Beobachtung liefert: Pathologen wissen schon seit langem, dass Krebs keine Anhäufung identischer, bösartiger Zellen ist, sondern dass sich in einem Tumor verschiedenartige Zellpopulationen ausbilden. Dies wurde bisher als eine Konsequenz der sich ständig anhäufenden Mutationen in den Krebszellen angesehen. Es könnte aber auch eine aus dem Ruder gelaufene Differenzierung sein, also eine Analogie zur normalen Entwicklung von Organen, allerdings mit fatalen Konsequenzen.

Viele wichtige Krebsarten entstehen aus den sogenannten epithelialen Geweben, die die Hohlräume aller Körperstrukturen auskleiden: Darm, Magen, oberer Verdauungstrakt, Bronchien, Milchgänge der Brust, Gebärmutter und Haut. All diesen Epithelien ist gemein, dass ihre Zellen in regelmäßigen Abständen aus einer Stammzellpopulation erneuert werden müssen. Das führte zur Annahme, dass diese Krebserkrankungen ihren Ursprung in entarteten Gewebestammzellen haben könnten. Der erste Nachweis gelang bei Brustkrebs: Nur mit einer einzigen – durch bestimmte Oberflächenmarker definierten – Subpopulation der Tumorzellen konnte der Brustkrebs auf Tiere übertragen werden. Inzwischen gibt es bei einigen epithelialen Tumoren Hinweise auf die Existenz von Krebsstammzellen, so beispielsweise bei Prostata- und neuerdings auch bei Darmkrebs. Überraschender war die Entdeckung von Krebsstammzellen bei Tumoren des Nervensystems wie



Vordenker: Professor Dr. Otmar D. Wiestler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) erhofft sich von der Forschung an Krebsstammzellen neue Ansätze für die Tumorthherapie.

dem Glioblastom und dem Medulloblastom, ging man doch lange davon aus, dass sich Nervengewebe nicht regenerieren und daher auch keine Gewebestammzellen enthalten.

Derzeit ist unsere Kenntnis der charakteristischen Oberflächenmarker der Stammzellen einzelner Gewebe noch begrenzt. Meist ist nicht bekannt, ob das, was wir heute als Krebsstammzellen bezeichnen, direkt aus pluripotenten Gewebestammzellen hervorgeht oder aus einem der darauf folgenden Stadien der Zelldifferenzierung. Außerdem wissen wir noch nicht, was ihre Unsterblichkeit auf molekularer Ebene ausmacht. Einige Schlüssel-moleküle zentraler Signalübertragungswege konnten aber bereits identifiziert werden. Dabei zeigte sich, dass in Stammzellen und Krebsstammzellen oft die gleichen Regulationsmechanismen aktiv sind. Allerdings besteht noch großer Forschungsbedarf, um diese Vorgänge wirklich zu verstehen.

Das Konzept der Krebsstammzellen könnte dramatische Auswirkungen auf die Behandlung von Krebs haben: Therapien

der Zukunft müssten sich gezielt auf die kleine Gruppe von Zellen konzentrieren, die den Krebs am Leben erhält. Denn nur dieser kleine Prozentsatz aller Tumorzellen wäre letztendlich für die Tumorerkrankung relevant. Auch im Bereich Diagnostik wird es neuer Methoden bedürfen, Krebsstammzellen gezielt aufzuspüren anstatt „nur“ zirkulierende Tumorzellen im Patientenblut zu zählen. Entscheidend ist das Konzept der Krebsstammzellen aber auch bei der Entwicklung von Wirkstoffen oder Immuntherapien, die spezifische Enzyme oder Rezeptoren der Tumorzelle blockieren sollen. Hier muss jetzt vor allem geprüft werden, ob diese Zielstrukturen auch von der Krebsstammzell-Population ausgebildet werden.

### Therapieansatz: Tumore vom Nachschub abschneiden

Neben ihrer potenziellen Unsterblichkeit haben Krebsstammzellen noch eine Reihe weiterer unangenehmer Eigenschaften von den Gewebestammzellen geerbt. Sie sind sehr mobil und überreichlich mit DNA-Reparaturenzymen und Membrantransportern ausgestattet. Das bedeutet: Sie können sich in weit entfernt liegenden Geweben ansiedeln, sind widerstandsfähiger gegen Strahlentherapie – weil sie Erbgutschäden umgehend reparieren – sowie gegen Zytostatika, die sie mittels Transportproteinen einfach wieder aus der Zelle hinaustransportieren. Darum treffen viele der klassischen Therapien ihr eigentliches Ziel gar nicht. Wir müssen also umdenken: Bisher messen wir den Erfolg einer Tumorthherapie daran, dass sie möglichst große Mengen von Krebszellen schnell abtötet. Das bedeutet meist, dass das Gros der „differenzierten“ Krebszellen vernichtet wird, dieser Verlust aber sofort aus dem Pool der Tumorstammzellen ersetzt wird. Dagegen würde eine Therapie, die sich gezielt gegen Stammzellen richtet, zunächst gar keine sichtbare Rückbildung des Tumors bewirken, ihn aber dafür im Laufe der Zeit an Nachschubmangel verkümmern lassen. Dieses Ziel erreichen wir nur, wenn wir verstehen, was eine lebensnotwendige Gewebestammzelle zur lebensgefährlichen Krebsstammzelle entarten lässt.

➔ [www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)  
Auf seiner Homepage bietet das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) umfangreiche Informationen zum aktuellen Stand in der Krebsforschung.