

WISSEN

KREBSFORSCHUNG Die Theorie der Krebsstammzellen lässt viele auf eine Wundermedizin hoffen. Doch das Konzept steht auf tönernen Füßen.

Moden, Mäuse, Metastasen

Von Torsten Engelbrecht

Die Geschichte der Krebsforschung ist eine Geschichte der Suche nach der «Magic Bullet», der Wunderwaffe. Von einer solchen träumte schon der Begründer der Chemotherapie, Paul Ehrlich, der vor hundert Jahren den Medizin-nobelpreis erhielt. 1971 rief US-Präsident Richard Nixon den «Krieg gegen Krebs» aus; bis 1976 sollte ein Heilmittel parat sein. Das gelang bekanntlich nicht, doch die Euphorie dauert an: 2003 versprach der damalige Direktor des Nationalen Krebsinstituts der USA, Andrew von Eschenbach, Tod und Leiden durch Krebs würden bis 2015 beendet sein.

Doch die Wunderwaffe ist, trotz Hunderten von Milliarden Dollar, die seit Nixons «Kriegserklärung» weltweit in die Krebsforschung geflossen sind, nicht in Sicht. In Industrieländern hat sich die Situation bei vielen Krebsarten verschlechtert.

Schlummernde Stammzellen?

Die OptimistInnen stützen sich heute zunehmend auf das Konzept der Krebsstammzellen. Danach sollen im Tumorgewebe Stammzellen (also noch nicht spezialisierte Körperzellen) schlummern, die den Krebs irgendwann aufflammen lassen. Weil die gängigen Antitumormedikamente nur auf die grosse Masse der Tumorzellen abzielen, können sie diesen Krebsstammzellen nichts anhaben. Deshalb sind diese – so die Theorie – für die gefürchteten Rückfälle verantwortlich.

«Das Konzept haut einen um», sagt Robert Weinberg, Krebsforscher am Whitehead Institute for Biomedical Research in Cambridge, Massachusetts. «Die Leute müssen ihre Gedanken neu

«Die Stammzellentheorie ähnelt eher einer Religion.»

Scott Kern, Onkologieprofessor an der John Hopkins University, Baltimore

ausrichten, und zwar auf diese Krebsstammzellen.» Gelänge es, diese zu eliminieren, wäre das Wundermittel gefunden, der Krebs besiegt.

Pharmafirmen haben sich bereits auf die Krebsstammzellen ausgerichtet. Laut der Fachzeitschrift «Nature Biotechnology» ist die Zahl der Unternehmungen, die sich diesem Forschungsfeld widmen, zwischen April 2007 und April 2008 von siebzehn auf vierzig gestiegen. Allein GlaxoSmithKline investierte jüngst 1,4 Milliarden US-Dollar, um Antikörper gegen bestimmte Proteine zu entwickeln, die sich auf der Oberfläche von Krebszellen befinden sollen.

Ob der grossen Euphorie droht Kritik bisweilen unterzugehen. Als entscheidender Schritt von der Theorie hin zu einer möglichen Therapie wur-



Was bei der Maus geht, geht beim Menschen noch lange nicht: KritikerInnen der etablierten Krebsforschung zweifeln am Konzept der Krebsstammzellen.

de eine Studie gefeiert, die Anfang Jahr im Wissenschaftsmagazin «Nature» publiziert wurde. Ein Team um Markus Frank von der Harvard Medical School untersuchte Zellen von HautkrebspatientInnen. Um diese im Krebsgewebe ausfindig zu machen, versierten die ForscherInnen ein Protein namens ABCB5 an, das für Krebsstammzellen charakteristisch sein soll. Im nächsten Schritt verwendeten sie spezifische Antikörper gegen ABCB5 – und es gelang ihnen, das Protein «auszuschalten». Zudem verpflanzten sie menschliche Hautkrebszellen in Mäuse und traktierten diese mit dem entsprechenden Antikörper. Das Tumorstadium wurde «signifikant gebremst». Doch bis die Krebsstammzellen-Strategie an Menschen mit Melanomen getestet werden könnte, wird es mindestens zwei bis drei Jahre dauern, sagt Frank.

Angriff auf normales Gewebe

Der Kritiker der etablierten Krebsforschung George Gabor Miklos (vgl. Interview) bezweifelt die Aussagekraft dieser Ergebnisse. «Einen menschlichen Tumor in einer Labormaus ohne funktionierendes Immunsystem zum Wachsen zu bringen und darauf einen Antikörper anzusetzen, ist etwas komplett anderes, als diesen Antikörper einem Menschen mit einem normalen Immunsystem zu geben», sagt Miklos. «Bei der Maus findet der menschliche Antikörper sein Ziel, nämlich den in der Maus wachsenden menschlichen Krebs, und tangiert voraussichtlich kein anderes normales Mausgewebe. Im Menschen hingegen wird der Antikörper nicht

nur die Krebszellen finden, sondern wird wahrscheinlich auch jedes normale Gewebe, das das Protein ABCB5 trägt, attackieren – was zum Tode führen kann. Der Antikörperansatz ist viele Male bei Menschen angewendet worden, ohne dass sich ein einziger Erfolg eingestellt hat.»

Schon die Annahme, die angeblich für die Krebsstammzellen spezifischen Proteine kämen nur auf diesen Zellen vor, ist offenbar falsch. Das bekannteste dieser Proteine trägt den Namen CD133. Lange Zeit nahm man an, Antikörper gegen CD133 könnten Krebsstammzellen ausfindig machen. Doch zwei Arbeiten, veröffentlicht im Juni im «Journal of Clinical Investigation», widerlegten das. Es stellte sich heraus, dass CD133 auf der Oberfläche der meisten gesunden Darmzellen zu finden ist.

Auch David Tarin ist «sehr skeptisch», dass man mit den «wenigen Antikörpern, die derzeit zur Verfügung stehen, Krebszellen definieren kann, die dann als Krebsstammzellen akzeptiert werden können». Wie der ehemalige Direktor vom Krebszentrum der University of California in San Diego meint, gebe es schlicht zu wenige Beweise dafür. «Der Begriff «Stammzelle» ist leider in der Biomedizinforschung so in Mode, dass wahllos von ihm Gebrauch gemacht wird.»

Scott Kern, Onkologieprofessor an der John Hopkins University, meint sogar, die Krebsstammzellen-Theorie ähnele eher einer Religion als solider Wissenschaft. Dafür führt er mehrere Argumente ins Feld. So sei «die wichtigste Methode, die benutzt wird, um die An-

wesenheit von «Krebsstammzellen» aufzufinden – die Transplantation menschlichen Gewebes auf Mäuse – von einer Reihe von Faktoren beeinträchtigt. Die Resultate können deshalb Dinge widerspiegeln, die überhaupt nichts mit Stammzellen zu tun haben – etwa die Fähigkeit, sich Schädigungen zu entziehen.» Zudem würden alternative Hypothesen in den Forschungsarbeiten generell nicht ernsthaft diskutiert.

Einige Zellen überstehen es

Um die Existenz von echten Krebsstammzellen zu beweisen, müsste gezeigt werden, dass diese aus einer gesunden Stammzelle hervorgegangen und kanzerös geworden sind – und anschliessend einen Tumor zum Wachsen gebracht haben. Doch nicht nur steht dieser Beweis noch aus. Krebs könne auch ohne diese Theorie erklärt werden, sagt Miklos. Dazu reiche die sogenannte Heterogenität der Krebszellen aus: Zu Beginn der Krebsbildung wird eine Zelle auf Chromosomenebene geschädigt. Die Abkömmlinge dieser Zelle werden immer instabiler. So entsteht eine grosse Vielfalt instabiler Zellen, von denen eine kleine Zahl in andere Körperregionen ausstreut. Von diesen kann sich wiederum eine kleine Zahl woanders im Körper festsetzen und Metastasen bilden. Damit, sagt Miklos, lasse sich auch erklären, wieso die Chemotherapie oft versage: «Die enorme Vielfalt an Zellen, die deformierte Chromosomen und einige defekte Gene aufweisen, führt dazu, dass immer einige Zellen in der Lage sind, selbst eine Chemotherapie zu überstehen.»

«Ein Medikament gegen Krebs? Das ist unwahrscheinlich»

WOZ: GlaxoSmithKline hat 1,4 Milliarden US-Dollar investiert, um Wirkstoffe gegen Krebsstammzellen zu entwickeln. Zeigt dies nicht, dass das Konzept Potenzial hat?

George Gabor Miklos: Nein. Es besteht ein enormer Unterschied zwischen einem biomedizinisch sinnvollen Konzept und dem Versuch, einen kommerziellen Vorteil zu erlangen. Marktanalysten prophezeien GlaxoSmithKline einen merklichen Umsatzrückgang, und in der Krebsmedizin fürchtet das Unternehmen, völlig abzufallen – deshalb greift man nach allem, was Einnahmen verheisst. Womöglich hat man sich auch vom Hype um normale Stammzellen mitreissen lassen. Da ist es nur ein kleiner Schritt, den Begriff «Krebs» davor zu setzen und «Heilung!» zu rufen.

Andere Kritiker und Kritikerinnen bleiben aufgeschlossen, bis mehr Beweise da sind.

Solange Krebsstammzellen nicht in einer klinisch sinnvollen Weise definiert sind, sehe ich keine Chance für das Konzept. Auch müsste gezeigt werden, dass Patienten mit Wirkstoffen gegen Krebsstammzellen länger überleben und eine höhere Lebensqualität haben – doch dies ist nicht geschehen. Die «bahnbrechenden Erfolge», erzielt durch Studien an Mäusen, sind Lichtjahre entfernt von dem, was in der Klinik passiert.

Sie sagen, dass Tumorstadium und Metastasenbildung durch die Heterogenität von Krebszellen erklärt würden – was nichts mit Krebsstammzellen zu tun habe. Gibt es Beweise dafür?

Die Beweise sind frapperierend und basieren auf Patientendaten. Dabei zeigt sich, dass die einzelnen Zellen, die den primären Tumor verlassen haben, auf sehr unterschiedliche Weise aneuploid sind – das heisst, ihre Chromosomen

und einige Gene sind entartet. Und die Krebszellen sind nicht nur von Person zu Person unterschiedlich stark entartet, sondern auch innerhalb ein und desselben Tumors. Das macht es übrigens auch sehr unwahrscheinlich, dass ein spezifisches Medikament gegen Krebs entwickelt werden kann.

Die Forschung bemüht sich aber um ein solches Heilmittel.

Krebswissenschaftler fahren auf hochgradig ineffizienten Gedankenstrassen. Sie wurden nicht dafür trainiert, über ihren Tellerrand zu schauen – in Bereiche, die die klinische Bedeutung ihrer Resultate infrage stellen. Dadurch hat sich eine Kluft aufgetan zwischen Biomedizinforschern und ausgelasteten Klinikärzten – vieles, was die Forschung findet, hat keinerlei klinische Relevanz.

Was sollte dann gegen Krebs unternommen werden?

Früherkennung und die Entfernung auch der aller kleinsten Krebse, die zugänglich sind, wären wichtig. Zudem gilt es, krebserregende Substanzen wie Tabakrauch zu meiden. Ernährung spielt auch eine Rolle. Und nicht zuletzt sollten Patienten ernsthaft die Frage stellen, ob ihnen die Medikamente, die so effektiv beworben werden, wirklich dabei helfen, ihre Lebensqualität zu verbessern und ihr Leben zu verlängern. So sind beispielsweise die Krebsmedikamente Herceptin und Avastin für die grosse Mehrzahl der Patienten de facto wirkungslos, wie erstklassige Daten belegen.

Interview: Torsten Engelbrecht

GEORGE GABOR MIKLOS ist Direktor der unabhängigen Beratungsfirma Secure Genetics in Newport Beach, Australien, und einer der renommiertesten KritikerInnen der Krebsstammzellen-Theorie.

VERKEHRSTECHNIK I

Intelligente Autos!

Die Europäische Kommission hat Anfang August Funkfrequenzen für die «intelligente Fahrzeugkommunikation» reserviert. Autos und Motorräder sollen dereinst untereinander sowie mit Verkehrsleitzentralen Informationen austauschen können. So könnte ein Auto, das in eine Strasse einbiegt, von einem anderen Auto auf ebendieser Strasse erkannt werden, bevor die beiden FahrerInnen sich sehen; der Computer würde wenn nötig eine Bremsung einleiten. Einige IngenieurInnen versprechen bereits Strassenverkehr ohne Kollisionen.

Auch die Schweiz wird sich an einem solchen System beteiligen. Allerdings spricht man beim Bundesamt für Strassen (Astra) weniger euphorisch von der Neuerung. Ob «intelligente Fahrzeugkommunikation» tatsächlich «ein wichtiger Schritt zur Verringerung der Verkehrsunfälle» sei, wie die Europäische Kommission schreibt, müsse sich weisen, sagt Astra-Sprecher Thomas Rohrbach. Denkbar wäre nämlich auch dass die Kommunikation zwischen Fahrzeugen die LenkerInnen «von ihrer einzigen Aufgabe ablenkt, nämlich dem sicheren Bedienen des Fahrzeugs». Die Verantwortung dafür müsse immer bei den LenkerInnen liegen und dürfe nicht an ein System delegiert werden.

So eindeutig die Verantwortung aus rechtlicher Sicht bei den LenkerInnen bleibt: Unbewusst findet das Delegieren der Verantwortung auf jeden Fall statt, wie aus vielen Untersuchungen mit Sicherheitstechniken bekannt ist. Wessen Auto andere Autos vor einer allfälligen Kollision bemerkt, der oder die muss selbst nicht mehr so gut aufpassen, oder allgemeiner: Wer sich sicherer fühlt, verhält sich riskanter. Die Verkehrspsychologie nennt das «Risikokompensation». Die Fussgängerin und der Velofahrer, die von den «intelligenten» Autos nicht wahrgenommen werden können, haben dann halt Pech gehabt. mh

VERKEHRSTECHNIK II

Intelligente Parkplätze!

Die «intelligente Kommunikation» der Fahrzeuge soll laut EU-Kommission nicht nur Unfälle, sondern auch Staus verhindern, indem die Fahrzeuge von den Verkehrsleitzentralen Informationen über die Verkehrslichte erhalten.

Ähnliches will San Francisco in der Parkplatzbewirtschaftung erreichen. Allerdings setzt man dort auf die «Intelligenz» der Parkplätze. Mit Sensoren und Sendern ausgestattete Böxchen, die direkt auf den Strassenbelag aufgeklebt werden, registrieren, ob ein Parkplatz besetzt ist – können aber noch mehr, etwa den Verkehrsfluss messen. Die Daten werden in einer Zentrale gesammelt, von wo Informationen über Mobiltelefone und Online-Karten an AutomobilistInnen geleitet werden. Das weltweit grösste derartige Netz soll im Herbst in Betrieb genommen werden.

Profitieren soll die Umwelt: Bessere Information heisst weniger Suchverkehr, heisst weniger Verbrauch. Dieselbe Logik wird hierzulande gerne als Argument für mehr Parkplätze verwendet. Sie ist falsch: Es gibt kein wirksameres Mittel, das Verkehrsaufkommen zu begrenzen, als die Begrenzung der Strassen- und Parkplatzkapazitäten. Denn die Zeit, die Menschen durchschnittlich im Verkehr verbringen, ist unabhängig von der Infrastruktur immer etwa gleich (in der Schweiz siebzig Minuten pro Tag). Wer dank «intelligenter Autos» weniger Zeit im Stau oder dank Parkplätzen mit Sensoren weniger Zeit mit der Parkplatzzuche verbringt, wird mehr herumfahren.

Yossi Sheffi, Direktor des Zentrums für Verkehr und Logistik am Massachusetts Institute of Technology: «Aus der Wirtschaft wissen wir, dass die Reduzierung des Preises eines Guts dazu führt, dass es häufiger nachgefragt wird. Ich bin mir deshalb nicht sicher, dass das System zu weniger Verkehr führt. Es könnte auch das Gegenteil bewirken.»

Ein Leser der «Technology Review Online», die Yossi zitiert, weiss aber, wie das Ziel mithilfe der Parkplatzüberwachung dennoch erreicht werden könnte: Magnete auf die Sensoren, um eine voll geparkte Stadt zu simulieren! mh