

BÖSARTIGE ENTZÜNDUNGEN



Eigentlich sollte das Immunsystem krebsartiges Gewebe eliminieren. Nach jüngsten Erkenntnissen schaffen es Tumorzellen aber, Teile der Körperabwehr für sich einzuspannen. Erst dadurch können sie ungehemmt wuchern.

Von Gary Stix

In Kürze

- ▶ Lange stand die Frage, wie **genetische Veränderungen** Zellen unkontrolliert wuchern lassen, im Mittelpunkt der Krebsforschung.
- ▶ In den letzten zehn Jahren setzte sich jedoch die Erkenntnis durch, dass sich Tumoren bei ihrem Wachstum auch Entzündungsreaktionen zu Nutze machen, die normalerweise der **Wundheilung** dienen.
- ▶ Die **traditionelle Chemotherapie** sollte deshalb durch eine neue Generation von Entzündungshemmern ergänzt werden, die Tumoren oder Krebsvorstufen an der Schwelle zur Bösartigkeit stoppen.

Vor mehr als 500 Millionen Jahren entwickelten die ersten vielzelligen Lebewesen ein Arsenal von Enzymen und anderen Proteinen, die speziell zur Verteidigung gegen Eindringlinge dienten. Dieses urtümliche Immunsystem unternahm einen heftigen, wohlkoordinierten Angriff auf alle Mikroorganismen oder Giftstoffe, die das Außenskelett eines Tiers aus dem Kambrium überwunden hatten: Seine Bestandteile stanzen Löcher in Zellwände, schieden chemische Gifte aus oder schluckten und verdauten den Feind einfach mit Haut und Haar. Waren die Eindringlinge besiegt, wurden die beschädigten Zellen des Organismus vom Immunsystem repariert oder – wenn sie zu stark in Mitleidenschaft gezogen waren – endgültig abgetötet.

Diese Entzündungsreaktion funktionierte so gut, dass sie in großen Teilen mehr als eine halbe Jahrmilliarde Evolution überdauerte. Woher wir das wissen? Untersuchungen ergaben, dass wir viele Immungene mit den einfachen Tauflieden gemeinsam haben, obwohl sich der Stammbaum von Wirbeltieren und Wirbellosen schon vor über 500 Millionen Jahren trennte.

Allerdings interessierten sich die Mediziner lange Zeit kaum für dieses recht grobschlächtige angeborene Immunsystem: Es galt als Truppe chemischer Haudegen, die sich blindlings auf alles stürzen, was durch irgendeine Öffnung ins Innere eines Lebewesens eingedrungen ist. Mehr Aufmerksamkeit verdiente in den Augen der Forscher das höher entwickelte adaptive Immunsystem, das mit Anti-

körpern und anderen Waffen gezielt einen Eindringling erkennt und unschädlich macht.

Doch vor etwa fünfzehn Jahren hat sich die Situation gewandelt. Seither ist die angeborene Immunität immer stärker ins Blickfeld der Forscher gerückt. Dahinter steckt die Erkenntnis, dass ihr grundlegendes Merkmal, die Entzündung, zu praktisch allen chronischen Erkrankungen beiträgt. Deren Liste umfasst nicht nur offensichtliche Kandidaten wie die rheumatoide Arthritis oder den Morbus Crohn (eine Darmentzündung), sondern auch Leiden wie Diabetes oder Depressionen sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, welche die häufigste Todesursache überhaupt sind (Randspalte S. 53).

Seit etwa fünf Jahren schließlich kristallisiert sich zudem eine Verbindung zum zweitwichtigsten Killer heraus: dem Krebs. »Der Zusammenhang zwischen Entzündungen und Krebs steht mittlerweile im Rampenlicht der Forschung«, sagt Robert A. Weinberg. Der bekannte Onkologe vom Whitehead Institute for Biomedical Research des Massachusetts Institute of Technology in Cambridge trägt dieser Verschiebung der Schwerpunkte auch in der Neuauflage seines angesehenen Lehrbuchs »The Biology of Cancer« (Garland Science, 2006) Rechnung.

Der Wandel spiegelt die Erkenntnis wider, dass der Entzündungszustand des Immunsystems ein entscheidender Faktor im mittleren Stadium der Tumorbildung ist. Krebs beginnt mit einer Reihe genetischer Veränderungen, welche die betroffenen Zellen dazu bringen, sich übermäßig zu vermehren und in das umgebende Gewebe einzuwandern. Damit ist der Keim zur Bösartigkeit gelegt. Irgendwann können sich Tumorzellen von der Primärge-

schwulst lösen, sich an weit entfernten Stellen ansiedeln und dort neue Gewebewucherungen (Metastasen) hervorbringen.

So viel weiß man schon seit Langem. Nun aber sind weitere Einsichten hinzugekommen. Demnach werden beim Übergang von der prämaligen Gewebskrankung zum voll entwickelten, invasiven Tumor Zellen, die normalerweise die Heilung von Schnitt- und Kratzwunden fördern, ins Umfeld der entstehenden Geschwulst umgeleitet und dort zweckentfremdet. Sie verwandeln sich dabei in Komplizen, die der Krebsentstehung Vorschub leisten. Man kann es auch so ausdrücken: Der genetische Schaden ist das Streichholz, das den Brand entfacht, und die Entzündung das Benzin, das ihn nährt.

In den neueren Lehrbüchern erscheint ein Tumor nicht mehr nur als Klumpen entarteter Zellen; er umfasst auch ein Versorgungssystem, das heißt ein Mikroumfeld, das aus Immunzellen der unterschiedlichsten Typen, hin und her laufenden chemischen Signalen sowie einem Geflecht von Blutgefäßen besteht. Der Tumor erlangt so den Status eines außerplanmäßigen Organs, das aber keine sinnvolle Aufgabe hat, wie Blut zu pumpen oder den Körper zu entgiften, sondern ausschließlich seine eigenen Zwecke verfolgt.

Mehrfache Verteidigungslinien

Bei dieser Sichtweise ist es vielleicht gar nicht nötig, den Krebs völlig auszumerzen. Mit einer entzündungshemmenden Therapie ließe sich womöglich der Schritt zur voll entwickelten Tumorzelle verhindern. Zumindest aber könnte man wohl erreichen, dass ein Tumor keine Tochtergeschwulste an weit entfernten Stellen im Körper bildet. Die Kranken würden dann zwar nicht völlig gesund, blieben aber am Leben, ähnlich wie HIV-Infizierte heute mit neuen Medikamenten den Tod hinauszögern können. »Meiner Meinung nach steht die Heilung nicht unbedingt im Vordergrund. Vielleicht ist sie gar nicht notwendig«, sagt Lisa M. Coussens, Krebsforscherin an der Universität von Kalifornien in San Francisco. »Wenn man die Krankheit in den Griff bekommt und eine natürliche Lebensdauer erreicht, ist das ein enormer Gewinn.«

Um den Zusammenhang zwischen Entzündung und Krebs zu verstehen, muss man wissen, wie der Organismus auf Eindringlinge reagiert und wie der normale Heilungsprozess in



Die Tumorentstehung wird bei manchen Krebsformen von einer »glimmenden« Entzündung begünstigt: Der Tumor lockt Immunzellen an, sodass sie in seine Umgebung und in die bösartige Zellmasse selbst einwandern.

JEFF JOHNSON, HYBRID MEDICAL ANIMATION

DIE AKTEURE

Die Zellen des angeborenen Immunsystems bilden eine erste Abwehrfront gegen Krankheitserreger. In einer zweiten Welle greifen die Komponenten des adaptiven Immunsystems die Eindringlinge dann gezielter an.

■ ANGEBORENES IMMUNSYSTEM

Makrophagen: Sie umschließen eingedrungene Krankheitserreger und verdauen sie. Ihre Vorläufer, die Monozyten, kreisen im Blut und verwandeln sich beim Eintreffen an der Infektionsstelle in Makrophagen.

Mastzellen: Sie setzen Histamine und andere entzündungsfördernde Substanzen frei.

Granulozyten: Die drei Zelltypen dieser Gruppe – Neutrophile, Eosinophile und Basophile – schütten teils Giftstoffe oder entzündungsfördernde Substanzen aus, können aber auch wie Makrophagen als Fresszellen wirken.

Dendritische Zellen: Sie präsentieren den Mitgliedern des adaptiven Systems Antigene (Proteinbruchstücke von Krankheitserregern oder auch Krebszellen) und regen diese so zur Vermehrung und zum gezielten Angriff gegen Träger der betreffenden Antigene an.

Natürliche Killerzellen: Sie zerstören von Krankheitserregern befallene, aber auch entartete körpereigene Zellen.

■ ADAPTIVES IMMUNSYSTEM

B-Zellen: Sie werden durch körperfremde Substanzen (Antigene) dazu angeregt, sich zu teilen und Antikörper zu produzieren. Diese heften sich an Eindringlinge und markieren sie so als Angriffsziele für Killerzellen.

T-Zellen: Killer-T-Lymphozyten zerstören Zellen, die ein von ihnen erkanntes Antigen tragen. Helfer- und regulatorische T-Lymphozyten koordinieren dagegen die Immunreaktion.

eine Begünstigung von Krebs umschlägt, wenn die Entzündung zu lange bestehen bleibt. Treten wir zum Beispiel in einen Nagel, werden die Bakterien, die in die Fußsohle eindringen, von einer Armee aus Proteinen und weißen Blutzellen in Empfang genommen. Dabei durchlöchern etwa zwanzig Proteine des Komplementsystems (die so heißen, weil sie andere Komponenten der Immunabwehr komplementieren, also ergänzen) die Eindringlinge, sodass sie auslaufen oder platzen. Danach machen sich die Phagozyten – wörtlich »Fresszellen« – ans Werk und beseitigen die Schweinerei. Tischmanieren haben diese pacmanartigen Makrophagen und Neutrophilen nicht: Sie umschließen und verschlingen ganz einfach die ungebetenen Gäste oder was von ihnen übrig ist.

Zur ersten Verteidigungslinie des Körpers gehören außerdem natürliche Killerzellen, Mastzellen und Eosinophile. Ihre Aufgabe besteht dabei nicht nur im Niedermetzeln der Eindringlinge, sondern auch in der Reparatur des Schadens. Entsprechend wandern Blutplättchen, die an der Blutgerinnung mitwirken, aus einer tieferen, durchbluteten Hautschicht zu der Läsion in der Oberhaut (Epidermis). Zugleich flicken Enzyme die extrazelluläre Matrix: den »Mörtel« aus Proteinen, in dem die Zellen eingebettet sind. Schorf bildet sich, die Haut wächst wieder zusammen, und die Entzündung klingt ab.

Manchmal bleibt sie jedoch bestehen. Und das ist problematisch; denn jedes Gewebe, das dauerhaft entzündet ist, weil sich die Mikroben oder Schadstoffe hartnäckig darin halten oder ein genetischer Defekt vorliegt, begünstigt Erkrankungen vom Herzinfarkt bis zum Krebs.

Fuchs im Hühnerstall

Neben dieser ersten Verteidigungslinie verfügen Wirbeltiere über weitere Waffen. Das adaptive Immunsystem ermittelt die molekulare Charakteristika der Eindringlinge und nutzt sie als Zielscheiben für seine Angriffe. Zu ihm gehören die B-Zellen – sie produzieren die Antikörper, die Krankheitserreger unschädlich machen oder für die Zerstörung markieren. Hinzu kommen die T-Zellen, die infizierte Zellen in den Selbstmord treiben. Außerdem scheiden sie Substanzen wie Interferon aus, die als Zytokine die Aktivität anderer Komponenten des Immunsystems steuern.

In den letzten Jahren ist eine Fülle von Indizien dafür zusammengelassen, dass chronische Entzündungen eine wichtige Rolle spielen können, wenn sich bestimmte Krebsformen von einer noch harmlosen prämaligen Stufe zum bösartigen Killer entwickeln. Verdachtsmomente waren schon sehr viel früher aufgetaucht. So hatte der berühmte deutsche

Pathologe Rudolf Virchow 1863 bereits in bösartigem Gewebe ein »lymphoretikuläres Infiltrat« aus weißen Blutzellen nachgewiesen. Alberto Mantovani vom Istituto Clinico Humanitas der Universität Mailand wiederum stellte 1978 fest, dass sich Zellen des angeborenen Immunsystems rund um manche Krebsherde anreichern. Und 1986 bezeichnete Harold F. Dvorak von der Harvard Medical School Tumoren als »Wunden, die nicht heilen«. Doch der Schwerpunkt des Interesses lag damals woanders. Noch vor zehn Jahren hingen viele Biologen der Vorstellung an, Aufgabe des Immunsystems sei nicht nur die Beseitigung von Krankheitserregern, sondern auch das Aufspüren und Eliminieren von entarteten Krebs-Vorläuferzellen. Erst der genauere Blick auf die Mikroumgebung der Tumoren weckte schließlich Zweifel an diesem einfachen Bild.

Ende der 1990er Jahre beschäftigte sich Frances Balkwill vom Krebsinstitut der Queen Mary's School of Medicine and Dentistry in London mit dem Tumornekrosefaktor (TNF), einer Substanz aus der Gruppe der Zytokine, die als Boten im Immunsystem fungieren. Der Name bezieht sich auf die Fähigkeit dieses Stoffs, Krebszellen abzutöten, wenn er in hoher Konzentration direkt in einen Tumor gespritzt wird. Befindet er sich jedoch dauerhaft in geringer Menge in einer Geschwulst, hat er eine völlig andere Wirkung.

Als Balkwills Team das Gen für TNF bei Mäusen abschaltete, sodass die Tiere den Faktor nicht mehr produzierten, bekamen die Tiere überraschenderweise keine Tumoren mehr. »Das machte uns ungewollt zum Fuchs im Hühnerstall«, berichtet die Forscherin. »All die Leute, die TNF zu einem Medikament gegen Krebs entwickeln wollten, waren entsetzt. Sie hatten gedacht, man könne das Zytokin zur Tumorthherapie einsetzen, und nun stellte sich heraus, dass es in Wirklichkeit ein körpereigener Stoff ist, der die Krankheit begünstigt.«

Verbesserte Methoden zum Erzeugen von »Knock-out-Mäusen« mit gezielt ausgeschalteten einzelnen Genen erlaubten, die Verbindung zwischen Entzündung und Krebs immer genauer zu ergründen. So schufen Coussens und ihre Kollegen Douglas Hanahan und Zena Werb Tiere, bei denen Tumorgene gentechnisch aktiviert waren. Die Nager entwickelten deshalb, wie die Forscher 1999 berichteten, Vorstufen von Krebs. Doch bildete sich daraus kein bösartiger Tumor, weil in den Mäusen das Gen für die Mastzellen (ein Bestandteil des angeborenen Immunsystems) ausgeschaltet war. Desgleichen beschrieben Jeffrey Pollard und seine Mitarbeiter am Albert Einstein College of Medicine im Jahr 2001 gentechnisch veränderte Mäuse, die anfällig für Brustkrebs waren;

bösartige Geschwulste wuchsen aber nur in Gegenwart von Makrophagen.

Die neuen Erkenntnisse werfen die bisherige Lehrmeinung nicht vollständig über den Haufen. Sie zeigen jedoch, welch ein zweiseitiges Schwert das Immunsystem ist. Sein Netzwerk aus Molekülen und Zellen, dessen Komplexität nur vom Gehirn übertroffen wird, steckt voller Widersprüche: Teils begünstigt es den Krebs, teils wirkt es ihm aber auch entgegen. Tatsächlich schützen manche Zellen des angeborenen Immunsystems, wie die natürlichen Killerzellen, vor dem Tumorzellwachstum. Andere fördern bösartige Wucherungen nur dann, wenn das Mikroumfeld in

einen entzündlichen Zustand versetzt ist; ansonsten merzen sie die entarteten Zellen aus. Außerdem lassen Entzündungen zwar in vielen, aber nicht in allen Organen Tumoren entstehen – und ihre Rolle bei Blutkrebs ist noch ziemlich unklar.

Makrophagen werden zu Verrätern

Eine zwielfichtige Rolle scheinen insbesondere die Makrophagen zu spielen. Einerseits können sie Krebszellen abtöten oder an die T-Lymphozyten des adaptiven Immunsystems ein Alarmsignal schicken, dass etwas nicht stimmt. Andererseits haben Pollard und andere Wissenschaftler im Detail aufgedeckt, wie

GEMEINSAME URSACHE

Chronische Entzündungen spielen bei vielen Erkrankungen eine Rolle, nicht nur bei Krebs.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Makrophagen nehmen das »schlechte« Cholesterin auf. Wenn sie sich dabei überfressen, bleiben sie unbeweglich an der Wand der Blutgefäße liegen. Aus solchen Ablagerungen entstehen Plaques, die zur Verengung von Arterien führen. Bleibt dort ein Blutgerinnsel stecken, ist die Blutzufuhr blockiert. Ein Herzinfarkt oder Schlaganfall kann die Folge sein.

Zuckerkrankheit

Unter der hohen Stoffwechselbelastung bei Fettsucht produzieren sowohl Zellen des angeborenen Immunsystems als auch Fettzellen (Adipozyten) so genannte Zytokine, die als Botenstoffe fungieren. Sie stören die normale Insulinfunktion und können so zu Diabetes führen.

Alzheimer-Krankheit

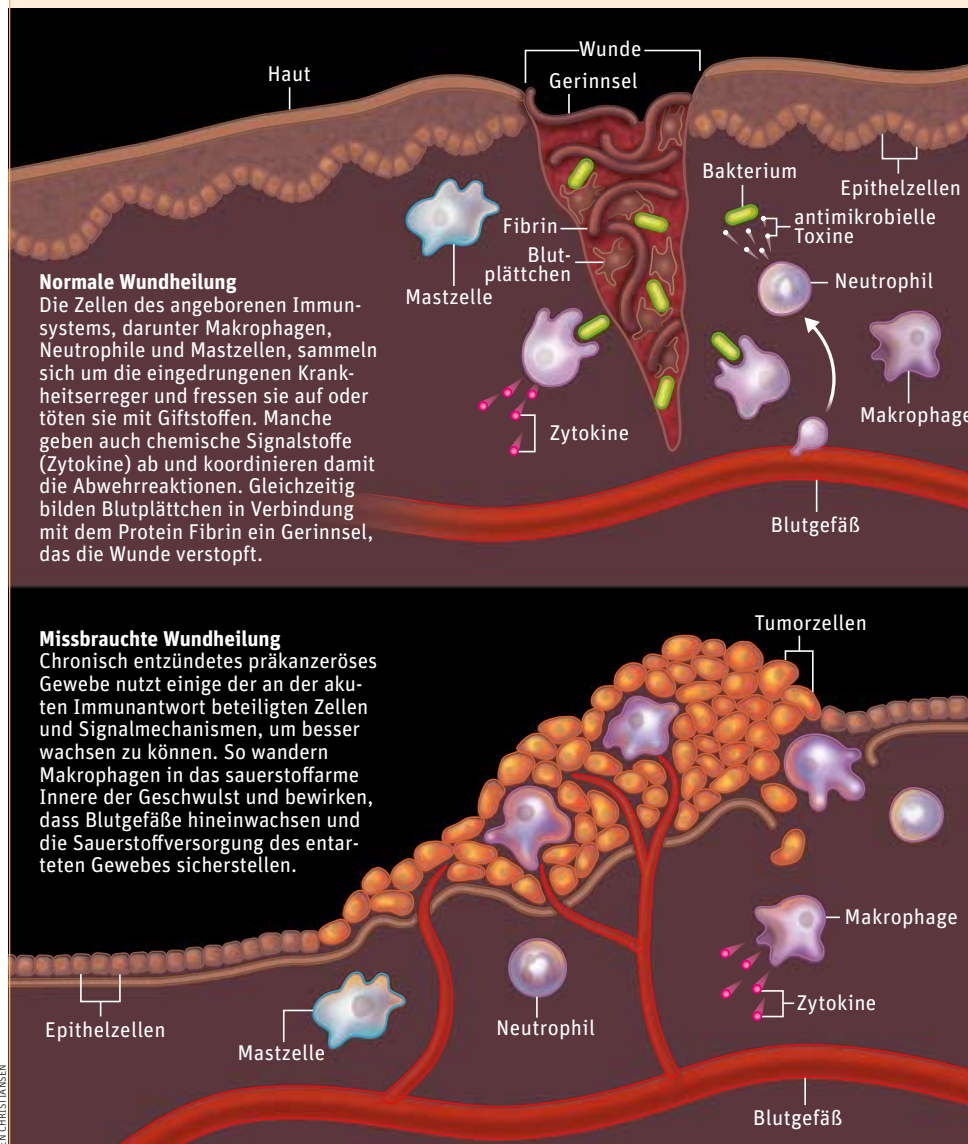
Mikrogliazellen, das Gegenstück der Makrophagen im Nervensystem, erzeugen bei der Interaktion mit Beta-Amyloid-Proteinen in den für die Alzheimer-Krankheit typischen Plaques Zytokine und zellschädigende freie Radikale. Die resultierende Entzündung kann die Neuronen zum Absterben bringen.

Depressionen und Schizophrenie

Bei depressiven Menschen fanden sich hohe Konzentrationen von Entzündungsfaktoren – Interleukin 6 und C-reaktives Protein – im Blut. Es gibt auch Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Interleukin-2-Spiegel und Schizophrenie.

WIE KREBS DIE WUNDHEILUNG MISSBRAUCHT

Das angeborene Immunsystem reagiert auf eine Verletzung mit einer Reihe von Gegenmaßnahmen. Krebsforscher haben jüngst erkannt, wie chronisch entzündetes präkanzeröses Gewebe einige dieser Wundheilungsprozesse ausnutzt, um besser wuchern zu können.



BYN CHRISTIANSEN

DIE ENTSTEHUNG VON KREBS

Bösartiges Gewebe entwickelt sich schrittweise über einen Zeitraum von Jahren oder sogar Jahrzehnten.

Initiation: Am Anfang stehen genetische Veränderungen, die auf ererbten Mutationen beruhen oder durch Kontakt mit Chemikalien oder Strahlung zu Stande kommen.

Promotion: Die Zellen des präkanzerösen Gewebes vermehren sich, oft unterstützt von einem Entzündungsreiz. Ihr Erscheinungsbild wird zunehmend abnormal.

Progression: Tumorzellen wandern in das umgebende Gewebe ein und verbreiten sich in Blut und Lymphknoten. Bösartig geworden, bilden sie an weit entfernten Stellen Metastasen.

Makrophagen von Krebszellen für deren Zwecke »umerzogen« werden: Sie verwandeln sich in Fabriken für Zytokine und Wachstumsfaktoren, die das Wuchern von Tumoren fördern und koordinieren.

Wenn eine Geschwulst sich vergrößert, drohen irgendwann die Zellen in ihrem Innern an Sauerstoffmangel einzugehen. Sie senden deshalb Notsignale aus. Das lockt Immunzellen an, die beim Erreichen des Tumors zu Makrophagen werden. Dort setzen Sauerstoffmangel und Botschaften der Krebszellen einen Prozess in Gang, der die frisch eingetroffenen Immunpolizisten zu Tumor-Handlangern macht. Forscher bezeichnen solche Verräter, die sich innerhalb der Geschwulst und in ihrer Umgebung aufhalten, als tumorassoziierte Makrophagen.

Inzwischen ließ sich der Zusammenhang zwischen Entzündung und Krebs sogar bis hin zu einzelnen Signalmolekülen zurückverfolgen. Eines davon ist NF-κB (*nuclear factor-kappa B*). Es handelt sich um einen Komplex aus Proteinen, der als eine Art Hauptschalter etliche Gene von Entzündungsfaktoren aktivieren sowie den Zelltod steuern kann. Die biologischen Prozesse, an denen er beteiligt

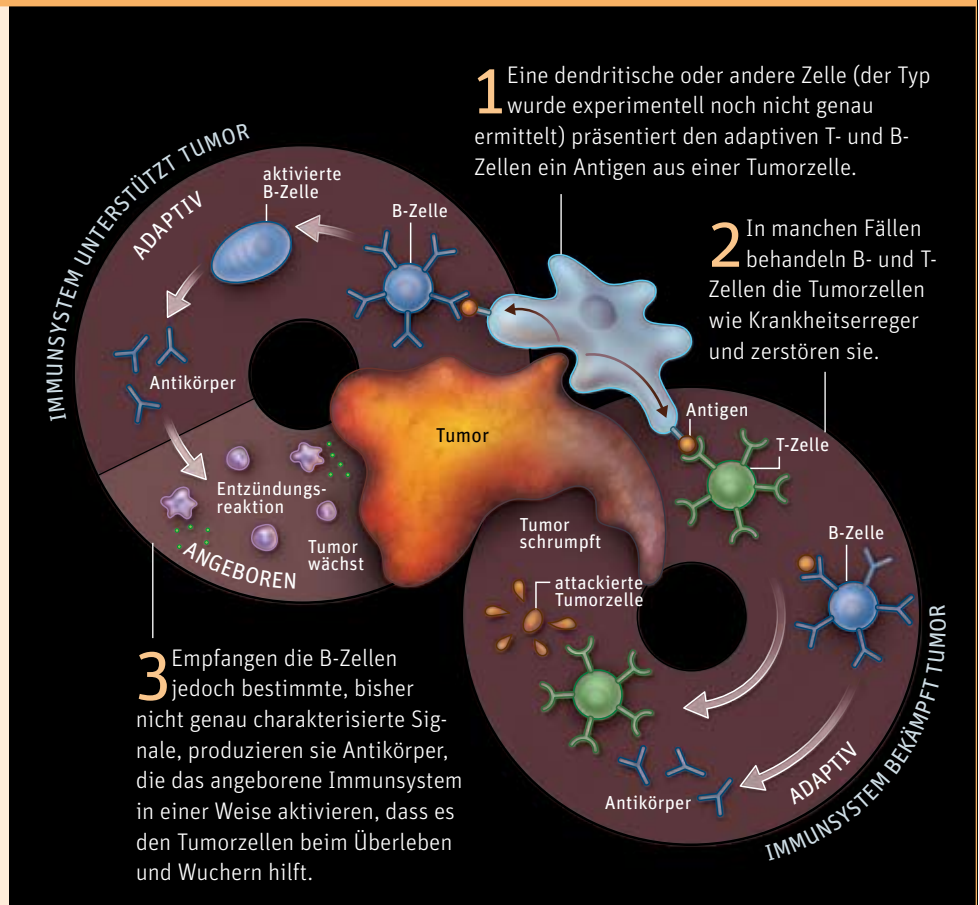
ist, wurden von berühmten Wissenschaftlern wie den Nobelpreisträgern David Baltimore und Philip Sharp aufgeklärt. Diese beantragten für alle darauf beruhenden Methoden zur Medikamentenentwicklung übriges Patentschutz. Darüber ist ein Rechtsstreit entbrannt, bei dem es um viele Millionen Dollar geht.

Im Jahr 2004 berichteten Yinon Ben-Neriah und seine Kollegen an der Hebräischen Universität in Jerusalem über Versuche mit Mäusen, die gentechnisch so verändert waren, dass sie chronische Hepatitis bekamen. Normalerweise entwickelt sich daraus mit der Zeit Leberkrebs. Bei diesen Tieren blieb es jedoch bei der Vorstufe dazu, wenn durch eine Genmanipulation die Produktion von NF-κB gedrosselt war. Das Gleiche ließ sich durch Zugabe von Antikörpern erreichen, die sich an das entzündungsfördernde Signalmolekül TNF hefteten und es so am Andocken an seinen Rezeptor auf den prä malignen Leberzellen hinderten. Dadurch konnte der Botenstoff die Kaskade molekularer Vorgänge, die sonst den NF-κB-Hauptschalter umlegt, nicht mehr auslösen. Ohne aktives NF-κB aber wurde in den präkanzerösen Leberzellen die Apoptose, also der programmierte Zelltod, in Gang gesetzt.

ZWEISCHNEIDIGE KÖRPERABWEHR

Während das angeborene und das adaptive Immunsystem bei der Bekämpfung körperfremder Substanzen optimal zusammenarbeiten, treten bei Krebs paradoxe Effekte auf.

Das angeborene System entfesselt gegen eingedrungene Mikroorganismen eine erste Abwehrschlacht, indem es alle körperfremden Strukturen unterschiedslos angreift. Das adaptive System schaltet sich später ein und nimmt dann gezielt einzelne Erreger aufs Korn. Auch bei Krebserkrankungen attackieren beide Abwehrkomponenten die Tumorzellen. Aber das angeborene Immunsystem lässt sich hinters Licht führen und als Helfer missbrauchen.



Im gleichen Jahr publizierten Michael Karin und seine Kollegen an der Universität von Kalifornien in San Diego ein ganz ähnliches Resultat. In ihren Versuchen mit genmanipulierten Mäusen, die eine chronische Darmentzündung und als Folge davon oft Darmkrebs entwickeln, leitete die Blockade von NF- κ B ebenfalls die Apoptose ein. Außerdem entstanden auch dann keine bösartigen Tumoren, wenn die Forscher in Makrophagen und anderen Immunzellen den zugehörigen Signalweg unterbanden.

All dies belegt, dass Entzündungen die Umwandlung von Krebsvorstufengewebe in richtige Tumoren der verschiedensten Typen begünstigen. Doch damit nicht genug: Es gibt Indizien, wonach sie auch in den Anfangsstadien der Krebsentstehung und bei der Bildung von Metastasen eine Rolle spielen könnten. So lässt eine Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori*, das Magenentzündungen hervorruft, zugleich das Magenkrebsrisiko emporschnellen, und das Hepatitis-C-Virus kann Leberkrebs verursachen. Zudem setzt das Immunsystem beim Kampf gegen Krankheitserreger auch freie Radikale ein, die unter Umständen das Erbgut schädigen. Den-

noch deuten nur wenige Untersuchungen bisher darauf hin, dass Entzündungen allein Mutationen bewirken und so Krebs auslösen.

An der Bildung von Metastasen könnten sie schon eher beteiligt sein. Jüngste Erkenntnisse sprechen jedenfalls dafür. Wie Karins Arbeitsgruppe vor knapp einem Jahr berichtete, liegt es nicht an den genetischen Veränderungen, sondern an Entzündungen, wenn in gentechnisch erzeugten »Prostatakrebs-Mäusen« Metastasen entstehen. Den Untersuchungen dieses Teams zufolge drosselt ein von Entzündungszellen im Umfeld des Primärtumors ausgeschüttetes Zytokin in den Krebszellen die Produktion eines Proteins, das die Metastasierung blockiert. Das erklärt, wie Karin anmerkt, vielleicht auch die rätselhafte Beobachtung, dass das Ausstechen von Gewebe aus einem Tumor – etwa bei einer Prostatabiopsie – die Metastasenbildung zu begünstigen scheint. Schuld wäre die durch den Eingriff verursachte Entzündung.

Ebenfalls vor einem Jahr veröffentlichte Pollards Team analoge Ergebnisse. Ihm war der Nachweis gelungen, dass abgelöste Zellen eines Brusttumors bei Mäusen auf ihrer Wanderung zu den Blutgefäßen, in denen sie mit

Der genetische Schaden ist das Streichholz, das den Brand entfacht, und die Entzündung das Benzin, das ihn nährt



DAS IMMUNSYSTEM ALS HELFER GEGEN KREBS

Lange galt als ausgemacht, dass das Immunsystem Tumorzellen genauso bekämpft wie eingedrungene Krankheitserreger. Es in diesem Kampf zu unterstützen war deshalb das Ziel vieler Ansätze zur Krebstherapie. Die Ergebnisse erfüllten die hochgesteckten Erwartungen jedoch nicht.

Am besten funktionierten noch monoklonale Antikörper: künstlich erzeugte Moleküle, die ein bestimmtes Antigen, beispielsweise ein Proteinfragment auf der Oberfläche von Krebszellen, gezielt angreifen. Sie werden von Mäusen produziert und dann dem Patienten gespritzt – die Antikörperproduktion erfolgt also nicht durch das eigene Immunsystem des Patienten. Deshalb spricht man von »passiver« Immuntherapie.

Zur »aktiven« Immuntherapie dienen dagegen Krebsimpfstoffe. Sie waren das Ziel jahrzehntelanger Forschungsbemühungen. Dem Patienten wird dabei ein Antigen gespritzt – meist zusammen mit einem Hilfsstoff, der die Immunreaktion verstärkt.

Krebsantigene sind schwieriger zu identifizieren als solche von Krankheitskeimen; denn Tumorzellen stammen ja von körpereigenem Gewebe ab. Oft erkennt das adaptive Immunsystem sie deshalb nicht als fremd, und wenn sich doch eine Abwehrreaktion entwickelt, kann der Tumor den Organismus dazu bringen, sie auszuscheiden.

Nachdem Hunderte von Versuchen keinen wirklich überzeugenden Beleg dafür erbracht haben, dass Impfstoffe zur Rückbildung von Tumoren führen, mehren sich die Zweifel an dem Konzept. »Die Verabreichung eines Krebsimpfstoffs regt zwar manchmal die Bildung von T-Zellen dagegen an; diese sind aber nicht wirksam genug, um das Tumorwachstum zu verhindern«,

sagt Steven Rosenberg, Chefchirurg am National Cancer Institute in Bethesda (Maryland). Er beschreitet deshalb einen anderen Weg (Spektrum der Wissenschaft 7/1990, S. 56). Dabei entnimmt er dem Patienten weiße Blutkörperchen und isoliert daraus T-Zellen, die den Tumor erkennen. Diese vermehrt er im Labor und überträgt sie zurück auf den Krebskranken, dessen Immunsystem davor medikamentös unterdrückt wurde. In einem entsprechenden Versuch, dessen Ergebnisse 2005 erschienen sind, bildeten sich bei etwa der Hälfte von 35 Patienten mit schwarzem Hautkrebs (Melanom) die Tochtergeschwulste (Metastasen) mindestens teilweise zurück.

Generell scheinen sich die Aussichten für die Immuntherapie jüngst etwas verbessert zu haben. Auf der Jahrestagung der American Association for Cancer Research im April letzten Jahres gab es frühe positive Berichte über Impfstoffe gegen Brust- und Prostatakrebs sowie Hals- und Kopftumoren. Doch die schlechte Nachricht kam nur einen Monat später. Da vertagte das US-Gesundheitsministerium die Zulassung für das Mittel »Provenge«, das die Firma Dendreon aus Seattle gegen Prostatakrebs entwickelt hat, und verlangte weitere Wirksamkeitsnachweise. Provenge wäre der erste kommerziell erhältliche Krebsimpfstoff in den USA gewesen.

Die Körperabwehr für den Kampf gegen Krebs einzuspannen scheint also immer noch möglich. Aber um dieses Ziel zu erreichen, müssen die Mediziner besser verstehen, wie das zweischneidige Schwert Immunsystem die Krebsentstehung nicht nur verhindert, sondern auch begünstigt.



Die gängige Chemo- und Strahlentherapie zielt einzig darauf ab, Krebszellen abzutöten. Nach den neuen Erkenntnissen aber sollte man zusätzlich die Entzündung dämpfen

dem Blutstrom schließlich an weit entfernte Stellen gelangen, von Makrophagen begleitet werden und von diesen ständig chemische Signale empfangen.

Bei der Klärung des Zusammenhangs zwischen Entzündungen und Krebs stand und steht das angeborene Immunsystem im Vordergrund. Aber lässt sich die adaptive Abwehr – die T-Zellen und die von B-Zellen produzierten Antikörper gegen bestimmte Moleküle von Eindringlingen – wirklich von jeder Schuld freisprechen? Lange galt Krebs als Folge eines Versagens dieser Körperpolizei, der die entarteten Zellen durch die Lappen gehen. Schon seit Jahrzehnten gab es daher immer wieder Bemühungen, T-Lymphozyten scharfzumachen, sodass sie Krebszellen besser erkennen und bekämpfen (Spektrum der Wissenschaft 1/1990, S. 38). Doch die Ergebnisse

waren eher enttäuschend (siehe den Kasten auf S. 55).

Inzwischen zeichnet sich ab, dass intensive Wechselbeziehungen zwischen den Zellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems existieren. Dieser Austausch könnte auch die Entstehung bösartiger Tumoren begünstigen. Das sollten Forscher bedenken, die einen Impfstoff gegen Krebs entwickeln wollen. Wie eine Untersuchung ergab, produzieren Eierstocktumoren ein Signalmolekül, das regulatorische T-Zellen anlockt. Diese Komponenten des adaptiven Immunsystems dämpfen eine überschießende Körperabwehr (Spektrum der Wissenschaft 8/2007, S. 54).

Blockade von Krebs

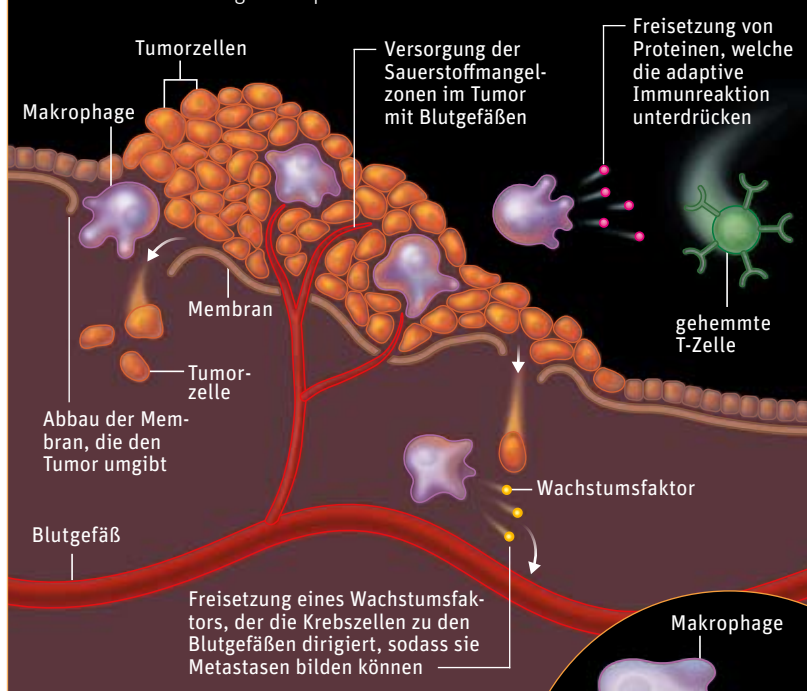
Noch vielsagender ist ein Befund, den Cousins und ihre Kollegen schon 2005 veröffentlichten: Entfernt man die Antigen produzierenden B-Zellen aus Mäusen, die auf Grund gentechnischer Manipulationen stark zu Hautkrebs neigen, bleiben Gewebeveränderungen und Gefäßneubildung (Angiogenese) aus – beides Voraussetzungen für das Fortschreiten der Krebserkrankung. Normalerweise bekämpfen die Antikörper der B-Zellen Krankheitserreger, indem sie im Blut kreisen und Viren oder Bakterien markieren, sodass diese von Zellen des angeborenen Immunsystems abgetötet werden. Auf ein Signal aus dem prä-malignen Krebsgewebe hin veranlassen sie das angeborene Immunsystem jedoch zur Mitwirkung an der Tumorgenese.

Unklar ist freilich, was diesen Vorgang letztlich auslöst. Denkbar wäre, dass eine Krebszelle ein Signal an Komponenten des angeborenen Immunsystems – etwa dendritische Zellen – sendet, die dann die B-Lymphozyten aktivieren. An der Übertragung dieses Signals könnten toll-ähnliche Rezeptoren (TLR) beteiligt sein, die sich als wichtige Zwischenstationen für die Kommunikation innerhalb des Immunsystems erwiesen haben (Spektrum der Wissenschaft 8/2005, S. 68).

Die gängige Chemo- und Strahlentherapie zielt einzig darauf ab, Krebszellen abzutöten. Nach den neuen Erkenntnissen aber sollte man zusätzlich die Entzündung dämpfen. Ohne Makrophagen und andere Zellen des angeborenen Immunsystems bliebe die Wucherung im prä-malignen Stadium stecken. Dann würde Krebs zu einer chronischen, aber nicht tödlichen Krankheit – ähnlich der rheumatischen Arthritis, die ebenfalls einen entzündlichen Vorgang darstellt. »Die wenigsten sterben am Primärtumor«, sagt Ray-

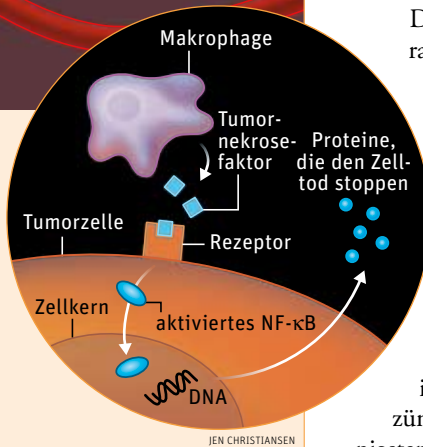
DIE ROLLE DER FRESSZELLEN

Die Makrophagen sind als Entzündungszellen an vielen Schlüsselprozessen der Krebsentstehung beteiligt – von der Sauerstoffversorgung des Tumors bis zu seiner Ausbreitung im Körper.



Ein Hauptschalter

Makrophagen produzieren entzündungsfördernde Substanzen wie den Tumornekrosefaktor, die in der Tumorzelle einen Gen-»Schalter« umlegen können. Dabei handelt es sich um einen Proteinkomplex namens NF-κB (*nuclear factor-kappa B*). In aktivierter Form wandert er in den Zellkern und kurbelt dort die Produktion von Proteinen an, die den Zelltod verhindern, die Entzündung verstärken und die Zellteilung anregen.



mond DuBois, Leiter des Krebszentrums der Universität von Texas und Experte für die Tumorthherapie mit Entzündungshemmern. »Fast immer sind Metastasen die Todesursache.«

Ein Medikament gegen chronische Entzündungen einzunehmen erscheint weniger rabiat als das Abtöten bösartiger (und zwangsläufig auch gesunder) Zellen mit der chemischen Keule. Für sich allein wäre ein solcher Wirkstoff möglicherweise derart harmlos, dass ihn Menschen mit sehr hohem Krebsrisiko sogar jeden Tag zur Vorbeugung einnehmen könnten. Wie epidemiologische und klinische Studien nahelegen, ließe sich selbst mit einfachen nichtsteroidalen Entzündungshemmern wie Aspirin der Entstehung gewisser solider (fester) Tumoren entgegenwirken.

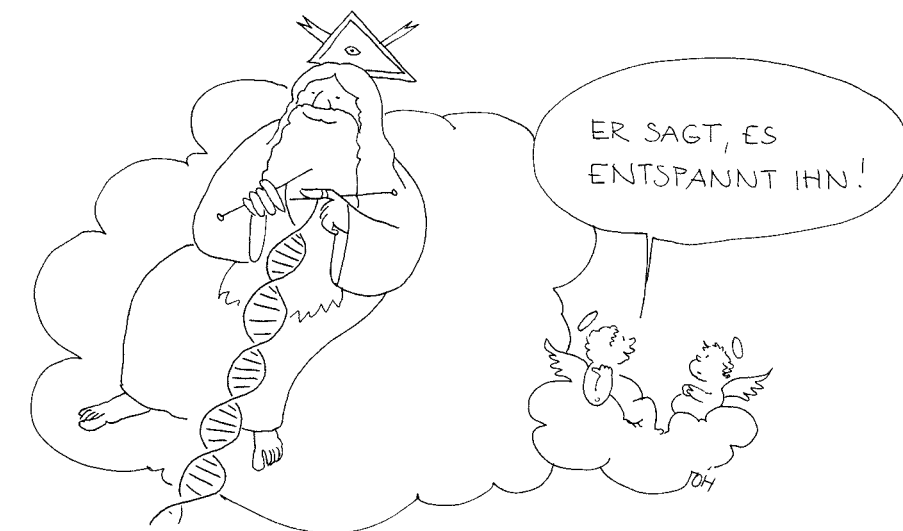
Medikamente gegen allgemein bekannte entzündliche Erkrankungen, die jahrzehntelang mühsam entwickelt wurden, könnten jetzt der Krebstherapie zugutekommen. Denkbar wäre, sie wie in der HIV-Therapie mit anderen Wirkstoffen zu »Cocktails« zusammenzustellen. Das Gemisch enthielte dann auch zelltötende Substanzen und Angiogenesehemmer wie Avastin; dieser Wirkstoff drosselt die Produktion des Wachstumsfaktors VEGF, der die Gefäßneubildung anregt.

Hemmstoffe für TNF, die schon zur Behandlung von Leiden wie der rheumatoiden Arthritis und des Morbus Crohn zugelassen sind, werden derzeit in klinischen Studien an soliden Tumoren und Blutkrebs erprobt. Das Medikament Rituxan – ein monoklonaler Antikörper, der bei rheumatoider Arthritis und B-Zell-Lymphom die B-Zellen zügelt – verhindert möglicherweise auch entzündliche Reaktionen, die der Bildung bösartiger Geschwulste Vorschub leisten. Weitere Kandidaten sind andere Zytokine und verwandte Moleküle wie IL-6, IL-8 und CCL2 sowie NF- κ B.

Einige bekannte Substanzen, darunter nichtsteroidale Entzündungshemmer und ein Inhaltsstoff der Gelbwurz (Kurkuma), entfalten ihre Wirkung zumindest teilweise über die Blockade von NF- κ B. Große Pharmaunternehmen entwickeln selektive Hemmstoffe für diesen molekularen Dreh- und Angelpunkt; viele davon zielen auf Enzyme, welche die Aktivität von NF- κ B regulieren – etwa die I- κ B-Kinase.

Ein chemischer Trojaner

Die Arbeitsgruppe von Claire Lewis an der Universität Sheffield (Großbritannien) beschäftigt sich mit einem besonders ehrgeizigen Therapiekonzept. Es nutzt die natürliche Neigung der Makrophagen, in sauerstoffarmes Gewebe wie das von Tumoren einzuwandern. Die Wissenschaftler sorgen durch gentechnische Manipulationen dafür, dass die Fress-



zellen ein speziell präpariertes Virus als trojanisches Pferd in die hypoxischen inneren Regionen einer Geschwulst tragen, die wegen der fehlenden Durchblutung für herkömmliche Medikamente unzugänglich bleiben. Jeder Makrophage setzt dort tausende Exemplare des Trojaners frei, die nun die Krebszellen infizieren – was bisher allerdings nur in einer Gewebekultur erprobt wurde. Anschließend aktiviert ein Protein in den Tumorzellen ein Virusgen, das für die Synthese eines Zellgifts sorgt. »Der Makrophage wandert in die Geschwulst, fördert dort aber nicht wie üblich die Tumorentwicklung, sondern macht das, was wir wollen«, sagt Lewis.

Praktikable Strategien zur Krebstherapie mit Entzündungshemmern müssen allerdings erst noch entwickelt werden. An Immunzellen herumzudoktern, die der Abwehr von Krankheitserregern dienen, ist nicht ohne Risiko. Auch DuBois hält das für heikel. »Wenn man das Immunsystem künstlich herunterfährt, bekommt man genau wie bei Aids Probleme mit opportunistischen Infektionen.«

Tatsächlich scheinen TNF-Hemmer, wie ihr Einsatz bei anderen entzündlichen Erkrankungen gezeigt hat, die Gefahr von Tuberkulose und weiteren Infektionskrankheiten, ja vielleicht sogar Lymphknotenkrebs zu bergen. Desgleichen kann die Unterbrechung der NF- κ B-Signalkaskade paradoxerweise der Tumorentstehung Vorschub leisten. Die Blockade des Hauptschalters für Entzündungsreaktionen führt manchmal zum Absterben von Zellen, gefolgt von einer abnormen Regeneration des betreffenden Gewebes, die unter Umständen Krebs auslöst.

Dennoch sieht es so aus, als würde schon bald eine neue Generation entzündungshemmender Wirkstoffe das Arsenal der Chemotherapeutika bereichern. Wenn man nicht nur die mutierten Zellen bekämpft, sondern auch das glimmende Feuer rund um den Tumor, könnte Krebs zu einer Krankheit werden, mit der sich leben lässt. ◀



Gary Stix ist Redakteur bei Scientific American.

Paradoxical roles of the immune system during cancer development. Von Karin de Visser et al. in: Nature Reviews Cancer, Bd. 6, Nr. 1, S. 24, Januar 2006

Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. Von Claire E. Lewis und Jeffrey W. Pollard in: Cancer Research, Bd. 66, Nr. 2, S. 605, 15. 1. 2006

Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. Von Frances Balkwill et al. in: Cancer Cell, Bd. 7, Nr. 3, S. 211, März 2005

Weblinks zu diesem Thema finden Sie unter www.spektrum.de/artikel/940417.