

Neue Erkenntnisse aus der Metastasenforschung

Die Evolution der Krebsstammzellen

Josef Gulden, Diplombiologe und Fachjournalist für Medizin und Naturwissenschaften, verfasste für den Trillium-Report zahlreiche medizinische Fachartikel mit den Schwerpunkten Onkologie und Neurowissenschaften. Er studierte Mathematik und Biologie an der Technischen Universität (TUM) und der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, war anschließend wissenschaftlicher Mitarbeiter des zoologischen Instituts der LMU und ist seit 1986 für verschiedene medizinische Verlage freiberuflich tätig.

Adresse: Kirchstraße 29, 82284 Grafrath, josgul@aol.com



Krebsmetastasen entstehen nach derzeitiger Lehrmeinung aus entarteten Stammzellen: Nur sie sind in der Lage, aus dem Primärtumor auszuwandern und sich in fernen Organen anzusiedeln. Diese spezielle Fähigkeit erwerben sie offenbar durch Neumutationen, wodurch sie sich von ihren Mutterzellen genetisch unterscheiden. Neueste Arbeiten zeichnen regelrechte Stammbäume von Tumorstammzellen innerhalb ein und desselben Patienten nach, deren Erforschung noch in den Kinderschuhen steckt. Dennoch lässt sich eine Konsequenz bereits ableiten: Diese evolutionäre Heterogenität macht vermutlich die Hoffnung zunichte, man könne einen metastasierenden Tumor durch Bekämpfung seiner Stammzellen ein für alle Mal eliminieren.

Krebs ist zwar die zweithäufigste Todesursache in Deutschland, doch kaum ein Patient stirbt an seinem Primärtumor. Entscheidend für den letalen Ausgang ist meist die Abspaltung entarteter Zellen, die zunächst in die regionalen Lymphknoten und später über die Blutbahn in andere Organe auswandern. Das geschieht keineswegs so, dass sich Tumorzellen per Zufallsprinzip im Körper verteilen, irgendwo liegenbleiben und sich dort zu teilen beginnen, um eine Metastase zu bilden - vielmehr muss der Boden für eine erfolgreiche Aussaat wie ein Acker in der Landwirtschaft nach der „seed and soil“-Hypothese vorbereitet werden.

Tumorbiologen der Harvard University haben bei Untersuchungen an Mäusen herausgefunden, dass es der Primärtumor selbst zu sein scheint, der für die richtigen Bedingungen im Zielorgan sorgt [1]. Er schüttet lösliche Faktoren aus, die in bestimmten Arealen der Lunge die Permeabilität der Blutgefäße durch Aktivierung einer Kinase erhöhen. Das Enzym verstärkt in diesen Bereichen außerdem die Expression eines Adhäsionsmoleküls, des E-Selectins; mit seiner Hilfe verankern sich die malignen Zellen nach dem Durchtritt durch die Gefäßwände im Gewebe. Unterdrückt man die Kinase oder das E-Selectin, so kann man tatsächlich die Anzahl der Metastasen reduzieren – möglicherweise ein Ansatz, um künftig in frühen Tumorstadien die Metastasierung zu bremsen oder ganz zu verhindern.

Haben sie sich aber erst einmal gebildet, kann es in der Krebstherapie nicht mehr um Heilung, sondern allenfalls um Lebensverlängerung gehen. Eine Ausnahme stellt das Kolorektalkarzinom dar: Wenn die Metastasen sich auf die Leber beschränken und nicht zu große Teile des Organs einnehmen, kann man sie mit gewisser Aussicht auf Heilung operativ entfernen.

Da Krebsstammzellen heute als die „Wurzel allen Übels“ angesehen werden [2], setzen Onkologen darauf, sie mit neuen Therapien gezielt anzugreifen, um die Bildung von Metastasen bzw. ihre Unterhaltung durch eben diese Stammzellen zu verhindern. Mittlerweile hat man nämlich beispielsweise in Pankreaskarzinomen [3] spezielle Stammzellen gefunden, die zur Bildung von Metastasen befähigt sind. Sie entstehen zwar aus den Stammzellen des Primärtumors, unterscheiden sich aber von diesen genetisch, indem sie, wie es für Krebszellen typisch ist, zusätzliche Mutationen anhäufen.

Offenbar können sich entartete Stammzellen aus Pankreas- oder Mammakarzinomen bereits sehr früh im Krankheitsverlauf auf den Weg machen, um wie die „Schläfer“ in der Terrorisszene in fernen Geweben auf ihren Einsatz zu warten. Dies erklärt auch, warum bei Patientinnen, deren Brustkrebs bereits sehr früh und als winziger Tumor entfernt wurde, manchmal noch nach mehr als zehn Jahren Fernmetastasen auftauchen.

Ungeahnte Vielfalt

Da sich die Stammzellen in Primärtumoren und deren Metastasen genetisch unterscheiden, dürfte ein gezielter therapeutischer Angriff mit einem einzigen Medikament schwierig bis unmöglich sein. Dazu kommt, dass selbst die Zellen des Primärtumors hinsichtlich ihrer genetischen Defekte eine ungeahnte Vielfalt aufweisen – beim Darmkrebs wurden hunderte unterschiedlicher Zelltypen gefunden. Man geht heute davon aus, dass sowohl die Zellen des Primärtumors als auch die in den Metastasen von genetisch verschiedenen Stammzellen abstammen – in ein- und demselben Krebs eines einzigen Patienten!

Tatsächlich wird die Entwicklung von Krebs auf der zellulären Ebene inzwischen weithin als ein Prozess im Sinne der Darwinschen Evolution angesehen. Einzelne genetisch verschiedene Zellen bewegen sich in der komplexen Ökologie des Tumor-Microenvironments und unterliegen dabei einer Art natürlicher Selektion – wie Lebewesen in ihrem jeweiligen Ökosystem. Von fundamentaler Bedeutung für diesen Prozess ist die genetische und phänotypische Vielfalt der beteiligten Zellen. Die sogenannten Treiber-Mutationen (*driver mutations*) bieten den Zellen offenbar einen Überlebensvorteil. Treten sie in den zur Selbsterneuerung fähigen Tumorstammzellen auf, so führen sie zu einer besonders raschen und weiten Verbreitung.

Die jüngsten Fortschritte in der DNA-Sequenzierungstechnologie ermöglichen es, das komplette Genom einzelner Tumoren zu sequenzieren. So lassen sich die Mutationen identifizieren, die für die maligne Entartung mutmaßlich verantwortlich sind. Solche Techniken können allerdings nur die Situation im gesamten Tumor „mitteln“; die genetische Heterogenität innerhalb des Tumors geht dabei unter. Der Tumorbiologe Mel Greaves vom Institute of Cancer Research in Sutton bei London hält es für wahrscheinlich, dass die genetische Vielfalt innerhalb von Krebszell-Klonen sogar Krebs ganz allgemein kennzeichnet und aus einer evolutionsbiologischen Perspektive das wesentliche Substrat für klonale Entwicklung, Krankheitsprogression, Rückfälle oder Metastasierung ist [4].

Stammbäume der Entartung

Greaves' Arbeitsgruppe hat sich zur Erforschung der genetischen Vielfalt von Krebsstammzellen die akute lymphatische Leukämie (ALL) vorgenommen. Sie eignet sich dafür besser als viele solide Krebsarten, weil sich hier „normale“ Tumorzellen und Tumorstammzellen mit Durchflusszytometern relativ leicht isolieren, trennen und analysieren lassen und weil darüberhinaus die Zahl genetischer Veränderungen in ihnen überschaubarer ist. Die B-Vorläuferzellen, aus denen die kindliche ALL entsteht, weisen beispielsweise als basale (Gründer-)Mutation eine Fusion zweier Gene (*ETV6* und *RUNX1*) auf, die in den meisten Fällen wohl bereits im Mutterleib entsteht. Diese Fusion wird heute als initiales Ereignis in der Pathogenese der ALL angesehen. Vermutlich kommen nach der Geburt als sekundäre Ereignisse drei bis sechs weitere Mutationen hinzu, bei denen sich die Anzahl von Genkopien verändert: Es können sowohl einzelne Gene als auch ganze Chromosomen verloren gehen oder verdoppelt werden. Zusammenfassend bezeichnet man diese für Krebs typischen Veränderungen der Genkopiezahl als CNAs (*copy number alterations*). Die meisten der davon betroffenen Gene spielen in der Regulierung des Zellzyklus oder der Differenzierung der B-Lymphozyten eine Rolle,.

Mit FISH-Techniken (*Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung*) konnte die englische Forschergruppe unter dem Mikroskop in einzelnen leukämischen Zellen bis zu acht genetische Anomalien darstellen. Sie untersuchten je 200 Zellen von insgesamt 30 ALL-Kindern, die die Gründer-Mutation einer *ETV6-RUNX1*-Fusion aufwiesen. Der wesentliche Befund ist laut Kristina Anderson und Kollegen aus Greaves' Labor, dass sie in allen Patienten Subklone mit unterschiedlichen Kombinationen einzelner Mutationen vorfanden. Anhand dieser Mutationsmuster lassen sich nun „Stammbäume der Entartung“ aufstellen, wie Evolutionsbiologen es sonst mit Tier- und Pflanzengruppen machen. Diese Stammbäume sind auch innerhalb ein- und desselben ALL-Patienten recht komplex, nicht-linear und mehr oder weniger stark verzweigt. Die Reihenfolge, in der die Mutationen auftreten, zeigt innerhalb der jeweiligen Stammbäume keine bevorzugte Ordnung.

Interessanterweise konnten die Autoren im Tierversuch auch Stammzellen aufspüren, die zu neuen Leukämien heranwachsen und wiederum eine ähnliche genetische Vielfalt zeigten. Diese spiegelten das Subklon-Muster der „normalen“ Leukämiezellen

wider und zeichneten sich durch unterschiedliche Fähigkeit zur Auslösung einer neuen Leukämie aus. Da die Autoren nur nach einer begrenzten Anzahl von CNAs suchten, unterschätzen ihre Ergebnisse mit Sicherheit die genetische Heterogenität der Leukämie bei weitem. Um die ganze Komplexität der genetischen Vielfalt bei der ALL wie auch bei allen anderen Krebserkrankungen abzubilden, bedürfte es letztlich der Analyse des gesamten Genoms auf der Ebene aller einzelnen Zellen – ein wohl utopisches Szenario der Krebsforschung.

Moving targets

So unvollkommen diese Analysen auch immer sein mögen, stellen sie doch den ersten direkten Nachweis der genetischen Heterogenität von Krebsstammzellen bei individuellen Patienten dar. Sollte sich dieser Befund auch für andere Leukämien und für solide Tumore bestätigen, dann würde die erfolgreiche Bekämpfung von Krebsstammzellen – auf die sich ja die Hoffnungen der Krebsforschung konzentrieren – wohl in weite Ferne rücken. Man muss davon ausgehen, dass sich die genetische Heterogenität auch auf die phänotypischen Eigenschaften der betreffenden Stammzellen auswirkt und damit so wichtige Eigenschaften beeinflusst wie Differenzierungsgrad, Aktivierungszustand von „Schläfer“-Zellen, Präferenz für bestimmte Körperschnitten und vor allem die Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten oder Bestrahlung. Mit einem Wort: Die heute favorisierten zielgerichteten Therapien (*targeted therapies*) mit spezifischen Antikörpern und Enzymhemmstoffen wären nicht einmal in der Lage, genetisch andersartige Stammzellen im gleichen Tumor anzugreifen. Die Krebsstammzellen könnten sich also – um in der Bildersprache von Krieg und Krebs zu bleiben – als schwer fassbare *moving targets* erweisen.

Noch komplexer wird das Bild durch neueste Befunde US-amerikanischer Stammzellforscher [5], die durchaus zu denen der englischen Kollegen passen: Auch sie stellen das gängige Modell infrage, wonach gesunde und entartete Stammzellen an der Spitze einer bestimmten zellulären Hierarchie sitzen. Ihrem Modell zufolge können sowohl normale Epithelzellen aus Brustgewebe als auch relativ weit differenzierte (und damit gut therapiebare) Krebszellen wieder Stammzell-Eigenschaften zurückgewinnen. Eine bittere Nachricht für Krebsforscher, die Tumorstammzellen zu eliminieren versuchen, um den Nachschub entarteter Zellen zu stoppen. Die Hoffnung, für eine endgültige Heilung nicht sämtliche Krebszellen im Körper zerstören zu müssen, sondern auf deren natürliches Aussterben zu bauen, wäre trügerisch, wenn auch normale Zellen imstande sein sollten, sich spontan in Krebsstammzellen umzuwandeln und damit jederzeit Rückfälle zu verursachen.

Positiver Nebeneffekt

Doch kein Schatten ohne Licht! Was Onkologen in die Resignation treibt, dürfte für Regenerationsforscher ein Grund zum Jubeln sein. Denn auf diese Weise könnte man wohl aus normalen Körperzellen Gewebestammzellen gewinnen, ohne sie wie bisher genetisch manipulieren oder den ethisch umstrittenen Weg über embryonale Stammzellen gehen zu müssen. Es wird nun darauf ankommen, die Bedingungen zu studieren, die zu dieser spontanen Umwandlung führen, und sie so zu steuern, dass daraus wertvolle neue Gewebe und nicht etwa Tumore entstehen. Der Grad zwischen gut- und bösartiger Zelltransformation ist eben leider schmal.

Literatur

- 1) Hiratsuka S et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108: 3725-30
- 2) Gulden J. Trillium-Report 2007; 5:98-101
- 3) Gulden J. Trillium-Report 2010;8: 151-3
- 4) Greaves M. Sem Cancer Biol 2010; 20: 65-70
- 5) Chaffer CL et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108: 7950-5