

Haaienkraakbeen en kanker: een fabeltje getackeld

Michael van Geer

Veel is erover bericht. Op de televisie en het internet beduidend minder kritisch dan in de peer reviewed bladen. Ondertussen moest de haaienpopulatie het ontgelden en werden de zeeën leeggevist. Lane Labs-USA, de producent van zogenaamde uit haaienkraakbeen geëxtraheerde kankergeneesmiddelen, was de laatste lachende. In juli 2004 zette de Food and Drug Administration (FDA) het slotakkoord in en verbood de verkoop van deze artikelen. Een elegante les in 'hoe bedrijf ik wetenschap?' verscheen recentelijk in het toonaangevende blad *Cancer Research*.

De eerste berichten over de vermeende therapeutische werking van kraakbeen dateren van ruim 30 jaar geleden. Uit koeienkraakbeen werd een remmer van tumorangiogenese (nieuwvaatvorming) geïsoleerd. Enkele jaren later was er meer interesse voor haaienkraakbeen. Vanwege het hogere kraakbeengehalte in de haai zou dit weefsel duizend maal potenter zijn in het remmen van tumorangiogenese. De eerste experimenten leverden drie mogelijke verklaringen op voor het veronderstelde remmingmechanisme van kanker: directe kankerceltoxiciteit, stimulatie van het immuunsysteem en remming van tumorangiogenese. Hoewel alleen voor laatstgenoemde hypothese gegevens voorhanden waren, ontstond een ware hype. Onder het mom van de op de Amerikaanse televisiezender CBS gelanceerde slogan 'haaien krijgen geen kanker, dus remt haaienkraakbeen kanker' werd op grote schaal kraakbeenextract verkocht aan desperate kankerpatiënten. De leveranciers voelden zich gesterkt door Judah Folkman: deze pionier van de tumorangiogenese observeerde remming hiervan door een aan kraakbeen onttrokken eiwit. En passant werd voorbij gegaan aan het feit dat hij voor zijn observaties ruim een ton haaienkraakbeen nodig had om slechts enkele microgrammen werkzaam eiwit te kunnen isoleren. Deze opmerkelijke gang van zaken illustreert dat het bedrijven van pseudo-wetenschap, waarbij verkeerde interpretaties en het overschatten van wetenschappelijke gegevens worden bekrachtigd door kankerpatiënten valse-lijk te informeren, schade kan berokkenen aan mens en dier.

Kanker bij de haai • Om het voorkomen van kanker bij kraakbeenachtige organismen te onderzoeken zijn leden van de klasse Chondrichthyes (kraakbeenvissen; waaronder haaien,

vleten, roggen) de aangewezen onderzoekspopulatie. Zo wordt sinds 1853 al bericht over kwaadaardige en goedaardige tumoren bij toevallig verkregen dieren, afkomstig uit de Atlantische Oceaan en de Stille Zuidzee. Onder de 42 geregistreerde gezwellen bevinden zich fibromen, adenomen en kanker van 'verscheidende organensystemen (nier, huid, lever, schildklier, zenuwstelsel, lymfklier, galwegen, geslachtsorganen, bot). Tevens wordt een kraakbeentumor gerapporteerd. Opmerkelijk genoeg bevinden zich in de verzameling twee haaien met elk twee kankersoorten. Het moge dus duidelijk zijn dat haaien wel degelijk kanker krijgen. De sterke gelijkenis met menselijke tumoren doet vermoeden dat ook bij de haai genetische en omgevingsinvloeden een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van kanker.

De vraag die vervolgens rijst, is hoe vaak kanker onder haaien voorkomt. Het schoorvoetende antwoord van haaienkraakbeenleveranciers is even nietszeggend als simplistisch: 'zelden'. Waar het tot nu toe aan ontbreekt, is systematisch haaienonderzoek. Het stimuleren van het rapporteren van gevonden kraakbeenvizgewellen door vissers of andere bij het waterleven betrokkenen lijkt dan ook een gerechtvaardigde eerste stap om tot nadere bepaling van kankerincidentie onder haaien te komen. Wie meet die weet. Het zou kunnen blijken dat kraakbeenvissen weinig te duchten hebben van kwaadaardige tumoren. Dit betekent niet vanzelfsprekend dat het hoge kraakbeengehalte hiervoor verantwoordelijk is. Het diepe open water vormt de habitat van haaien, waar de hoge verdunningsfactor verantwoordelijk kan zijn voor een lage expositie aan kankerverwekkende stoffen. Daarnaast zou een lage gevoeligheid voor en/of een effectief ongiftigingsmechanisme van kankerverwekkende stoffen kunnen verklaren waarom zich bij haaien

geen of weinig tumorvorming voordoet. In het laboratorium zijn pogingen gedaan om tumoren te laten groeien in haaien. Zonder veel succes. Aangezien het trekken van voorbarige conclusies minder inspanningen vergt dan het opzetten van een degelijk basaal wetenschappelijk model, is behoedzaamheid bij de interpretatie van dit gegeven op zijn plaats. Immers, het laboratorium is geen open zee. Zo is de Engelse tongschar in zijn normale leefomgeving zeer gevoelig voor de vorming van levertumoren. Onafhankelijke onderzoeksgroepen zijn er nochtans nimmer in geslaagd dergelijke tumorgroei te induceren in het laboratorium. Op basis van die gegevens wordt daarom door sommigen gesteld dat het voorkomen van haaienkanker onbekend is. Maar zelfs als zou blijken dat haaien inderdaad weinig ontvankelijk zijn voor kanker, dan blijft het verbeteren van ruime hoeveelheden haaienkraakbeen een povere bezigheid om tot genezing van kanker te komen.

Bestanddelen uit haaienkraakbeen • Het positieve effect van ruw haaienkraakbeenextract voor de mens is tot op heden nooit aangetoond. Naar aanleiding van 4 fase I/II studies berichten artsen over het weinig hoopgevende 'stable disease' in peer reviewed bladen. Het verhaal verdient meer nuance wanneer het bestanddelen uit haaienkraakbeen betreft. Een drietal stoffen (U-995, SCF2, AE-941/Neovastat) is uit haaienkraakbeen geïsoleerd en blijkt, in preklinische muis- en cellen studies, de tumorangiogenese te remmen. Neovastat lijkt het meest veelbelovend, vanwege acceptabele toxiciteit en gesuggereerde verbeterde overleving bij patiënten met longkanker. Momenteel wordt Neovastat, in combinatie met chemo- en radiotherapie, geëvalueerd in een fase III studie. Tevens wordt haaienkraakbeenextract (Benefin) getest in een fase III studie waarin patiënten met darm- en borstkanker zijn geïncludeerd. Beide studies worden gecoördineerd door het Centrum voor Complementaire en Alternatieve Geneeskunde in de Verenigde Staten, waar bij het advies wordt gegeven alleen kraakbeen te consumeren in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

Er bestaat derhalve hoop dat haaienkraakbeen stoffen bevat die kankergroei kunnen remmen. Daartoe is het van belang dat elk van deze stoffen nauwkeurig aan karakterisering wordt onderworpen, teneinde informatie te verschaffen over het werkingsmechanisme, de optimale dosering, en via welke route dit dient te gebeuren, per type kanker. Geschikte moleculen kunnen vervolgens worden geproduceerd met bijvoorbeeld recombinant DNA-technieken, in plaats van onttrekking ervan uit haaienkraakbeen.

Tot slot • Mede gezien bovenstaande argumenten is het verbijsterend te moeten constateren dat de FDA pas in 2004 tot een verbod op de verkoop van haaienkraakbeen is gekomen. Waar ging het fout? Wanneer kregen krankzinnige motieven de overhand? Voor haaienkraakbeen is op grote schaal reclame gemaakt in kranten, op de televisie en via internet. Zonder schaamte en realiteitsbesef werd kankerpatiënten, door voornamelijk 'lekenpers' en belanghebbenden, een florissant beeld voorgeschoteld. Hiervoor bleek het internet het aangewezen medium het doel te bereiken. Webpublicaties ontberen in sterke mate een kritische analyse van de inhoud maar bereiken desondanks een veel groter publiek dan wetenschappelijke bladen. De sterke toename van het gebruik van internet lijkt daarom omgekeerd evenredig met de waarde ervan. Valt daarom patiënten een verkeerde interpretatie van de feiten te verwijten? Nee. Samenvattingen van publicaties zijn voor iedereen toegankelijk op de PubMedwebpagina. Voor het gehele artikel dient een substantieel bedrag te worden betaald aan de desbetreffende uitgeverij. Doorgaans betekent dit dat alleen de fortuinlijke ziekenhuismedewerker, wiens werkgever is geabonneerd op de meest toonaangevende bladen, toegang heeft tot complete artikelen. De opkomst van zogenaamde *open acces journals* is daarom een welkome ontwikkeling in de strijd tegen pseudo-wetenschap. Daarnaast dienen regulerende instanties te beseffen dat er ook voor hen een plaats is weggelegd om de potentieel schadelijke gevolgen van non-journalistiek te beteugelen en wetenschappers en publiek nader tot elkaar te brengen. Met veel succes is het haaienkraakbeenfabeltje verkocht aan schijnbaar onwetende kankerpatiënten. Het machtige reclameapparaat van de kwakzalvers bleek uiteindelijk niet opgewassen tegen gedegen wetenschappelijk onderzoek en helder redeneren. Zo is uiteindelijk het fabeltje getackeld. Of een volgende hype efficiënter kan worden gepareerd valt nog te bezien. ●

Dr. M. A. Van Geer is als medisch bioloog verbonden aan het AMC te Amsterdam

Literatuur

Shark cartilage, cancer and the growing threat of pseudoscience. Ostrander GK, Cheng KC, Wolf JC, Wolfe MJ. Cancer Research. 2004 Dec 1;64(23):8485-91. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/cartilage>