

# Krebs – sind Stammzellen schuld?

Stammzellen besitzen auch eine dunkle Seite. Nach unserer Erkenntnis sind sie zumindest bei mehreren Arten von Krebs die verborgene Wurzel allen Übels. Für eine völlige Heilung müssten diese Todeszellen erkannt und ausgeremert werden.

Von Michael F. Clarke  
und Michael W. Becker

Vor mehr als dreißig Jahren startete der damalige US-Präsident Richard Nixon die Initiative »Kampf gegen Krebs«. Seine Vision: durch massive Förderung der Forschung eine Heilung für die Geißel zu finden. Bisher sind einige wenige bedeutende Siege zu verbuchen, wie eine Überlebensrate von inzwischen 85 Prozent bei manchen Kinderkrebs-

arten, deren Diagnose einst einem Todesurteil gleichkam. Andere Krebsarten lassen sich mit neuen Medikamenten in Schach halten, sodass die Betroffenen zumindest mit ihrer Krankheit leben können.

Ein Beispiel dafür ist der Wirkstoff Imatinib (deutscher Handelsname Gleevec) zur Behandlung von chronischer myeloischer Leukämie, kurz CML. Das Mittel, 2001 in den USA und in Europa zugelassen, erwies sich klinisch als Riesenerfolg: Bei vielen Patienten bildete

▶ Unter Tausenden von Tumorzellen befindet sich möglicherweise eine so genannte Krebsstammzelle, die als wahrer Motor der Erkrankung wirkt. Sie zu erkennen ist das Problem.

sich dieser Blutkrebs zurück. Doch gegen eine vollständige Heilung spricht, dass ein spezielles Reservoir an bösartigen Zellen, das die eigentliche Quelle des Übels ist, dadurch nicht ausgeremert wird.

Nach überkommener Lehrmeinung gilt jede beliebige Krebszelle im Körper als rückfallverdächtig. Daher konzentrieren sich gängige Behandlungskonzepte darauf, unterschiedslos möglichst viele, wenn nicht alle »Verdächtigen« abzutöten. Gerade wenn es um die häufigsten Geschwulsterkrankungen mit ihren bösartigen »festen« Tumoren geht, besteht in fortgeschrittenen Stadien leider mit diesem Vorgehen nur sehr dürftige Aussicht auf Heilung. Für die CML und ein paar andere Krebsarten ist aber inzwischen erwiesen, dass nur ein Bruchteil der Tumorzellen überhaupt wieder Leukämie

## In Kürze

- ▶ **Krebszellen** werden oft so beschrieben, als hätten sie alle das gleiche Potenzial, sich zu vermehren und die Krankheit zu verschlimmern. Doch bei vielen Tumortypen kann dies nur eine kleine Gruppe von Zellen.
- ▶ Die wahren tumorbildenden Zellen haben **Schlüsselmerkmale mit Stammzellen gemein**, etwa eine unbegrenzte Lebensdauer und die Fähigkeit, ein Spektrum von Zelltypen hervorzubringen. Sie gelten daher als so genannte Krebsstammzellen, wobei deren Ursprung entweder in fehlregulierten **geschädigten Stammzellen** selbst oder in deren unmittelbaren Abkömmlingen liegen dürfte.
- ▶ Um Krebs zu heilen, muss die Therapie **gezielt Tumorstammzellen bekämpfen**.



oder neues bösartiges Gewebe hervorbringen kann (siehe Kasten S. 60).

Um die Krankheit wirklich zu bezwingen, wäre daher wohl ein Ansatz weit wirksamer, der gezielt diese wenigen Schuldigen eliminiert. Weil sie die Quelle immer neuen Wachstums sind und höchstwahrscheinlich auch des Tumors selbst, erhielten sie die Bezeichnung Krebsstammzellen. Tatsächlich hält man sie aber auch ganz buchstäblich für einstige normale Stammzellen oder deren unreife Tochterzellen, die dann bösartig wurden.

Die Idee, ein Grüppchen bösartiger, maligner Stammzellen könne die wahre Krebsursache sein, ist keineswegs neu. Untersuchungen an Tumoren und an Blutkrebs in den 1950er und 1960er Jahren gelten sogar als die ersten ernsthaften Anfänge der Stammzellforschung.

Denn aus den bei Krebs entgleisenden Prozessen ließen sich zugleich viele fundamentale Prinzipien ableiten, wie gesunde Gewebe entstehen und wie sie sich entwickeln.

Heute nun bringt die Stammzellforschung ihrerseits Licht in die Tumorforschung. In den vergangenen 50 Jahren haben Wissenschaftler viele Details über Mechanismen zusammengetragen, die das Verhalten normaler Stammzellen und ihrer Abkömmlinge regulieren. Und deren hierarchische Organisation (siehe Kasten S. 60) fand sich dann in ähnlicher Form auch unter bösartigen Zellen eines Tumors wieder – was stark die Hypothese stützt, dass viele Formen von Krebs ihren Ursprung in entgleisten stammzellähnlichen Zellen haben. Um genau diese als Quelle zu eliminieren, gilt es zunächst einmal, besser zu verste-

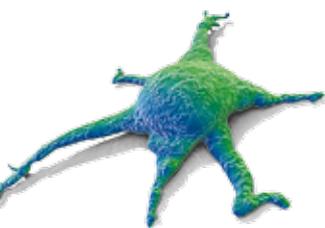
hen, wie eine normale Stammzelle überhaupt entarten kann.

Der menschliche Körper setzt sich aus vielen Organen und Geweben zusammen, die jeweils zum Funktionieren und Überleben des Gesamtorganismus beitragen. Die einzelnen Zellen im Gewebe sind indes oft kurzlebig. Die Haut etwa, die heute unseren Körper bedeckt, ist nicht dieselbe wie vor einem Monat. Die Zellen an ihrer Oberfläche wurden inzwischen abgestoßen und durch neue ersetzt. Auch die Auskleidung des Darms wird alle paar Wochen ausgetauscht, während die zur Blutgerinnung notwendigen Blutplättchen schon nach etwa zehn Tagen ausgedient haben.

Überall im Körper, nicht nur bei uns, sondern bei allen komplexen Lebewesen, ist im Prinzip der gleiche Mechanismus am Werk, um eine konstante Anzahl ▶

▷ funktionstüchtiger Zellen in Geweben zu erhalten. Zentrales Element sind kleine Reservoirs langlebiger Stammzellen, die bedarfsgerecht für Nachschub sorgen. Die fertigen neuen Zellen – die mit der gewünschten Funktion – entstehen in mehreren streng kontrollierten Schritten in einer organisierten Abfolge von Zellteilungen, wobei jede Generation von Abkömmlingen etwas weiter spezialisiert ist. Fachleute sprechen von Differenzierung.

Wohl am besten veranschaulichen lässt sich dieses Prinzip bei der Familie der Blut- und Immunzellen: Sämtliche Zelltypen von Blut und Lymphe haben ihren Ursprung im Knochenmark. Hier machen die so genannten hämatopoetischen – Blut bildenden – Stammzellen



## Wäre es nicht sinnvoller, wenn sich einfach jede Zelle nach Bedarf vermehren könnte?

beim Erwachsenen weniger als 0,01 Prozent aller Zellen aus. Doch jede von ihnen generiert eine etwas größere, schon teilweise differenzierte Population von Vorläuferzellen. Diese teilen sich erneut und spezialisieren sich über weitere Zwischenstadien schließlich zu reifen Zellen, die jeweils eine bestimmte Aufgabe aus dem breiten Gesamtspektrum erfüllen. Dieses reicht vom Schutz vor Infektionen bis zum Transport von Sauerstoff in die Gewebe (siehe Kasten rechts). Hat eine Zelle ihr endgültiges funktionelles Stadium erreicht, kann sie sich weder weiter teilen noch andere Aufgaben übernehmen. Sie gilt jetzt als ausdifferenziert.

Wie aber bleiben undifferenzierte Stammzellen weiterhin verfügbar? Sie verdanken dies ihrer einzigartigen Fähigkeit, sich selbst zu erneuern: Teilt sich eine Stammzelle in zwei Tochterzellen, so besteht die Möglichkeit, dass nur eine von ihnen den Pfad der Spezialisierung einschlägt, während die andere ihre Identität als Stammzelle beibehält und undifferenziert im Reservoir verharrt. Somit kann die Gesamtzahl Stammzellen konstant gehalten werden, während auf den Zwischenstufen die der Vorläuferzellen zu wachsen vermag. Dieses System ermöglicht ein schnelles Reagieren,

wenn sich der Bedarf an Zellen eines bestimmten Typs verändert.

Das wichtigste definitorische Merkmal von Stammzellen ist eben diese Fähigkeit zur Selbsterneuerung. Denn sie allein verleiht ihnen unbegrenzte »Lebensdauer« und erhält ihr Vermehrungspotenzial. Vorläuferzellen indes können sich zwar in gewissem Maß auch selbst erneuern, ihre maximale Anzahl an Zellteilungen wird aber durch einen internen Zählmechanismus begrenzt. Mit jedem Differenzierungsschritt der Abkömmlinge sinkt die Fähigkeit, sich zu vermehren.

Die praktische Bedeutung dieser Unterschiede offenbart sich bei Transplantationsexperimenten. Wird das natürliche hämatopoetische System von Mäusen durch Bestrahlung des Knochenmarks

zerstört, so können sich dorthin eingebrachte Vorläuferzellen zwar vermehren und die Blutbildung vorübergehend wieder in Gang bringen, doch binnen vier bis acht Wochen sind alle Zellen abgestorben. Eine einzige transplantierte hämatopoetische Stammzelle hingegen kann das gesamte Blutsystem des Tiers auf Lebenszeit wiederherstellen.

### Gemeinsame Signalkaskaden

Die hierarchische Organisation des Blut bildenden Systems ist schon seit über 30 Jahren wohl bekannt. In neuerer Zeit wurden dann ähnliche zelluläre Hierarchien beim Menschen auch im Gewebe von Gehirn, Brust, Prostata, Haut, Dünn- und Dickdarm entdeckt. An all diesen Stellen wird das Verhalten von Stammzellen nach gleichartigen Prinzipien reguliert. Das gilt beispielsweise für die Art und Weise, wie ihre Anzahl kontrolliert, und ebenso, wie das künftige Schicksal – der jeweils einzuschlagende Entwicklungsweg – einzelner Zellen festgelegt wird. Bei Letzterem spielen Gene wie *Bmi-1*, *Notch*, *Sonic hedgehog* und *Wnt* (genauer: die durch deren Aktivitäten ausgelösten Signalkaskaden) eine Schlüsselrolle. Entdeckt wurden die meisten dieser Gene nicht etwa von Stammzell-, sondern von Krebsforschern:

Die gleichen Signalwege sind auch an der Entstehung bösartiger Zellen beteiligt.

Viele solcher Ähnlichkeiten zwischen Stamm- und Krebszellen wurden inzwischen erkannt. Hier einige Beispiele. Nach klassischer Grunddefinition sind Tumorzellen bösartig, wenn sie, wie bei Krebs offenkundig, sich unbegrenzt teilen und überleben, in Nachbargewebe eindringen und an entfernten Stellen des Körpers Metastasen bilden können. Bei ihnen scheinen die üblichen Schranken, welche Identität und Vermehrung von Zellen streng kontrollieren, durchbrochen. Normale Stammzellen unterliegen bereits durch die enorme Fähigkeit zur Selbsterneuerung (ihre Unsterblichkeit quasi) nicht den meist üblichen Regeln, was Lebensdauer und Vermehrung anbe-

## PRODUKTIONSHIERARCHIE

**DAS GRUNDPRINZIP**, nach dem Stammzellen auch anderswo im Körper arbeiten, lässt sich am Beispiel des Blut bildenden, des hämatopoetischen Systems veranschaulichen. Die hämatopoetischen Stammzellen, aus denen dann verschiedene Blut- und Immunzellen hervorgehen, sitzen im Knochenmark. Umgeben sind sie von so genannten Stromazellen, von denen sie wichtige regulatorische Signale erhalten. Diese bilden gewissermaßen eine Umweltische. Werden neue spezialisierte Blutkörperchen benötigt, teilt sich eine Stammzelle zunächst in zwei Tochterzellen: Eine verbleibt in ihrer Nische und behält ihre Identität als Stammzelle bei, die andere, eine so genannte multipotente Vorläuferzelle, ist kurzlebig.

Letztere teilt sich in zwei Vorläuferzellen, aus denen entweder nur noch rote und bestimmte weiße Blutkörperchen hervorgehen können (myeloide Linie) oder nur Lymphocyten (lymphoide Linie), die eine eigene Gruppe weißer Blutkörperchen darstellen. Mit jedem Entwicklungsschritt – mit zunehmender Spezialisierung, die fachlich als Differenzierung bezeichnet wird – verlieren die Zellen programmgemäß an Teilungsfähigkeit. Am Ende, im ausdifferenzierten Zustand, ist sie null. Nur eine Stammzelle behält ihr volles Teilungspotenzial – durch ihre Fähigkeit, sich unbegrenzt selbst zu erneuern, ohne sich dabei zu differenzieren.

langt. Zudem können sie letztlich ein ganzes Sortiment von Zelltypen hervorbringen, und dadurch all die verschiedenen Bestandteile eines Organs, Systems oder Gewebes. Ein bösartiger Tumor ist gleichfalls durch eine Mischung verschiedener Zellen charakterisiert, allerdings eine ziemlich chaotische – so als wäre er eine höchst ungeordnete Variante eines Organs. Mehr noch: Hämatopoetische Stammzellen wandern auf Verletzungssignale hin auch zu entfernten Körperbereichen – ganz ähnlich wie metastasierende Tumorzellen.

Bei gesunden Stammzellen unterliegt das Potenzial zu unbegrenztem Wachstum und vielfältiger Diversifizierung einer strengen genetischen Kontrolle. Ohne diese käme etwas heraus, das etwas Bösar-

tigem sehr ähnelt. Solche Parallelen deuten zusammen mit immer mehr experimentellen Befunden darauf hin, dass ein Versagen der Stammzell-Regulation vielen Formen von Krebs zu Grunde liegt: dessen Entstehung und Erhalt, vielleicht auch dessen Ausbreitung im Körper.

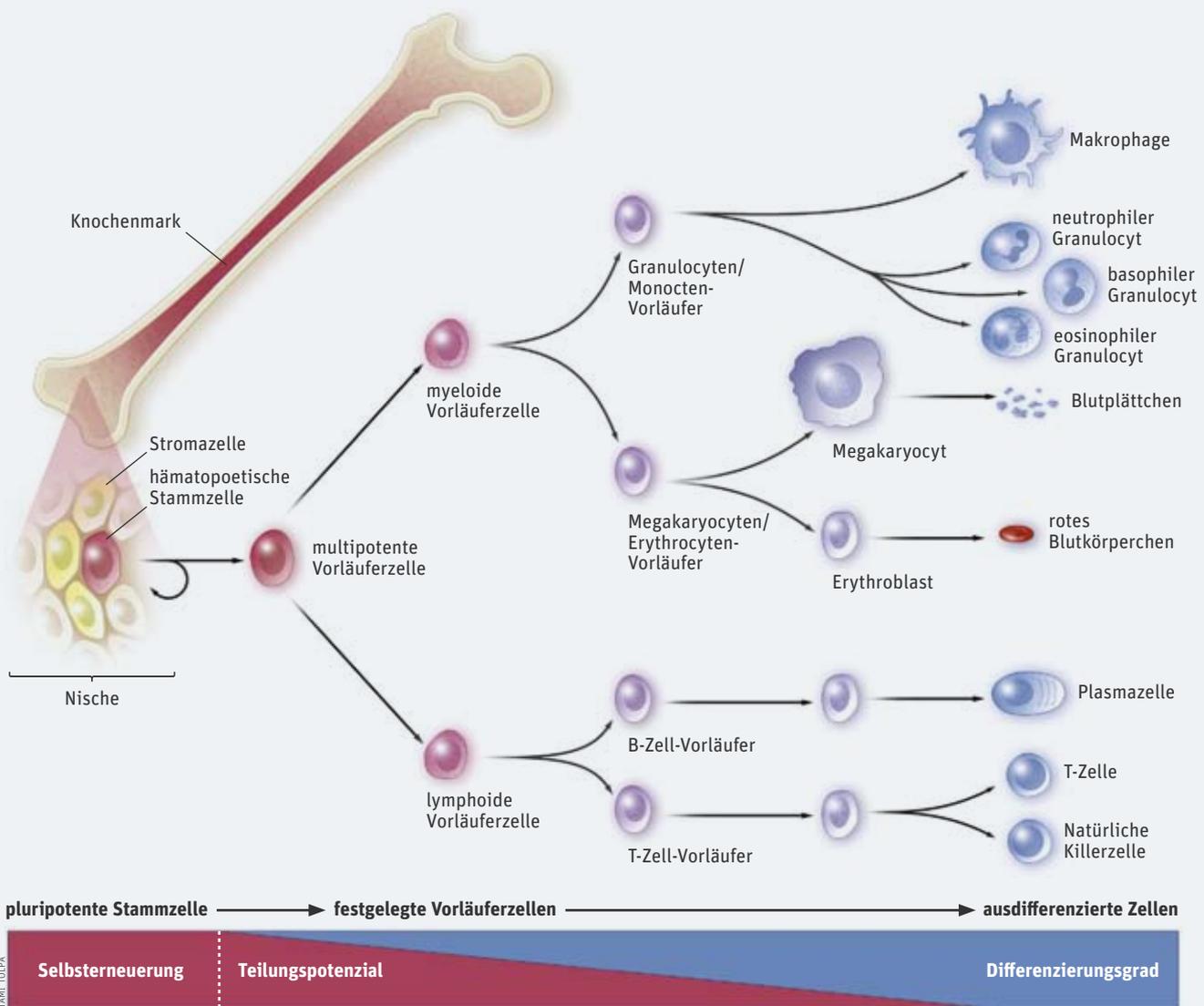
### Sammelbecken für Mutationen

Wozu aber der ganze Aufwand mit Stammzellen? Vor allem für Gewebe mit einem hohen Verschleiß, wie etwa Darmschleimhaut oder Haut, erscheint ein solches System zu kompliziert und ineffizient, um alte oder beschädigte Zellen zu ersetzen. Wäre es nicht sinnvoller für den Organismus, wenn sich jede seiner Zellen einfach nach Bedarf vermehren könnte, um geschädigte Nachbarn

zu ersetzen? Oberflächlich betrachtet mag dieser Einwand stimmen – doch damit würde jede Zelle auch zu einer potenziellen Tumorzelle.

Nach allgemeiner Vorstellung entsteht Krebs dann, wenn sich in Schlüsselgenen einer Zelle so genannte onkogene Veränderungen anhäufen, sie zum unkontrollierten Wachstum anregen und in eine Tumorzelle verwandeln. Genmutationen ereignen sich im typischen Fall, wenn etwa Strahlung oder Chemikalien das Erbgut direkt schädigen oder wenn es vor einer Zellteilung fehlerhaft kopiert wird. Weil in Organen, wo Krebs am häufigsten auftritt, die Stammzellen als einzige Zellen langlebig, zugleich aber rar sind, stellen sie mengenmäßig ein sehr viel kleineres Reservoir

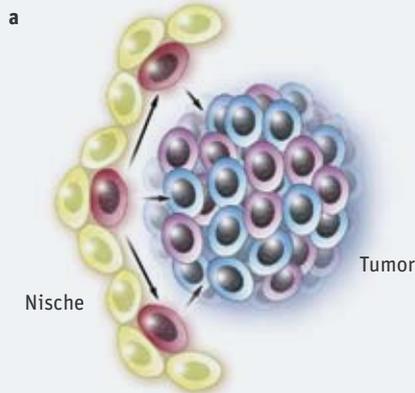
## DER BLUTKÖRPERCHEN



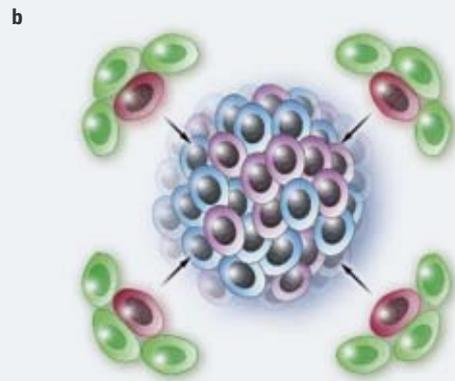
MÖGLICHE WEGE ZU KREBS

**BÖSARTIGE STAMMZELLEN WURDEN BEI MEHREREN FORMEN VON BLUTKREBS** und soliden, festen Tumoren nachgewiesen. Wie sie im Einzelnen bösartig werden, ist noch nicht geklärt. Mehrere Wege sind denkbar. Wie jede Stammzelle kann sich auch eine Krebsstammzelle unbegrenzt selbst erneuern (indem sie jeweils eine undifferenziert bleibende Tochterzelle erzeugt), zugleich wird sie aber zum Quell einer theoretisch unbegrenzten Zahl jener abnorm differenzierten Zellen, welche den Großteil eines Tumors ausmachen. Diese sind allerdings von begrenzter Lebensdauer und selbst nicht tumorigen – das heißt, sie können den Tumor nicht neu bilden.

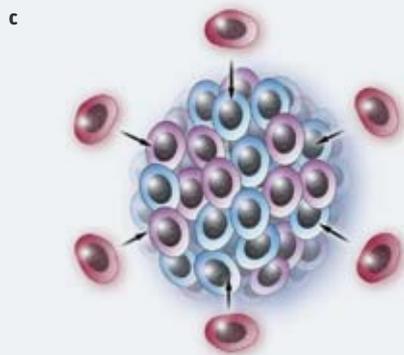
Das Verhalten normaler Stammzellen wird von ihrem eigenen genetischen Programm im Zusammenspiel mit Nischensignalen streng kontrolliert. Veränderungen in der Art und Weise, wie Stammzellen mit so genannten onkogenen Mutationen auf diese Signale reagieren, spielen möglicherweise eine entscheidende Rolle beim endgültigen Übergang zur Bösartigkeit (a, b und c). Alternativ könnten Vorläuferzellen Mutationen von Stammzellen vererbt bekommen und dann so weitermutieren, dass sie die volle Fähigkeit zur Selbsterneuerung zurückgewinnen, die sonst den Stammzellen vorbehalten ist (d). Für jeden Weg gibt es Hinweise jeweils bei bestimmten Formen von Krebs.



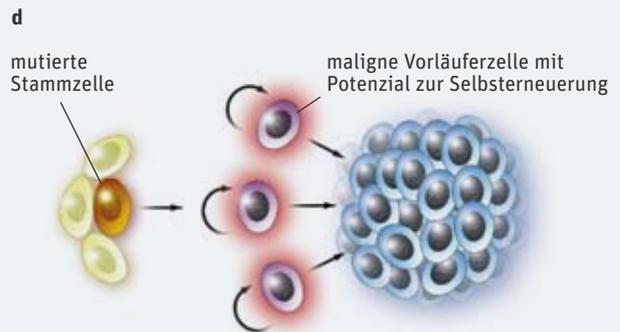
**ERWEITERTE NISCHE:** Krebsstammzellen mit onkogenen Mutationen werden durch normale Nischensignale so lange in Schach gehalten, bis weitere Veränderungen in ihnen selbst oder in ihrer Nische dazu führen, dass Letztere sich ausdehnt. Die bösartigen Stammzellen können nun ihre eigene Anzahl aufstocken und damit auch mehr der abnormen Abkömmlinge erzeugen.



**ERSATZNISCHE:** Wenn unter den onkogenen Mutationen welche sind, die Krebsstammzellen eine Anpassung an eine neue Nische erlauben, dann können die Zellen ihre Zahl aufstocken und proliferieren, möglicherweise auch in Nachbargewebe eindringen oder Metastasen in entfernten Körperbereichen bilden.



**NISCHENUNABHÄNGIGKEIT:** Mutationen können eine zur malignen Entartung prädestinierte Stammzelle unabhängig von Nischensignalen machen. Dadurch entfallen sämtliche Kontrollmechanismen aus der Umgebung auf Selbsterneuerung und Zellteilung.



**MUTATION ZUR SELBSTERNEUERUNG:** Vorläuferzellen mit onkogenen Mutationen, die sie von ihrer Mutterstammzelle geerbt haben und die zur Bösartigkeit prädestinieren, erlangen durch weitere Mutationen die Fähigkeit zur Selbsterneuerung zurück. Ihre nun unbegrenzte Lebensspanne und tumorigenen Eigenschaften lassen sie zu Krebsstammzellen werden.

TAMM TOU/PA

▷ für kumulative genetische Schäden dar. Doch wegen ihrer Langlebigkeit werden sie leider am ehesten zum Sammelbecken für Mutationen, die schließlich zu Krebs führen könnten. Dies würde auch erklären, warum er oftmals erst Jahrzehnte nach einer Strahlenexposition des Gewebes auftritt. Die anfängliche genetische Schädigung mag nur die erste einer ganzen Reihe weiterer onkogener Mutationen sein, die insgesamt nötig sind, damit sich eine gesunde Zelle schließlich in eine bösartige verwandelt. Allerdings kommt als wegbereitender Faktor noch das bereits vorhandene enorme Teilungspotenzial von Stammzellen hinzu. Sie würden weniger zusätzliche Mutationen zum Tumorwachstum benötigen als andere Zellen.

Spinnt man diese Überlegungen weiter fort, so sind verschiedene Wege zur Bösartigkeit möglich. Nach einem Modell führen Mutationen in Stammzellen zu einem Kontrollverlust über die Selbsterneuerung, woraus eine Gruppe von Stammzellen mit einer Prädisposition zur Bösartigkeit resultiert. Weitere onkogene Ereignisse, die zum Tumorwachstum führen, treten entweder in den Stammzellen selbst auf oder in ihren Abkömmlingen, die auf eine Entwicklungsschiene gesetzt wurden, also in Vorläufern der reifen Zellen. Nach einem anderen Modell finden onkogene Mutationen zunächst in den Stammzellen statt, die letzten Schritte der Transformation (der Umwandlung in Krebszellen) indes nur in Vorläuferzellen, wobei deren verlorenes Selbsterneuerungspotenzial irgendwie reaktiviert werden müsste.

Stützende Belege für beide Modelle gibt es bei verschiedenen Krebsarten. Und zumindest im Fall der chronischen myeloischen Leukämie spielen beide Prozesse jeweils in verschiedenen Stadien eine Rolle. Dieser Blutkrebs – er betrifft weiße Blutkörperchen, also Leukocyten – ist eine Folge einer Fusion von zwei Genen. Baut man die Fehlkonstruktion in eine gesunde hämatopoetische Stammzelle ein, verwandelt sich diese in eine Leukämie-Stammzelle. Unbehandelt mündet das chronische Stadium unaufhaltsam in die akute Phase, die so genannte Blastenkrise. Bei Patienten konnten Catriona Jamieson und Irving Weissman an der Universität Stanford (Kalifornien) zusätzliche genetische Veränderungen identifizieren, die spezifisch für die gefährliche Blastenkrise ver-

antwortlich waren: Sie befähigten bestimmte Vorläuferzellen zur Selbsterneuerung.

Die Hinweise der letzten zehn Jahre, wonach einerseits Stammzellen bösartig werden könnten und dass andererseits nur gewisse Krebszellen eine Reihe Eigenschaften mit Stammzellen teilen, bestärkten die Idee, eine Teilpopulation bestimmter stammzellähnlicher Krebszellen sei die treibende Kraft für das Tumorwachstum. Diese Hypothese hat eine längere Vorgeschichte, doch früher fehlten die technischen Möglichkeiten, sie zu beweisen.

### Modellfall Blutkrebs

Bereits in den 1960er Jahren erkannten einzelne Wissenschaftler, dass es in ein und demselben Tumor Zellen gab, die unterschiedlich gut neues krankhaftes Gewebe zu bilden vermochten. Wie C. H. Park und seine Kollegen an der Universität Toronto (Kanada) dann 1971 zeigten, wuchsen frisch aus einem Myelom entnommene Zellen in Kultur alles andere als gleich gut. (Ein Myelom ist ein Tumor von Antikörper produzierenden Plasmazellen im Knochenmark.) Eine eindeutige Erklärung dafür war damals nicht möglich, denn für das

bereits teildifferenzierte, nicht tumorbildende Abkömmlinge auf eine gemeinsame Mutterzelle zurückgingen.

Diese frühen Studien waren zwar bedeutsam für die Entwicklung des Stammzellmodells von Krebs, litten aber an dem Manko, dass Forscher damals noch außer Stande waren, aus einem Tumor verschiedene Zellpopulationen zu isolieren und zu charakterisieren. Ein Durchbruch für die Stammzellbiologie kam mit der kommerziellen Verfügbarkeit von Flusscytometern in den 1970er Jahren. Mit diesen Geräten lassen sich verschiedene lebende Zellen automatisch nach bestimmten Oberflächenproteinen sortieren.

Ein weiterer Durchbruch gelang zwei Jahrzehnte später mit Testsystemen zum eindeutigen Nachweis der Selbsterneuerung bei Zellen. Für den Menschen gibt es sie erst, seit Weissmann und John Dick von der Universität Toronto Methoden entwickelten, um normale menschliche Stammzellen in Mäusen wachsen zu lassen. Gestützt auf sein Tiermodell und die Flusscytometrie veröffentlichte Dick ab 1994 eine Reihe bahnbrechender Arbeiten, in denen er Tumorstammzellen bei Leukämie nachwies. Und 2003 gelang Richard Jones

## Tatsächlich konnte nur eine Untergruppe von Krebszellen in neuer Umgebung den Originaltumor regelrecht wiedererschaffen



beobachtete Phänomen gab es mindestens zwei: Entweder hätten alle Zellen sich in Kultur vermehren können, doch zufällig taten es nur einige; oder aber es existierte tatsächlich eine Hierarchie. In diesem Fall wären aus Krebsstammzellen auch Zellen hervorgegangen, die nicht »tumorigen« waren, das heißt keinen neuen Tumor zu bilden vermochten.

Bereits vier Jahre zuvor hatte Philip J. Fialkow von der Universität von Washington in Seattle gezeigt, dass das Stammzellmodell zumindest auf Leukämie, einen Blutkrebs, wahrscheinlich zutraf. Als Erkennungszeichen für die Abstammungslinie einer Zelle diente ihm das markierbare Membranprotein G-6-PD; damit vermochte er nachzuweisen, dass bei einigen Leukämiepatientinnen sowohl tumorbildende Zellen als auch

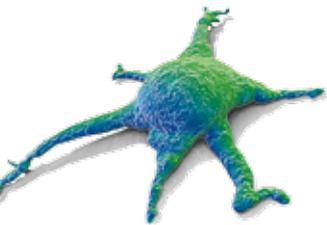
von der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore (Maryland) das Gleiche für das multiple Myelom.

Einige Monate zuvor hatte unsere Arbeitsgruppe an der Universität von Michigan in Ann Arbor den ersten Beleg für Krebsstammzellen bei soliden, festen Tumoren veröffentlicht. Bei unseren Experimenten transplantierten wir sortierte Zellen aus menschlichen Brusttumoren in Mäuse. Tatsächlich konnte nur eine Untergruppe von Zellen in ihrer neuen Umgebung den Originaltumor quasi wiedererschaffen: Diese neuen Geschwulste zeigten jeweils die gleichen physischen Merkmale, das gleiche »phänotypische Profil« wie die jeweiligen Krebsgewebeproben der Patientinnen. Die tumorbildende Gruppe transplan-

▷

▷ Lage, sowohl sich selbst zu erneuern als auch all die verschiedenen Zellpopulationen des Originaltumors hervorzubringen, einschließlich der nichttumorbildenden Zellen darin. Damit war bestätigt, dass in einem Mammakarzinom eine ähnliche Zellhierarchie existiert wie bei den bösartigen Veränderungen im Blut bildenden System.

Seither explodiert die biologische Erforschung von Krebsstammzellen förmlich. Labore überall auf der Welt entdecken ähnliche Teilpopulationen tumorbildender Zellen bei einer wachsenden Anzahl anderer Krebsformen. So identifizierte 2004 das Team von Peter Dirks an der Universität Toronto in Primär-



## Eine Substanz aus Mutterkraut treibt Stammzellen der akuten myeloischen Leukämie in den Selbstmord

tumoren des menschlichen Zentralnervensystems Zellen, die in Mäusen den kompletten Tumor zu regenerieren vermochten. Relativ zahlreich fanden sich solche mutmaßlichen Krebsstammzellen beim Medulloblastom, einem der am schnellsten wachsenden Typen menschlicher Hirntumoren; weit weniger waren es bei nicht so aggressiven Arten.

### Signale im Kulturmedium

Das Modell der Krebsstammzellen bekommt Rückenwind von einem verwandten, in neuerer Zeit sehr aktiven Forschungsgebiet. Denn offenbar hat die Umgebung eines Tumors – die so genannte Nische, in die er eingebettet ist und von der er Signale erhält – großen Einfluss auf dessen Entstehung und Erhalt. Aus Untersuchungen an verschiedenen normalen Körperzellen, darunter auch Stammzellen, weiß man inzwischen, wie wichtig Signale aus dem umliegenden Gewebe und der unterstützenden extrazellulären Matrix sind, damit eine Zelle ihre Identität bewahrt und sich wie gewünscht verhält. Werden gewöhnliche Körperzellen aus ihrem Umfeld gerissen und in Kultur gebracht, neigen sie zum Beispiel dazu, sich teilweise zu entdifferenzieren. Stammzellen hingegen würden sich rasch vermehren und gerade differenzieren – so als wäre dies ihr normales Programm, und allein Si-

gnale aus ihrer natürlichen Nische hielten sie im Zaum. Die Kunst ihrer Züchtung besteht tatsächlich darin, im Kulturmedium geeignete Signale bereitzustellen.

Natürliche Stammzellnischen sind kleine Enklaven im Körper, umgeben von spezifischen anderen Zelltypen – etwa den Stromazellen im Knochenmark, die hier das Bindegewebe bilden. Mit wenigen Ausnahmen bleiben Stammzellen immer in ihrer Nische, manchmal sind sie sogar über spezielle Haftmoleküle daran angeleint. Vorläuferzellen hingegen verlassen die Nische, während sie sich weiter differenzieren, zuweilen eskortiert von Aufpassern.

Die Signalgebung ist wichtig, damit Stammzellen im undifferenzierten Zustand bleiben und ruhen, bis der Aufruf zu neuer Zellproduktion erfolgt. Könnten nicht Signale aus der örtlichen Umgebung eine ähnliche Kontrolle auf Tumorstammzellen ausüben? Interessante Ergebnisse lieferten beispielsweise Transplantationsexperimente mit Stammzellen, die durch onkogene Mutationen bereits für eine maligne Entartung prädestiniert waren. In einer neuen gesunden Nische brachten sie keinen Tumor hervor. Wurden im Gegenzug gesunde Stammzellen in ein durch Strahlen vorgeschädigtes Gewebe verpflanzt, so gingen aus ihnen Tumoren hervor.

Viele der Gene und Prozesskaskaden, die sich als wichtig für die Signalgebung zwischen Stammzellen und ihrer Nische erwiesen haben, sind im Zusammenhang mit Krebs bekannt. Auch das weist darauf hin, dass die Nische eine Rolle für die letzten Schritte zur malignen Entartung spielt. Denkbar sind drei Szenarien (siehe Kasten S. 60):

► Die Nische hält bösartige Stammzellen zunächst in Schach, wird aber durch irgendetwas verändert und vergrößert sich. So bekommen die Zellen mehr Raum zum Wachsen und ihre Zahl steigt.

► Gewisse onkogene Mutationen erlauben es den Krebsstammzellen, sich anderen Nischen anzupassen. Auch so wür-

den sie ihre Anzahl erhöhen und ihr Territorium ausweiten.

► Gewisse Mutationen machen Krebsstammzellen völlig unabhängig von Nischensignalen, sodass sie sich fortan ohne die Kontrolle ihrer Umgebung selbst erneuern und teilen.

Die Auswirkungen eines Stammzellmodells auf das Verständnis und die Behandlung von Krebs sind tief greifend. Heutige Therapien richten sich gegen alle Zellen eines Tumors, obwohl nach unseren und anderen Studien nur ein Bruchteil darin über das Potenzial verfügt, bösartige Geschwulste zu regenerieren und ihr Wachstum zu unterhalten. Wenn das traditionelle Vorgehen den Tumor zwar schrumpfen lässt, aber diese Zellen verfehlt, wird er wahrscheinlich wiederkehren. Behandlungsverfahren, die gezielt gegen Tumorstammzellen gerichtet sind, könnten hingegen den eigentlichen Motor der Krankheit zerstören. Die übrigen nichttumorbildenden Zellen würden nach einiger Zeit von selbst absterben.

In der medizinischen Praxis existieren bereits Indizien, die einen solchen Ansatz stützen. Nach einer Chemotherapie von Hodenkrebs beispielsweise wird geprüft, wie gut der Tumor darauf angesprochen hat. Enthält die Gewebeprobe nur reife Zellen, droht gewöhnlich kein Rückfall. Eine weitere Therapie ist dann unnötig. Umgekehrt verhält es sich bei einer großen Anzahl unreifer Zellen. Ob es sich bei diesen nicht völlig ausdifferenzierten Zellen um junge Abkömmlinge handelt, welche die Anwesenheit von Krebsstammzellen anzeigen, bleibt noch zu belegen, der Zusammenhang mit der Prognose deutet jedoch stark darauf hin.

Am Erscheinungsbild allein lassen sich Stammzellen jedoch nicht erkennen. Daher bedarf es erst einmal besserer Verfahren, um die seltenen Krebsstammzellen herauszufischen, analysieren und ihre einzigartigen Eigenschaften besser verstehen zu können. Sobald die Unterscheidungsmerkmale bekannt sind, sollten sich maßgeschneiderten Therapien gegen diese Zellen entwickeln lassen. Gelänge es Forschern etwa, Mutationen oder Signale aufzuspüren, die für die Selbsterneuerung eines bestimmten Stammzelltyps verantwortlich sind, so wären das nahe liegende Angriffspunkte, um die tumorbildenden Zellen auszuschalten.

## BELEGE FÜR KREBSSTAMMZELLEN

**ENTSCHEIDEND FÜR DEN NACHWEIS VON KREBSSTAMMZELLEN** waren Verfahren, mit denen lebende Krebszellen aus einem Patienten nach bestimmten Merkmalen sortiert und dann auf ihr Selbsterneuerungspotenzial geprüft werden konnten. Aufgelistet sind hier Krebsformen, bei denen bösartige Stammzellen mit den beiden kritischen Fähigkeiten nachgewiesen wurden, sich selbst zu erneuern und das gesamte Zelltypspektrum des Ausgangstumors wieder herzustellen. Solche Eigenschaften bedeuten: Wenige Krebsstammzellen könnten den gesamten ursprünglichen Tumor begründet haben und fortwährend Nachschub für seine viel größere Zellpopulation liefern (deren Mitglieder grobenteils nicht tumorigen, nicht tumorbildend sind) – und die alte Krankheit nach einer Therapie wieder aufflammen lassen, solange Stammzellen dem Angriff entgehen.

### ERKRANKUNGEN, BEI DENEN KREBSSTAMMZELLEN NACHGEWIESEN WURDEN:

- ▶ akute myeloische Leukämie (1994)
- ▶ akute lymphoblastische Leukämie (1997)
- ▶ chronische myeloische Leukämie (1999)
- ▶ Brusttumoren (2003)
- ▶ multiples Myelom (2003)
- ▶ Hirntumoren (2004)
- ▶ Prostata Tumoren (2005)

Ein ermutigendes Beispiel für die Machbarkeit dieser Strategie lieferten Craig T. Jordan und Monica L. Guzman von der Universität Rochester. 2002 identifizierten sie molekulare Merkmale maligner Stammzellen, die als ursächlich für die akute myeloische Leukämie (AML) angesehen werden. Bestimmte Wirkstoffe konnten hier bevorzugt angreifen. Im Jahr 2005 berichteten die beiden Forscher, dass eine Substanz aus dem Mutterkraut diese AML-Stammzellen in den Selbstmord treibt, während gesunde Stammzellen nicht in Mitleidenschaft gezogen werden.

Einige Wissenschaftler wollen Immunzellen dazu bringen, Krebsstammzellen aufzuspüren und auszuschalten. Andere wiederum untersuchen, ob bereits verfügbare Wirkstoffe Nischensignale modifizieren. Auf diese Weise wollen sie die entarteten Zellen darin der Signale berauben, die sie gedeihen lassen. Möglicherweise können eigens zu entwickelnde Wirkstoffe Krebsstammzellen auch zwingen, sich zu differenzieren. Damit sollte ihnen die Fähigkeit zur Selbsterneuerung genommen sein.

Was indes am wichtigsten ist: Wir Krebsforscher sind den Verdächtigen auf der Spur. Mit einer Kombination aus verschiedenen Ansätzen hoffen wir, die wahren Schuldigen an dieser Krankheit bald zu überführen und unschädlich zu machen. ◀



**Michael F. Clarke** (Foto) leitete zunächst ein Labor an der Universität von Michigan in Ann Arbor. **Michael W. Becker** arbeitete mit ihm zusammen,

als dort 2003 erstmals bei Brustkrebs Tumorstammzellen isoliert wurden. Clarke ist inzwischen Professor für Krebsbiologie und -medizin am kalifornischen Stanford-Institut für Stammzellbiologie und regenerative Medizin. Becker ist Dozent für Medizin an der hämatologischen und onkologischen Abteilung des Medizinischen Zentrums der Universität Rochester (Bundesstaat New York).

Stem cells and cancer: two faces of eve. Von Michael F. Clarke and Margaret Fuller in: Cell, Vol. 124, S. 1111, 24. März 2006

Leukaemia stem cells and the evolution of cancer-stem-cell research. Von Brian J. P. Huntly and D. Gary Gilliland in: Nature Reviews Cancer, Vol. 5, Nr. 4, S. 311, April 2005

Context, tissue plasticity, and cancer: Are tumor stem cells also regulated by the microenvironment? Von Mina J. Bissell and Mark A. LaBarge in: Cancer Cell, Vol. 7, S. 17, Januar 2005

The proteus effect: stem cells and their promise for medicine. Von Ann B. Parson. Joseph Henry Press, 2004

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei [www.spektrum.de/artikel/858947](http://www.spektrum.de/artikel/858947)

AUTOR UND LITERATURHINWEISE

## Wissen aus erster Hand



**spektrumdirekt**  
Die Wissenschaftszeitung im Internet

Die Redaktion von **spektrumdirekt** informiert Sie online schnell, fundiert und verständlich über den Stand der Forschung.

