

Heißes Eisen

Drei Wissenschaftler mit großer klinischer Erfahrung haben sich bereit erklärt, mit uns gemeinsam das heiße Eisen der Tumorstammzellen anzufassen. Sie lieferten harte Fakten für eine Deutung der Krebsentstehung, die von manchen noch als sehr hypothetisch angesehen wird.

Der Hämatologe **PD Dr. Christian Buske** ist als Oberarzt an der Medizinischen Klinik III am Klinikum Großhadern der Univ. München tätig. Neben der klinischen Forschung im Rahmen der *Deutschen Studiengruppe Niedrig-maligne Lymphome* (GLSG) liegt sein wissenschaftlicher Schwerpunkt auf der Analyse der molekularen Mechanismen der Entstehung der akuten myeloischen Leukämie (AML) sowie der Regulationsmechanismen der normalen hämatopoetischen Stammzellentwicklung, die bei AML häufig gestört ist. Daraus hat sich die Charakterisierung einer leukämischen Stammzelle für einen Subtyp der AML ergeben, die möglicherweise neue therapeutische Ansätze für diese bei Erwachsenen schwierig zu behandelnde Erkrankung zeitigen wird.

Die Neuroonkologie ist ein sehr komplexes Gebiet, das zwischen Neurologie und Onkologie angesiedelt ist und in dem Ärzte vieler Fachrichtungen vom Neuroradiologen bis zum pädiatrischen Onkologen gemeinsam Patienten mit primären Hirntumoren (Gliomen sowie primären ZNS-Lymphomen) ebenso wie Patienten mit Metastasen anderer Tumore im Nervensystem betreuen. **Prof. Dr. Wolfgang Wick** ist der Inhaber des ersten und bislang einzigen Lehrstuhls für Neuroonkologie in Deutschland, der an der Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg angesiedelt ist, und leitet in dieser Funktion die Abteilung für Neuroonkologie. Im Rahmen der *Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft* (NOA) ist er auch maßgeblich an der Konzeption und Durchführung von klinischen Studien zur Behandlung von Hirntumoren beteiligt.

Chirurgen operieren und forschen nicht – so die landläufige Vorstellung. Dass sie die Zellbiologie operativ entfernter Krebszellen studieren, dadurch neue Erkenntnisse über die Entstehung von Tumoren gewinnen und möglicherweise den Weg zu neuen, nicht unbedingt chirurgischen Therapien ebnen, ist tatsächlich eher ungewöhnlich. Die Arbeitsgruppe von **PD Dr. Christiane Bruns** an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern der Universität München hat aber genau das getan und als eine von zwei Arbeitsgruppen weltweit erstmals Tumorstammzellen des Pankreaskarzinoms charakterisiert. Sie waren außerdem die ersten Forscher überhaupt, die einen speziellen Typ von Zellen identifizieren konnten, der offenbar wesentlich für die Metastasierungsfähigkeit eines solchen Tumors ist.

Tumorstammzellen: Die Wurzel allen Übels?

Die Krebstherapie hat in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht. Die Hälfte aller Tumorerkrankungen ist mittlerweile heilbar, aber dazu muss die Erkrankung meist in einem sehr frühen Stadium diagnostiziert werden. Fortgeschrittene Tumoren hingegen können – von wenigen Ausnahmen wie Hodenkrebs oder Hodgkin-Lymphomen abgesehen – nach wie vor nicht geheilt werden.

Dafür, warum das so ist, gibt es mittlerweile eine ziemlich spannende neue Hypothese, die die Wissenschaftler der Beschäftigung mit hämatopoetischen Tumoren abgeschaut haben: Man nahm für solide Tumoren lange an, alle Zellen eines Tumors hätten die gleichen Möglichkeiten, einen Rückfall zu verursachen. Behandlungsverfahren wie Bestrahlung oder Chemotherapie wurden deshalb daraufhin entwickelt, möglichst viele Tumorzellen abzutöten. Inzwischen gibt es für mehrere solide Tumoren gute Belege dafür, dass nur ein kleiner Bruchteil der Krebszellen imstande ist, zu einem kompletten neuen Tumor auszuwachsen. Die Eigenschaft dieser Zellen, einen heterogenen, also aus asymmetrischen Teilungen hervorgegangenen Tumor zu bilden, führte zu der Bezeichnung „Tumor-initiiierende Zellen“. Diese stehen den Zellen gegenüber, die – in viel größerer Zahl – ebenfalls Bestandteil des Tumors, aber nicht in der Lage sind, eine perfekte Phänokopie dieses Tumors herzustellen.

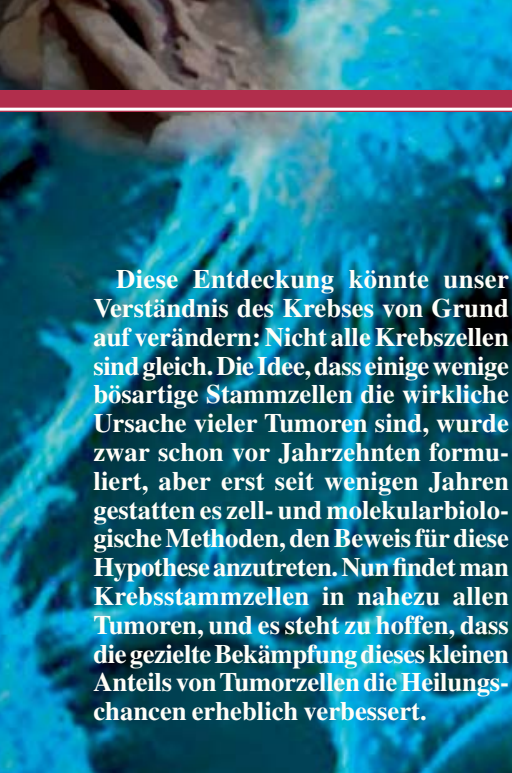
Da diese Zellen bestimmte Merkmale mit Stammzellen gemeinsam haben, werden sie auch als Krebsstammzellen bezeichnet: Sie führen eine „asymmetrische Zellteilung“ durch, d.h. sie können sich selbst praktisch unbegrenzt erneuern, andererseits aber Tochterzellen hervorbrin-

gen, die über Vorläuferstadien schrittweise zu stärker spezialisierten Zellen differenzieren.

Weil sie nach den bisherigen Untersuchungen in verschiedenen soliden Tumoren weniger als ein Prozent der Zellen eines Tumors ausmachen und weil die Charakterisierung solider Tumoren über Oberflächenmoleküle viel komplizierter und artefaktanfälliger ist als bei Blutzellen, waren die Tumorstammzellen den Krebsforschern lange Zeit entgangen. Erst seit kurzem stehen Methoden zur Verfügung, mit denen sich diese Zellen recht zuverlässig isolieren, präzise charakterisieren und im Tiermodell propagieren lassen. Von zentraler Bedeutung dafür sind Methoden der Markierung mit fluoreszierenden Sonden und die Identifizierung und Isolierung in einem FACS-Gerät („Fluorescence-activated Cell Sorter“).

Vieles spricht dafür, dass die Tumorstammzellen von Stammzellen des jeweiligen Gewebes abstammen. Deren Vermehrungsverhalten dürfte durch Mutationen in bestimmten Genen, die an zentralen Regulationsvorgängen beteiligt sind, gestört sein. Bei bestimmten Tumoren ist es auch durchaus wahrscheinlich, dass sich differenziertere Zellen wieder zu Vorläufer- und Stammzellen zurückentwickelt und so die Fähigkeit zur Selbsterneuerung wieder erworben haben.

Wohlgemerkt: Die Tumorstammzelle ist bislang nur operational definiert – d.h. es sind lediglich bestimmte Bedingungen festgelegt, unter denen man die Zellen aus dem Ausgangstumor isoliert und reinigt. Lassen sie sich dann auf Versuchstiere übertragen und aus dem im Versuchstier gewachsenen Tumor in seriellen Passagen in weiteren Tieren wieder Tumoren gene-



Diese Entdeckung könnte unser Verständnis des Krebses von Grund auf verändern: Nicht alle Krebszellen sind gleich. Die Idee, dass einige wenige bösartige Stammzellen die wirkliche Ursache vieler Tumoren sind, wurde zwar schon vor Jahrzehnten formuliert, aber erst seit wenigen Jahren gestatten es zell- und molekularbiologische Methoden, den Beweis für diese Hypothese anzutreten. Nun findet man Krebsstammzellen in nahezu allen Tumoren, und es steht zu hoffen, dass die gezielte Bekämpfung dieses kleinen Anteils von Tumorzellen die Heilungschancen erheblich verbessert.

rieren, der mit dem Ursprungstumor identisch ist, werden sie als Tumor-initiiierende Zellen oder populärer Krebsstammzellen bezeichnet. Die Tumorstammzelle ist also bislang lediglich ein Konzept, aber es übt erhebliche Faszination aus, weil es die Onkologie einen großen Schritt voranbringen könnte. Es ist geeignet, die Entstehung maligner Tumoren ebenso zu erklären wie ihr mangelndes Ansprechen auf die herkömmlichen Therapien. Vor allem könnten diese Arbeiten darüber hinaus zu neuen Therapien führen, welche die Krebsstammzellen vielleicht differentiell ausrotten und damit auch Tumoren in fortgeschrittenem Stadium heilen lassen.

Es begann vor zehn Jahren

Den Anfang beim Nachweis potenzieller Krebsstammzellen machten die Hämatologen, die sich mit den Krebserkrankungen des Blutsystems befassen und deren Untersuchungsobjekte – z.B. Leukämiezellen – vergleichsweise leicht gewonnen werden können. Aus dem Jahr 1997 stammt der erste Bericht von Bonnet und Dick, wonach nur eine kleine Subpopulation von Zellen einer akuten myeloischen Leukämie (AML) nach Transplantation in immundefiziente

Mäuse leukämische Vorläuferzellen und Blasten hervorbringen kann, die den gleichen Krankheits-Phänotyp wie beim Spender aufwiesen. Diese mutmaßlichen leukämischen Stammzellen wiesen die gleichen Oberflächenmarker auf (CD34+CD38-) wie primitive hämatopoietische Stammzellen.

Im vergangenen Jahr wurde im Klinikum Großhadern der Universität München für eine Untergruppe der AML, die CALM/AF10-positive AML, eine Stammzelle isoliert und charakterisiert, die sich offenbar nicht aus einer hämatopoietischen Stammzelle, sondern aus einer bereits stärker differenzierten Blutzelle der lymphoiden Linie entwickelt hat. Diese wiederum hat durch onkogene Mutationen Stammzell-Eigenschaften zurückerworben. Die CALM/AF10-positive AML zählt beim Menschen zu den selteneren AML-Formen, könnte aber ein Musterbeispiel dafür werden, wie man therapeutisch gezielt die Tumorstammzelle angreift, ohne die normalen Stammzellen zu schädigen.

Wie Aniruddha Deshpande und Kollegen aus der Arbeitsgruppe von Christian Buske in Großhadern fanden, tragen im Mausmodell die leukämischen Stammzellen ein Oberflächen-Antigen (B220), das sich auf normalen Blutstammzellen nicht findet (Abb. 1). Leukämische Zellen, die keine B220-positiven Zellen enthielten, konnten bei Übertragung auf andere Mäuse keine Leukämie hervorrufen.

Es gibt erste Hinweise, dass auch bei der menschlichen CALM/AF10-positiven AML die leukämischen Zellen das B220 Antigen (CD45RA beim Menschen) tragen und lymphatische Eigenschaften aufweisen. Das eröffnet die Aussicht, nur die Marker-positiven (beim Menschen also die CD45RA-positiven) Stammzellen zu eliminieren – beispielsweise durch einen monoklonalen Antikörper gegen CD45RA – ohne dass dadurch die normalen Blutstammzellen geschädigt würden. Beim amerikanischen Hämatologenkongress

wurden soeben Experimente mit monoklonalen Antikörpern vorgestellt, mit denen so etwas zumindest in Tiermodellen gelingt.

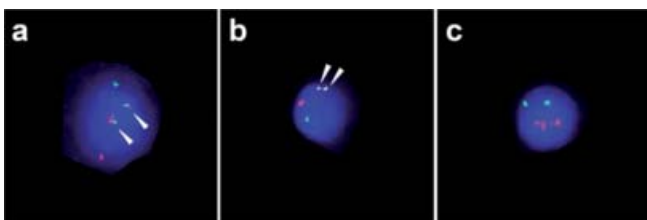


Abb. 1: Stammzellen mit CALM/AF10-Fusionsgen, erkenntlich an der rot-grünen Kombinationsfärbung in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH, Pfeile). In Abb. 1c eine normale Stammzelle ohne das CALM/AF10-Fusionsgen. Quelle: C. Buske, Klinikum Großhadern.

Zellwanderung im Gehirn

Seit dieser ersten Beschreibung bei der AML sind Tumorstammzellen bei weiteren Leukämien und bei einer Vielzahl solider Tumoren gefunden worden. Aufschlüsse zur Therapieresistenz geben beispielsweise Befunde zu Stammzellen primärer Hirntumoren: Man kennt normale Stammzellen des ZNS seit geraumer Zeit und weiß, dass sie sich in bestimmten Hirnregionen, z.B. im Hippocampus und in der Subventrikulärzone, sowohl zu Nerven- als auch zu Gliazellen entwickeln können. Diese Stammzellen zeichnen sich durch bestimmte Marker-Proteine, z.B. CD133, Musashi, Nestin und Sox-2 aus. Einige Autoren postulieren, dass Hirntumoren in ebendiesen Hirnarealen ihren Ursprung haben, dass sich die Tumore jedoch aufgrund der ausgeprägten Migrationseigenschaften der Stammzellen in unterschiedlichen z.T. erheblich entfernten Arealen entwickeln. Zum anderen wurden mittlerweile in Hirntumoren Zellen gefunden, die zu Selbsterneuerung und Entwicklung zu phänotypisch vollständigen Tumoren fähig sind; sie tragen dieselben Marker CD133 und Nestin, die man bei den normalen Stammzellen findet.

Diese Krebsstammzellen können in vitro neuronale und Gliazellen hervorbringen, wie sie auch im ursprünglichen Tumor gefunden werden, und ihr Wachstumsverhalten korreliert mit der Aggressivität des Ausgangstumors. Bei einem Medulloblastom reichen etwa hundert CD133-positiv Zellen aus, um im Hirn eines Empfängertiers einen neuen Tumor zu erzeugen, der sich auf andere Tiere weiter transplantieren lässt. Dagegen sind selbst 100.000 CD133-negative Tumorzellen nicht imstande, einen neuen Tumor hervorzubringen.

Noch umstritten sind ähnliche Befunde beim bösartigsten hirneigenen Tumor, dem Glioblastom, wo möglicherweise ebenfalls ein kleiner Anteil von CD133-positiven Zellen in der Lage ist, in geringer Zahl neue Tumoren auszubilden. Dieter Lemke in der Arbeitsgruppe von Wolfgang Wick konnte allerdings zumindest bei Erwachsenen einen solchen einfachen Zusammenhang nicht zeigen. In seinen Arbeiten, die vor allem die ausgeprägte Mobilität der Glioblastom-initiiierenden Zellen demonstrieren, hat sich die Fähigkeit der frisch präparierten Tumorzellen, in vitro kugelige Formationen – so genannte Sphäroide – auszubilden, als spezifischer für die Stammzellpopulation erwiesen als CD133. Ursachen für die diskrepanten Befunde sind zum ei-

nen die Abhängigkeit der Expression von Oberflächmolekülen solider Tumoren von der Tumorumgebung, zum anderen die Fokussierung der Gruppe auf Tumoren von Erwachsenen und nicht von Kindern, die mutmaßlich höhere Konzentration von Stammzellen enthalten.

Beim Glioblastom, bei dem die Strahlentherapie zur Standardbehandlung gehört, haben sich die Tumorstammzellen, die über CD133 isoliert wurden, überdies als bemerkenswert strahlenresistent erwiesen. Mit jedem Bestrahlungszyklus reichern sich diese Zellen stärker an, und das spiegelt vermutlich die zunehmende Aggressivität des Tumors im Patienten, der schon sehr bald auf keine Therapie mehr anspricht.

Ein weiterer interessanter Befund ist, dass die Gliom-Stammzellen durch Ausschüttung eines Wachstumsfaktors, des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), die Neubildung von Blutgefäßen anregen, über die der Tumor mit Nährstoffen versorgt wird (Abb. 2). Allerdings zeigen diese Gefäße eine pathologische Architektur, die mit aberranten Eigenschaften wie der Erhöhung des Gewebedrucks einhergeht. Dadurch wird die Perfusion des Tumorgewebes mit Chemotherapeutika aus dem Blut behindert, was vermutlich die Chemoresistenz des Glioblastoms erklärt; die verringerte Oxygenierung des Tumors schränkt zudem die Wirksamkeit der Strahlentherapie ein. Eine Hemmung der Gefäßneubildung bzw. Wiederherstellung der physiologischen Gefäßarchitektur durch einen Antikörper gegen VEGF oder andere Moleküle der Kaskade wie bestimmte in

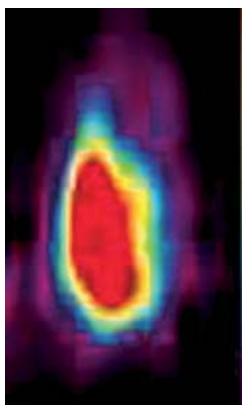


Abb. 2: Positronenemissionstomographie eines Tumors im Rattenhirn, der von Stammzell-artigen Zellen abstammt und zunächst von der Gefäßversorgung unabhängig ist. Durch Ausschüttung von Wachstumsfaktoren schafft er sich eine eigene Gefäßversorgung. Quelle: Per Sakariassen, Universität Bergen, Norwegen.

Therapieresistenz

Das Pankreaskarzinom zählt zu den soliden Tumoren mit den schlechtesten Überlebensebenen, vor allem, weil es in der Regel spät diagnostiziert wird und dann bereits lokal weit fortgeschritten oder metastasiert ist. US-amerikanische Onkologen und Chirurgen vom Münchner Klinikum Großhadern unter Leitung von Christiane Bruns und Christopher Heeschen haben nahezu zeitgleich, aber unabhängig voneinander aus menschlichen Pankreaskarzinomen eine Zellpopulation isoliert, die weniger als ein Prozent aller Krebszellen ausmacht, aber ein hohes tumorigenes Potenzial aufweisen: Bereits hundert bzw. 500 dieser Zellen reichen aus, um bei Mäusen Tumoren zu etablieren. Diese Tumoren unterschieden sich auch nach mehrfacher Passage in weitere Tiere histologisch nicht von den Primärtumoren, aus denen die Zellen entnommen worden waren.

Die Zellen der amerikanischen Forscher wurden anhand der Oberflächenantigene CD44, CD24 und ESA (epithelial-specific antigen) isoliert, die der Münchner anhand von CD133, das bei Hirn-, aber auch bei Darmtumoren die Stammzellpopulation charakterisiert. Beide Populationen sind als Stammzellen ausgewiesen; sie überlappen teilweise, aber nicht vollständig.

Dass Metastasen des Pankreaskarzinoms nur sehr begrenzt auf eine Chemotherapie ansprechen, legt den Verdacht nahe, auch hier könnten Tumorstammzellen eine zentrale Rolle spielen. Die Münchner Chirurgen fanden in invasiv wachsenden Bereichen von Pankreastumoren CD133-positive Zellen mit einem zusätzlichen Oberflächenmarker, dem Chemokinrezeptor CXCR4. Wurden diese Zellen aus dem Stammzell-Pool entfernt, so konnten sie weiter Tumoren ausbilden, die aber nicht mehr imstande waren, Fernmetastasen abzusetzen.

Metastasierungspotenzial

CXCR4 wurde auch etwa beim Nierenzellkarzinom mit verstärkter Metastasierung und schlechterer Prognose in Verbindung gebracht worden. Es fungiert als Rezeptor für ein Protein namens Stromaderived Factor 1 (SDF-1, CXCL12), das vor allem in Lunge, Leber, Knochenmark und Lymphknoten vorkommt, in den Organen also, in denen sich bevorzugt Metastasen solider Tumoren ansiedeln. Damit wurde zum ersten Mal nachgewiesen, dass eine spezielle Subpopulation von Krebsstammzellen offenbar ausschließlich für das Metastasierungspotenzial eines Tumors verantwortlich ist. Eine Konsequenz liegt auf

der Hand: Falls sich bei einem Tumor die Krebsstammzellen nicht insgesamt auszurotten lassen, etwa weil damit auch normale Stammzellen in Mitleidenschaft gezogen würden, könnte man zumindest versuchen, durch gezielte Ausschaltung des CXCR4/SDF-1-Systems die Ausbildung von Metastasen zu verhindern, die in der Regel das größte Problem in der Tumorthherapie darstellen.

CML als Modellkrankheit

Abschließend sei die chronisch-myeloische Leukämie (CML) etwas ausführlicher dargestellt, da sie in jüngster Zeit durch rasche Erfolge einer gezielten Therapie mit Imatinib von sich reden machte und den Ärzten dennoch durch spätere Misserfolge weiterhin Rätsel aufgibt. Sie ist in mehrfacher Hinsicht eine Modellkrankheit und könnte auch zum Schlüssel für praktische Anwendungen der „Stammzell-Hypothese“ werden. 1845 als erste Leukämie-Form von Virchow und Bennett beschrieben („weißes Blut“), war sie auch die erste, bei der 1960 eine spezifische zytogenetische Veränderung, das Philadelphia-Chromosom, nachgewiesen und später die molekulare Basis der Pathogenese aufgeklärt wurde, und sie konnte auch als erste mit einem neuen zielgerichteten Medikament („targeted therapy“) behandelt werden. Möglicherweise wird sie auch als erste Leukämie durch zielgerichtete Bekämpfung der leukämischen Stammzellen geheilt werden.

Durch die chromosomale Translokation, durch die das Philadelphia-Chromosom entsteht, wird bei der CML das onkogene Fusions-Gen Bcr-Abl gebildet; dieses kodiert für eine Tyrosinkinase, die für die maligne Entartung der Zellen verantwortlich ist. Der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib hemmt spezifisch die Bcr-Abl-Kinase und kann bei den meisten Patienten die CML zurückdrängen; bei vielen Patienten sind auch mit empfindlichsten Methoden keine leukämischen Zellen mehr nachweisbar. Spätestens nach Absetzen von Imatinib kommt es aber regelmäßig zum Rezidiv, d.h. eine Heilung ist mit Imatinib (und auch mit weiteren mittlerweile zugelassenen, wirksameren Tyrosinkinasehemmern wie Dasatinib und Nilotinib) nicht möglich; das gelingt bisher nur mit einer allogenen Stammzelltransplantation.

Die Gründe dafür hat in den letzten Jahren vor allem die Arbeitsgruppe von Prof. Tessa Holyoake in Glasgow aufgeklärt: Die schottischen Hämatologen identifizierten die CML recht eindeutig als Stammzellerkrankung, denn es gibt einen kleinen Anteil von CML-Zellen, die auf der Zell-

oberfläche das für Stammzellen typische CD34-Antigen tragen. Diese Zellen befinden sich zwar im Ruhezustand, d.h. in der G0-Phase des Zellzyklus, können sich aber selbst erneuern und so „Nachschub“ proliferierender leukämischer Zellen liefern. Sie sind die einzigen Zellen, die sich von Patienten in der chronischen Phase einer CML auf Versuchstiere übertragen lassen und in diesen eine Leukämie auslösen.

Genau diese Zellen sind insbesondere unempfindlich gegenüber Imatinib sowie gegen eine Reihe anderer, inzwischen zur Behandlung der CML verfügbarer Medikamente. Dies könnte erklären, warum die Therapie nur vorübergehend jene für Patient und Arzt beeindruckende Abnahme der leukämischen Zellen bewirkt: Die Stammzellen, die dadurch nicht eliminiert werden können, sorgen nach Absetzen der Therapie oder auch unter langdauernder Therapie für eine Repopulation. Gäbe es nun Medikamente, die nur die Stammzellen angreifen, würden diese möglicherweise wegen der geringen absoluten Zahlen initial keine merkliche Abnahme der Tumormasse bringen, langfristig jedoch zum Stopp des Tumorwachstums führen, weil mit der Vernichtung der leukämischen Stammzellen die Grundlage für den Nachschub an leukämischen Zellen entfällt.

Für die Resistenz der CML-Stammzellen gibt Holyoake mindestens zwei Gründe an: Sie bilden zehn- bis hundertfach größere Mengen der onkogenen Bcr-Abl-Tyrosinkinase als die sich schnell teilenden leukämischen Zellen. Deshalb sind sie mit pharmakologisch verträglichen Dosierungen von Imatinib nicht ausreichend zu hemmen. Desweiteren exprimieren die leukämischen Stammzellen offenbar in ihrer Zellmembran Transportproteine, die das Medikament sehr effizient aus der Zelle entfernen.

Möglichkeiten, diese Resistenz zu umgehen, sind daher die Entwicklung potenterer Tyrosinkinaseinhibitoren oder die Hemmung der Membrantransporter, um die intrazellulären Medikamentenspiegel anzuheben. Noch viel versprechender ist aber möglicherweise eine Kombination aus Tyrosinkinaseinhibitoren und einem Inhibitor der Farnesyltransferase (BMS-214662), eines Enzyms, das ebenfalls in der onkogenen Signaltransduktion eine wichtige Rolle spielt. BMS-214662 hat sich vor allem gegenüber ruhenden, nicht proliferierenden Tumorzellen als zytotoxisch erwiesen, und die Kombination von Tyrosinkinaseinhibitoren mit BMS-214662 konnte die Zahl von CD34-positiven CML-Stammzellen in Kultur signifikant reduzieren. Da der

Farnesyltransferaseinhibitor sich bei soliden Tumoren und akuter myeloischer Leukämie bereits in ersten klinischen Studien befindet, dürfte es nicht mehr lange dauern, bis diese Strategie der Eliminierung von Krebsstammzellen auch bei der CML erprobt wird.

Rotwein und Meerschwamm

Ohne Therapie und zuweilen auch trotz Therapie mit Imatinib geht die CML oft in eine sehr viel schwieriger zu behandelnde Blastenkrise über. In dieser Phase findet die Arbeitsgruppe von Catriona Jamieson an der University of San Diego, wie sie eben beim amerikanischen Hämatologenkongress erläuterte, unter den CML-Blasten einen großen Anteil an Granulozyten-Makrophagen-Progenitorzellen (GMP). Diese sind eigentlich stärker differenziert als Stammzellen, aber in relativ geringer Zahl sind sie offenbar imstande, in Mäusen eine Leukämie zu verursachen. Diese Population von Progenitorzellen scheint also mit leukämischen Stammzellen angereichert zu sein.

Ihre Fähigkeit zur Selbsterneuerung verdanken sie der aberranten Aktivierung des essenziellen Wnt/ β -Catenin-Signalwegs, der wesentlich für die Fähigkeit von Zellen zur Selbsterneuerung ist. Verändert ist allerdings nicht das Gen für β -Catenin

selbst, sondern das für die „stromaufwärts“ liegende Glykogensynthase-Kinase 3β (GSK- 3β). Durch diese Mutation wird die Blockade, die GSK- 3β normalerweise auf die Expression von β -Catenin und weiteren proliferationsfördernden Proteinen ausübt, aufgehoben.

Diese Erkenntnis könnte überraschende therapeutische Möglichkeiten eröffnen, wobei die Forscher womöglich auch in die Trickkiste der Natur greifen werden: So wirken Flavonoide und Polyphenole, die in Obst, Gemüse und auch in Rotwein enthalten sind und antikarzinogene Eigenschaften haben, auf die GSK- 3β und auf nachgeschaltete Elemente des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs. Dr. Edward Kavalerchik in San Diego testete einen aus einem Meeresschwamm isolierten Inhibitor von Beta-Catenin, das MC-001, an diesen Zellen: In Dosierungen, die normalen hämatopoetischen Stammzellen nicht schaden, konnte MC-001 die leukämischen Stammzellen und die GMPs deutlich in ihrer Vermehrungsfähigkeit hemmen.

Die Erforschung der Eigenschaften der leukämischen Stammzellen könnte also in absehbarer Zeit zu Therapien führen, mit denen sich die CML vielleicht erstmals ohne Transplantation heilen lässt.

jpg

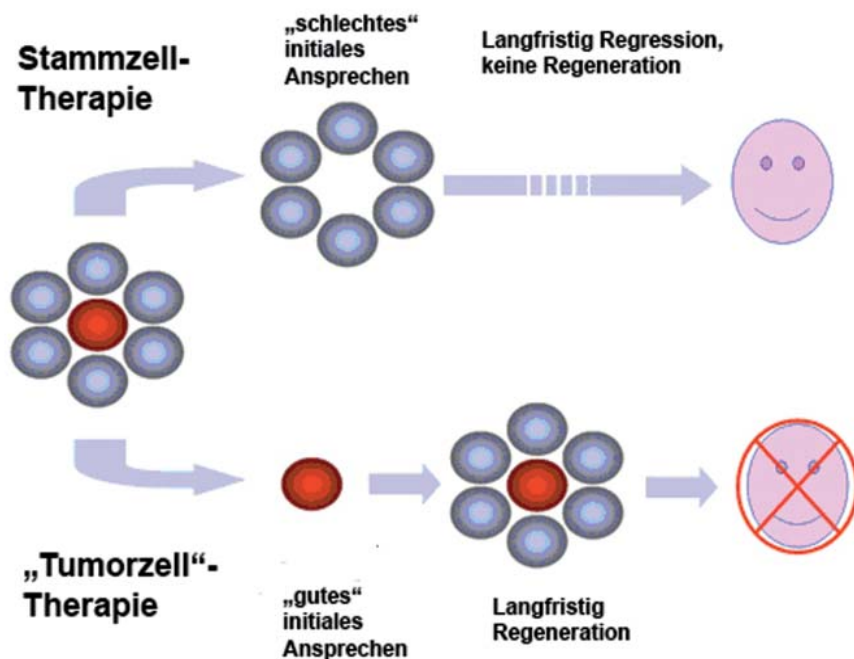


Abb. 3: Der therapeutische Angriff auf Tumorstammzellen (oben) mag initial wegen der geringen Anzahl wenig eindrucksvoll sein, verspricht aber womöglich langfristig bessere Resultate als die traditionelle Eliminierung „normaler“ Tumorzellen (unten): Hier bleibt der Pool regenerierender Tumorzellen erhalten und sorgt stets für Nachschub (nach T. Holyoake, Glasgow University).