

Stammzellen, Tumore und Tumorstammzellen

Steht die Onkologie vor einem Paradigmenwechsel?

Neuere Untersuchungen unterstützen die Hypothese, dass Tumore aus Zellen mit Stammzeleigenschaften hervorgehen. Bei diesen Stammzell-ähnlichen Zellen handelt es sich um veränderte Gewebestammzellen oder deren frühe Abkömmlinge, sogenannte Vorläuferzellen (Progenitors). Von diesen Stamm- und Vorläuferzellen stammen die reiferen Tumorzellen ab, welche die eigentliche Tumormasse bilden. Die Stammzell-Hypothese hat weitreichende klinische Folgen.

GREGOR FÜRSTENBERGER

Hinweise auf die Existenz von Tumorstammzellen wurden in den letzten Jahren für zahlreiche bösartige menschliche Tumore gefunden.

Die Stammzell-Hypothese bringt revolutionäre Konsequenzen mit sich: Wenn Tumore von einer kleinen Anzahl von Zellen mit Stammzeleigenschaften unterhalten werden, wird die Bekämpfung dieser Zellen zukünftig zur entscheidenden Strategie für die Behandlung und Prävention von Tumorerkrankungen.

Stammzellen – ihre Eigenschaften, ihr Potenzial

Alle Organe im Körper enthalten organspezifische Stammzellen, die das Gewebe kontinuierlich erneuern. Diese sogenannten adulten Stammzellen unterscheiden sich von embryonalen Stammzellen dadurch, dass sie bereits auf die Entwicklung des jeweiligen Endorgans determiniert sind und nicht mehr das volle Differenzierungspotenzial der embryonalen Stammzellen haben. Stammzellen haben spezifische Eigenschaften und werden vom Körper «gut behütet». Sie residieren in einer speziellen Umgebung («Stammzell-Nische») und haben die Fähigkeit zur Selbsterneuerung. Nach einer Zellteilung entwickelt sich *nur eine* Zelle zu einer differenzierten Organzelle weiter, *die andere* Zelle bleibt als Stammzelle für die kontinuierliche Organerneuerung (Regeneration) sowie zur Wundheilung (Reparatur) erhalten. Stammzellen teilen sich relativ selten und sind daher weniger anfällig für Fehler bei der Replikation der Erbsubstanz. Zur Behebung von Replikationsfehlern haben Stammzellen spezielle Reparaturmechanismen. Ferner wird der neu synthetisierte, eher mit Fehlern behaftete DNA-Strang sicherheitshalber meist der sich weiterentwickelnden Zelle mitgege-

ben (asymmetrische Zellteilung). Das Originalerbgut bleibt so in der Stammzelle. Stammzellen sind gegenüber äusseren Einflüssen besonders geschützt. Sie sind mit speziellen Entgiftungsmechanismen ausgerüstet, mit deren Hilfe toxische Substanzen effizient entschärft oder wieder aus der Zelle ausgeschleust werden können. Diese Eigenschaften schützen die Zellen insbesondere vor Chemotherapie (1) und Bestrahlung.

Der Tumor als «Organ im Organ»

Die Stammzell-Hypothese beschreibt den Tumor als ein abnormes Organ, welches durch verschiedene Zelltypen hierarchisch aufgebaut ist. In diesem Modell besteht der Tumor aus wenigen Zellen mit Stammzeleigenschaften und der Fähigkeit zur Selbsterneuerung sowie aus sich stark vermehrenden Vorläuferzellen. Aus diesen Vorläuferzellen entwickeln sich die mehr oder weniger differenzierten Zellen der eigentlichen Tumormasse. Erste Hinweise auf die Existenz solcher Tumorstammzellen zeigten Untersuchungen von Forschern an der Universität Toronto. Den Wissenschaftlern Lapidot, Bonnet und Dick gelang es bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), Zellen mit sehr hohem tumorinduzierendem Potenzial zu isolieren. Diese Zellen wurden aufgrund von bekannten Oberflächeneiweißen, «Cluster of Differentiation» (CD34⁺⁺, CD38), selektiert. Nur zirka 1 von 10 000 Leukämiezellen trug diese Oberflächeneiweiße. Wenn diese Zellen in immunsupprimierte Mäuse übertragen wurden, erkrankten eine Vielzahl der Mäuse an AML, während tausendfach höhere Konzentrationen von Tumorzellen ohne diese Oberflächeneigenschaften keine AML erzeugten (2).

Im Jahr 2003 entdeckte eine weitere Forschergruppe in einem ähnlichen Experiment Tumorstammzellen bei Hirntumoren. Auch diese Zellen wurden aufgrund von spezifischen Oberflächeneiweissen aus den Hirntumoren selektioniert. Die Injektion von nur zirka 100 dieser Zellen genügte, um bei immunsupprimierten Mäusen Hirntumore zu erzeugen, während nach Injektion Zehntausender von Tumorzellen ohne dieses Oberflächeneiweiss keine Hirntumore entstanden. Die erzeugten Tumore liessen sich histologisch nicht vom ursprünglichen Tumor unterscheiden (3, 4).

Im Februar 2007 berichtete ein Forscherteam aus Michigan/USA über die Identifikation von Tumorstammzellen bei Bauchspeicheldrüsenkrebs. Zirka 0,2 bis 0,8% der Tumorzellen wurden als Tumorzellen mit Stammzeleigenschaften identifiziert. Diese hatten im Vergleich zu den übrigen Tumorzellen ein zirka hundertfach höheres tumorinduzierendes Potenzial (5).

Entdeckungen vor allem bei Brusttumoren

Im Brustgewebe ist die Bedeutung normaler adulter Stammzellen bereits recht gut untersucht. Bei Mäusen ist es sogar gelungen, aus einer einzigen Stammzelle eine funktionelle Brustdrüse zu entwickeln (6). Im Jahr 2003 gelang amerikanischen Forschern die Identifikation von Brustkrebszellen mit hohem tumorigenem Potenzial (CD44⁺, CD24^{-low}) (7). Mittels einer Gen-Expressions-Analyse dieser Zellen erstellten sie eine Gensignatur, welche eine starke Assoziation mit der Prognose bei Brustkrebserkrankungen zeigte. Diese Gensignatur war interessanterweise aber auch bei Prostatakarzinom-, Lungenkarzinom- und bei Medulloblastom-Erkrankungen von starker prognostischer Bedeutung (8). Dies könnte darauf hinweisen, dass diese tumorigenen Zellen gemeinsame Charakteristika aufweisen, unabhängig vom Herkunftsorgan. Im März 2007 wurde von amerikanischen Forschern eine Arbeit publiziert, in welcher mit grossem Aufwand aus gesundem Brustgewebe und aus Brusttumoren Zellen mit Stammzeleigenschaften isoliert und charakterisiert wurden (9). Italienischen Forschern ist es kürzlich gelungen, aus Brustkrebstumo-

ren von Ratten Zellen mit Stammzeleigenschaften zu kultivieren (10). Mit diesen Zelllinien wird es möglich sein, die biologischen Eigenschaften von Brustkrebs-Stammzellen weiter zu erforschen. Auch bei Prostatakrebs, Dickdarmkrebs und Lungenkrebs wurden inzwischen Zell-Subpopulationen mit Stammzeleigenschaften und hohem tumorinduzierendem Potenzial isoliert.

Tumorstammzellen und Chemotherapie

Aufgrund der speziellen Eigenschaften der Stammzellen erklärt die Tumorstammzell-Hypothese gut, warum Tumoren nach erfolgreicher Chemotherapie und jahrelanger Remission oft rezidivieren. Die heutigen Therapien beeinflussen meist den Zellzyklus oder die Zellteilung und eliminieren vorwiegend die reiferen, sich schnell vermehrenden Zellen. Die sich weniger häufig teilenden Stammzellen bleiben oft unerreicht. Dies zeigt auch eine interessante Arbeit, welche am diesjährigen Kongress der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) in Chicago präsentiert wurde. Eine Forschergruppe analysierte die Tumorzellen mit Stammzeleigenschaften bei Brustkrebspatientinnen vor und nach einer zwölfwöchigen neoadjuvanten Chemotherapie: Unter der tumorreduzierenden Chemotherapie nahm der Anteil an Tumorzellen mit stammzell-spezifischen Eigenschaften von 4,8% auf 14,8 % zu. Dies wurde als starker Hinweis auf die Existenz von Chemotherapie-resistenten Tumorstammzellen gewertet, welche unter Therapie «aufkonzentriert» wurden (11).

Tumorstammzellen und Metastasierungsprozess

Die Stammzell-Hypothese geht auch davon aus, dass Metastasen vorwiegend durch diese Tumorstammzellen entstehen (12). Oben erwähnte Selektionsexperimente wie auch die natürlichen Eigenschaften von Stammzellen mit ihrer Fähigkeit zur Migration und Invasion unterstützen diese Annahme. Dies würde bedeuten, dass die postulierten Tumorstammzellen auch vermehrt im Blut nachweisbar sein sollten. Am diesjährigen ASCO-Kongress wurde von den Forschern Lin und Hassan diesbezüglich

eine Arbeit präsentiert, welche zeigte, dass ein erhöhter Nachweis von Stammzeleiwissen im Blut bei Patienten mit Kolonkarzinom von prognostischer Bedeutung ist (13).

Revolutionierende Forschungsansätze

Sollte sich die Stammzell-Hypothese weiter etablieren und bestätigen, sind neue Therapiestrategien zur selektiven Elimination dieser Tumorstammzellen gefragt. Die molekularbiologische Charakterisierung dieser Zellen und deren Unterscheidung von normalen Stammzellen wird die Identifikation neuer Therapieansätze ermöglichen (14). Es besteht die berechtigte Hoffnung, dass die Forschung dem Ursprung von Krebserkrankungen ein Stück näher gekommen ist. Inzwischen hat sich die Tumorstammzellforschung zu einem relevanten Forschungsbereich entwickelt. ▲



Dr. med. Gregor Fürstenberger
Dipl. Natw. ETH und
FMH Medizinische Onkologie
Tumorzentrum ZeTuP St.Gallen
und Chur
Masanserstrasse 2
7000 Chur
E-Mail:
gfuerstenberger@gr.zetup.ch

Merksätze

- ▲ Tumore entstehen aus tumorigenen Zellen mit Stammzeleigenschaften; insbesondere haben sie die Fähigkeit zur Selbsterneuerung. Der Begriff der Tumorstammzelle ist ein operationell definierter Begriff.
- ▲ Tumorstammzellen persistieren als kleine Population im Tumor. Aufgrund spezifischer Eigenschaften zeigen sie eine hohe Resistenz gegenüber konventionellen Chemotherapien. Sie sind für Rezidive nach erfolgreicher Behandlung und Metastasierung verantwortlich.
- ▲ Tumorzellen mit Stammzeleigenschaften wurden bei hämatologischen Erkrankungen wie auch in diversen soliden Tumoren nachgewiesen, insbesondere in Hirntumoren, bei Brustkrebs, beim Kolon-, Lungen-, Prostata- und Pankreaskarzinom.

Quellen:

1. Dean M, Fojo T, Bates S: Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5(4): 275–284. (Review).
 2. Bonnet D, Dick JE.: Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3(7): 730–737.
 3. Singh SK, Clarke ID, et al.: Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 63(18): 5821–5828.
 4. Singh SK, Hawkins C, et al.: Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432(7015): 396–401.
 5. Li C, Heidt DG, et al.: Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; 67(3): 1030–1037.
 6. Shackleton M, Vaillant F, Simpson KJ, et al.: Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature* 2006; 439(7072): 84–88.
 7. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al.: Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(7): 3983–3988. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(11): 6890.
 8. Liu R, Wang X, Chen GY, et al.: The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med* 2007; 18; 356(3): 217–226.
 9. Shipitsin M, Campbell LL, Argani P, et al.: Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell* 2007; 11(3): 259–273.
 10. Zucchi I, Sanzone S, Astigiano S, et al.: The properties of a mammary gland cancer stem cell. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(25): 10476–10481.
 11. Chang JC, Li X, Wong H, et al.: Therapeutic resistance and tumor-initiation: Molecular pathways involved in breast cancer stem cell self-renewal. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 528.*
 12. Li F, Tiede B, Massague J, Kang Y.: Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis. *Cell Res* 2007; 17(1): 3–14. Review.
 13. Lin EH, Hassan M, et al.: Elevated stem cell marker CD133 mRNA in peripheral blood predicts colon cancer recurrence. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 10504.*
 14. Sagar J, Chaib B, Sales K, et al.: Role of stem cells in cancer therapy and cancer stem cells: a review. *Cancer Cell Int* 2007; 7: 9.
-