

NZZ.CH

Neue Zürcher Zeitung

4. April 2007, 02:05

Krebszellen unter Zwangsbeatmung

Eine Bestätigung der Warburg-Hypothese?

4. April 2007, 02:05

Kanadischen Forschern ist es gelungen, Krebszellen aus drei verschiedenen Geweben mit einem Wirkstoff abzutöten, der bereits für andere Therapien eingesetzt wird. Ob sie damit ein Wundermittel gegen Krebs entdeckt haben, bleibt abzuwarten. In jedem Fall belebt ihre Arbeit aber die uralte Debatte darüber, was Krebs zu Krebs macht.

Seit Jahrzehnten wird der Wirkstoff Dichlorazetat (DCA) zur Behandlung von Stoffwechselstörungen eingesetzt, die zu einer übermässigen Produktion von Milchsäure (Laktat) und damit zu einer Übersäuerung des Blutes führen, der sogenannten Laktat-Azidose. Evangelos Michelakis von der Universität Alberta und seine Kollegen haben nun menschliche Krebszellen aus der Lunge, der Brust und dem Gehirn mit diesem kleinen Molekül behandelt; die Zellen - egal welcher Tumorart - vermehrten sich nicht mehr ungehemmt und aktivierten stattdessen ihr Selbstmordprogramm.[1] Zudem schrumpften Tumore aus menschlichen Krebszellen, die zuvor in Ratten transplantiert worden waren, wenn die Tiere DCA mit dem Trinkwasser bekamen. Da der Wirkstoff dabei in Konzentrationen eingesetzt wurde, wie sie in der Therapie von Laktat-Azidose üblich sind, könnten Versuche mit menschlichen Krebspatienten sofort beginnen, schreiben die Wissenschaftler in der Zeitschrift «Cancer Cell».

Gärung statt Atmung

Wie kann das sein? Bis anhin geht der Trend in die andere Richtung: Da sich die verschiedenen Tumorarten in ihrem genetischen Profil mitunter stark unterscheiden, werden heute trickreich massgeschneiderte - und teure - Therapien entwickelt. Könnte da eine Substanz, die pro Tag nur wenige Rappen kostet, tatsächlich eine universelle Krebstherapie bieten?

Otto Warburg (1882-1970) würde diese Frage wahrscheinlich mit einem erfreuten «Ja» beantworten. Der 1931 mit dem Nobelpreis geehrte Biochemiker hatte schon in den 1920er Jahren die Beobachtung gemacht, dass Krebszellen einen ganz eigenen Stoffwechsel haben: Während gesunde Zellen den ihnen zur Verfügung stehenden Zucker unter Verbrauch von Sauerstoff bei der sogenannten Zellatmung vollständig zu Kohlendioxid verbrennen, gewinnen Tumorzellen Energie, indem sie den Zucker zu Milchsäure vergären. Dies ist selbst dann der Fall, wenn genügend Sauerstoff zur Verfügung steht. Diese Eigenschaft - nach ihrem Entdecker Warburg-Effekt getauft - ist seit langem wissenschaftlich anerkannt. Es wurde sogar wiederholt gezeigt, dass ein Krebs sich umso aggressiver ausbreitet, je stärker ausgeprägt der Warburg-Effekt ist. Der Stoffwechsel von Tumorzellen ähnelt also dem von Patienten mit Laktat-Azidose. Es war diese Parallele, die Michelakis und seine Kollegen auf den Gedanken brachte zu testen, ob man mit DCA möglicherweise auch bei Krebszellen positive Effekte erzielen könne.

Bisher gingen die meisten Experten davon aus, dass das Umschalten der Krebszellen auf Gärung auf einem irreversiblen Defekt der Mitochondrien beruht - nur hier findet die Zellatmung statt, die Gärung dagegen läuft im Zellplasma ab. Deshalb war es für viele höchst überraschend, dass DCA tatsächlich den erhofften Effekt hatte: Der Transport von Zuckerabbauprodukten in die Mitochondrien wurde wieder in Gang gesetzt, und die Zellatmung setzte wieder ein.

Für die Krebszellen hatte das tödliche Konsequenzen, denn die Mitochondrien spielen nicht nur bei der Energiegewinnung eine zentrale Rolle, sondern auch beim programmierten Zelltod: Wenn die Mitochondrien selbst nicht mehr richtig funktionieren oder anderswo in der Zelle etwas «schiefläuft» - etwa das Wachstum nicht mehr unter Kontrolle ist -, setzen die Organellen bei gesunden Zellen Signale frei, die schliesslich zu deren Tod führen. Die inaktiven Mitochondrien in Krebszellen dagegen können diese Funktion nicht mehr erfüllen. Durch DCA wird aber offenbar auch diese wieder reaktiviert.

Krebsentstehung als evolutiver Prozess

Ist DCA also das lange gesuchte Wundermittel gegen Krebs? Der Krebsexperte Wilhelm Krek, Direktor des Instituts für Zellbiologie an der ETH Zürich, ist skeptisch. Allerdings hätten DCA und andere Mittel, die in den Stoffwechsel von Tumoren eingriffen, durchaus grosses Potenzial, meint der Forscher. Gerade der veränderte Stoffwechsel erweist sich nämlich mehr und mehr als universelles Merkmal von Krebs. Um dies zu begründen, greifen Krek und andere Tumorforscher zur Evolutionstheorie: Sie gehen davon aus, dass es für die Tumorzellen mit einem Überlebens- oder Wachstumsvorteil verbunden sein muss, die Atmung zu drosseln und stattdessen auf Gärung zu setzen.

Ein solcher Vorteil liegt auf der Hand: die Hemmung des Selbstmordprogramms. Zudem ist es sicher vorteilhaft, mit Sauerstoffmangel fertig zu werden. Schon in frühesten Vorstadien von Krebs wird die Luft nämlich dünn für die angehenden Tumorzellen. Messungen zeigen, dass selbst in kleinen Zellklumpen Zellen schon in geringer Entfernung von Gefässen nur noch wenig Sauerstoff bekommen. Zellen in der Mitte eines Tumors können aufgrund mangelnder Sauerstoffversorgung sogar absterben - obwohl Tumore das Wachstum von Blutgefässen anregen, um ihre Nährstoffversorgung sicherzustellen.

Ein weiterer Grund kommt für viele Biologen und Biochemiker überraschend: Krebszellen gewinnen mit der Gärung wegen ihres aussergewöhnlich hohen Zuckerumsatzes sogar mehr Energie, als dies mit der üblichen und in der Regel um ein Vielfaches effizienteren Atmung der Fall ist. Ausserdem wird der Zucker nicht mehr vollständig zu Kohlendioxid veratmet, weshalb bestimmte Zuckerabbauprodukte als zusätzliches Baumaterial für Proteine und Fette zur Verfügung stehen, was wiederum dem verstärkten Zellwachstum entgegenkommt. Und schliesslich verschafft selbst das Endprodukt Milchsäure den Tumorzellen einen Vorteil: Zum einen treibt die Säure die umliegenden gesunden Zellen in den programmierten Zelltod, zum anderen löst sie das Gerüst auf, das die Zellen im Gewebe umgibt, und lässt die Krebszellen so besser wuchern, auswandern und metastasieren.

Wie zentral dieser veränderte Metabolismus für die Eigenschaften von Krebszellen ist, haben Matthias Ristow aus Jena und seine Kollegen in den letzten Jahren gezeigt. Mit gentechnischen Methoden haben sie die Atmung von Krebszellen verstärkt und dadurch deren Wachstum hemmen können.[2] Umgekehrt führte eine gezielte Beeinträchtigung der Zellatmung bei Versuchstieren zu vermehrter Krebsbildung.[3] Krek ist denn auch überzeugt, dass der Stoffwechsel der Tumorzellen in naher Zukunft das zentrale Ziel der Medikamentenentwicklung sein wird. Die «Cancer Cell»-Arbeit der kanadischen Forscher sei deshalb wegweisend, so der Experte.

Nicht mehr patentierbar

Aber auch andere Substanzen scheinen in dieser Hinsicht vielversprechend. So hat Uwe Wenzel aus Giessen bei Zellen aus Darmtumoren mit Liponsäure ganz ähnliche Effekte erzielt wie Michelakis und seine Kollegen mit DCA.[4] Das Medikament wird bei Diabetikern gegen Neuropathien eingesetzt, die vermutlich durch eine verminderte Funktionsfähigkeit der Mitochondrien in den Nervenzellen verursacht werden. Ein Problem allerdings könnte sich sowohl bei DCA als auch bei der Liponsäure stellen: Wer soll die notwendigen klinischen Studien bezahlen, die mehrere Millionen Franken kosten? Schliesslich sind beide Substanzen bereits auf dem Markt und damit nicht mehr patentierbar. Die Universität von Alberta hat allerdings einen Patentantrag für die neuartige Anwendung von DCA gestellt; gleichzeitig wirbt sie auf ihrer Website um Spenden.

Gerd Knoll

[1] Cancer Cell 11, 37-51 (2007); [2] Journal of Biological Chemistry 281, 977-981 (2006); [3] Human Molecular Genetics 14, 3857-3864 (2005); [4] Apoptosis 10, 359-368 (2005).