

Ist Krebs eine Stammzellerkrankung?

Neues Konzept zur Tumorentstehung

Mit der Fähigkeit zur selbsterneuernden Zellteilung und Multipotenz sind Stammzellen einzigartige Zellen; das heißt, sie können als Reaktion auf spezifische Signale in mindestens einen, manchmal sogar mehrere Zelltypen ausreifen. So bilden blutbildende Stammzellen sowohl die Sauerstoff transportierenden roten Blutkörperchen als auch so unterschiedliche Zelltypen wie Abwehrzellen oder die Blutgerinnung unterstützende Zellen. Organspezifische Stammzellen sind in verschiedenen Geweben erwachsener Tiere und Menschen identifiziert worden. Sie dienen hier dem Gewebs-Haushalt und der -Regeneration, das heißt, sie können Zellen kontinuierlich erneuern und ersetzen. Das gilt auch für Nervenzellen im erwachsenen Gehirn (siehe Beitrag Seite 69). Diese Entdeckung hat in den letzten Jahren für viel Furore gesorgt. Aber auch in der Tumorbologie und -medizin spielen Stammzellen eine zunehmend wichtigere Rolle.

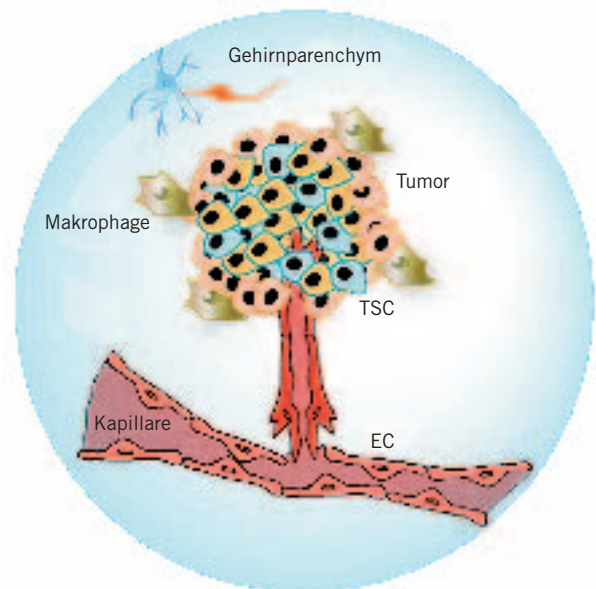
Selbsterneuerung als Reparaturkonzept des Zellverbands

Ziel einer chemotherapeutischen Krebsbehandlung oder Strahlentherapie ist es, die sich teilenden Tumorzellen abzutöten. Beide Behandlungsformen rufen toxische Nebenwirkungen hervor, da sie sich als Nebeneffekt auch gegen andere proliferierende (sich teilende) Gewebssysteme richten. Hiervon häufig betroffen sind das Blutssystem und der Verdauungstrakt, da die in diesen Organsystemen kontinuierlich stattfindende Zellerneuerung unterbunden wird. Für diese Zellerneuerung sind Stammzellen verantwortlich, deren Existenz bisher im blutbildenden System und im Darm, aber auch einer Vielzahl von anderen Organsystemen, wie Haut, Leber und Zentralnervensystem (ZNS), beschrieben worden ist. Verschiedene Feedback-Mechanismen sorgen dafür, dass nicht mehr, aber auch nicht weniger Zellen produziert werden, als ersetzt werden müssen. Eine fehlgesteuerte Selbsterneuerung hingegen ist ein Cha-

rakteristikum von Tumoren, in der eine kontinuierliche Zellteilung zur ungesteuerten Produktion von neuen Zellen und damit zum unkontrollierten Wachstum führt. In der Tat weisen neueste Befunde auf die Existenz einer Tumorstammzelle hin und zeigen damit eindrucksvolle Parallelen zwischen Stammzell- und Tumorbologie **1**.

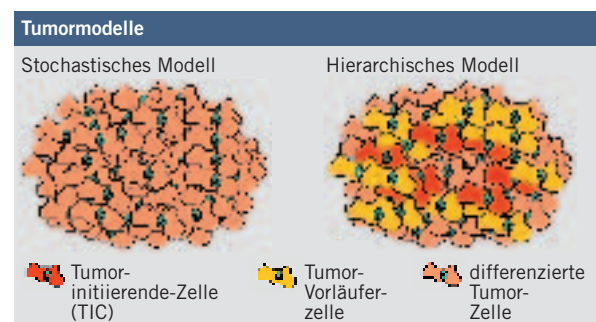
Tumorstammzelle und Tumorgenese

Gibt es eine Tumorstammzelle, die die Fähigkeit hat, Tumorstammzellen zu initiieren und aufrecht zu erhalten? Diese Frage ist eines der zentralen Themen der Tumorbologie. Folgende zwei Modelle fassen gegenwärtige Theorien zum Wachstumsverhalten dieser Tumor-initiiierenden Zelle (TIC) am besten zusammen **2**. Das *stochastische Modell*, nach dem sich die Mehrzahl bisheriger Forschungsansätze richtet, postuliert, dass jede Zelle innerhalb des Tumors die gleiche Fähigkeit besitzt, Tumorstammzellen voranzutreiben und damit als TIC zu wirken. Tumorstammzellen hängen hier allein von der stochastischen Wahrscheinlichkeit ab, in der eine Tumorzelle in den Zellzyklus eintritt und sich teilt. Im Gegensatz dazu steht das *hierarchische System*, das die Zellen eines Tumors in Anlehnung an die hierarchische Organisation von Stammzellen in zwei Gruppierungen gliedert: eine kleine Subpopulation von Tumorstammzellen – in diesem Modell als TIC bezeichnet – und eine den Großteil der Tumormasse umfassende Nachkommenschaft unterschiedlicher Reifestufen, die die Fähigkeit zur Tumorentstehung verloren hat. Inwiefern zum Beispiel die Verschiedenartigkeit von Tumorzellen innerhalb eines Tumors auf diese unterschiedlichen Reifungsgrade zurückzuführen ist, ist Gegenstand gegenwärtiger Forschung **3a**. Als weitere Parallele zwischen Stammzell- und Tumorbologie wird zudem angenommen, dass Tumoren aus der malignen Veränderung von Stammzellen beziehungsweise ihren differenzierten Nachkommen entstehen und somit Signalwege und Eigenschaf-



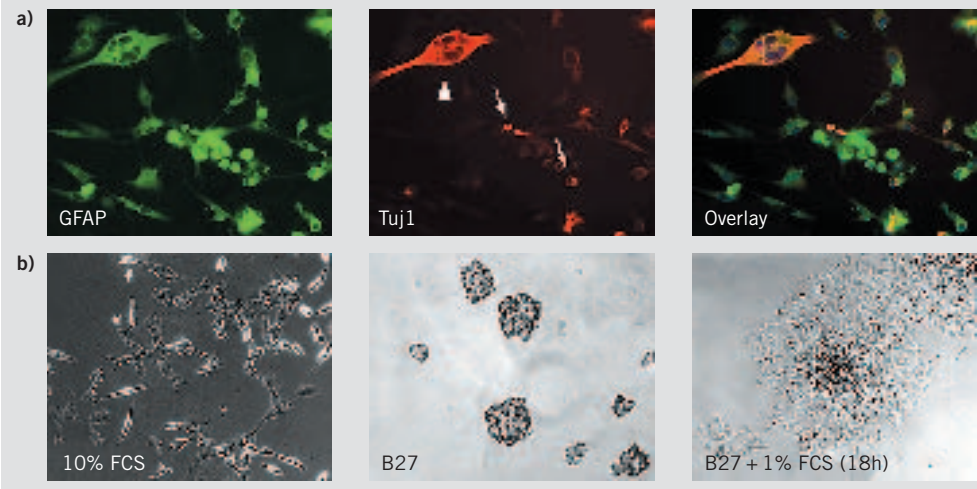
1 Zusammensetzung der Tumorstammzellnische aus verschiedenen Zelltypen wie Tumorstammzellen (TSC), reiferer TSC-Nachkommenschaft sowie Immunzellen, Blutgefäßzellen (EC) und Zellen des umgebenden Hirngewebes. Verschiedener negativer und positiver Feedback-Mechanismen innerhalb des Mikromilieus des Tumors kontrollieren und regulieren in Analogie zum physiologischen Stammzellensystem die Aufrechterhaltung der Tumorstammzellfunktion.

ten der Ursprungszelle, aus der sie hervorgehen, beibehalten **3b**. Das Konzept der Tumorstammzelle wurde bereits vor 40 Jahren entwickelt und geht auf Befunde aus dem blutbildenden System zurück, die zeigen, dass Blutkrebs-induzie-



2 Zwei Tumormodelle fassen gegenwärtige Theorien zum Wachstum von Tumoren zusammen: Das stochastische Modell postuliert, dass alle Tumorzellen die Fähigkeit haben, Tumorstammzellen zu initiieren, während das *Hierarchische Modell*, in Anlehnung an das physiologische Stammzellensystem, nur einer kleinen Subpopulation von Tumorzellen (TIC) die Fähigkeit zur Tumorentstehung zuspricht. Hieraus ergeben sich nachhaltige Konsequenzen für Strategien zur Tumorforschung sowie zur Tumorthherapie.

Parallelen zwischen Tumor- und Stammzellenbiologie



3a Glioblastome zeigen unter Zellkulturbedingungen eine äußerliche Heterogenität sowohl in Zellgröße (Dreieckpfeil) als auch in Reifungsstufen. Es wird angenommen, dass diese Hirntumorart aus entarteten glialen Hirn(vorläufer)zellen und nicht aus Nervenzellen hervorgeht. Hirnstammzellen sind in der Lage, sowohl gliale Zellen als auch Nervenzellen zu bilden. Erstaunlicherweise zeigen Glioblastome *in vitro* neben einer Expression von glialen Markern (GFAP) in 30 bis 40 Prozent aller Zellen auch eine Expression von Zellmarkern (β -Tubulin (Tuj1)), wie sie für Nervenvorläuferzellen typisch sind (Pfeile).

3b Unter üblichen Zellkulturbedingungen bilden Glioblastome (10 Prozent FCS) einen anheftenden Zellrasen. Interessanterweise werden in serumfreiem neuralem Stammzellmedium (B27) Tumorkugeln (-sphären) ausgebildet, die unter Ausreifungsbedingungen (1 Prozent FCS) anheften und Ausläufer bilden, und sich damit ähnlich wie Hirn-Stammzellen verhalten.

rende Veränderungen bevorzugt in einer blutbildenden Stammzell (HSC)-Population und nicht in den weiter ausgereiften Nachkommen auftreten. Diese kleine Population an Blutkrebs-Stammzellen (L-HSC), etwa 0,1 bis 1 Prozent aller Krebszellen, produziert, den Stammzeleigenschaften der Ursprungszelle folgend, eine Nachkommenschaft unterschiedlicher Ausreifungsstufen ähnlich dem physiologischen Hierarchiesystem der blutbildenden Ursprungszelle. Im Gegensatz zu diesen reifen Krebszellen, aus denen sich der Großteil der Tumormasse zusammensetzt, besitzt nur die L-HSC die Eigenschaft der unbegrenzten Selbsterneuerung; sie allein kann einen Tumor initiieren. In der Tat zeigte sich experimentell, dass nach Transplantation nur die L-HSC und nicht die reiferen Krebszellen wiederum Blutkrebs erzeugen konnten. Somit ist die L-HSC eine Krebszelle, die Tumorbildung und -wachstum initiieren kann und daher als TIC fungiert.

TIC bisher noch nicht charakterisiert

Publikationen der vergangenen beiden Jahre lassen auf die Existenz einer solchen Tumorzellhierarchie

auch in soliden Tumoren wie zum Beispiel Brustkrebs und verschiedenen Hirntumoren schließen, obwohl Forschungsansätze in diesem Feld noch sehr in den Anfängen stehen. So gelang es bisher noch nicht, die TIC zu identifizieren. Es konnte jedoch aus Brustkrebsgewebe eine Zellpopulation angereichert werden, die im Vergleich zu anderen Zellen des Tumors über die zehn- bis 50fach gesteigerte Fähigkeit verfügte, im Tiermodell erneut Tumoren zu bilden. Übereinstimmend mit dem Stammzellkonzept bestanden diese Tumoren ähnlich wie der Ursprungstumor wieder aus einer heterogenen Nachkommenschaft mit hierarchischem Reifungsmuster. Demzufolge lassen sich aus verschiedenen Tumoren Zellen isolieren und identifizieren, die die Fähigkeit zur Tumorentstehung, Selbsterneuerung und Zellreifung besitzen und insofern in Analogie zum physiologischen Stammzellsystem die Kriterien einer Tumorstammzelle beziehungsweise TIC erfüllen. Wie unsere Untersuchungen andeuten **4**, scheint auch im Glioblastom, dem häufigsten malignen Hirntumor des Erwachsenenalters mit einer schlechten Prognose (mittlere Überlebenszeit acht bis 13

Monate), eine Tumorzellhierarchie zu existieren. Für diese Krebsart ist, basierend auf experimenteller Modulation Glioblastom-typischer Signalwege postuliert worden, dass sie aus entarteten Hirn-Stammzellen hervorgeht.

Parallelen zwischen Stammzell- und Tumorstammzellregulation

Die Identifizierung molekularer Steuerungsprogramme, die Stammzellfunktionen bestimmen, wird einer der wichtigsten Forschungsschwerpunkte der nächsten Jahre sein. Interessanterweise scheinen Stammzellen und Tumorstammzellen nicht nur verwandte funktionelle und äußerliche Attribute zu besitzen, sondern auch ähnliche Programme und Regulatoren einzusetzen. So aktivieren Stammzellen und Tumorstammzellen im Dickdarm verwandte Signalwege. Auch führt die ungesteuerte Aktivierung und Dysregulation von Stammzell-typischen Signalwegen zu Tumorentstehung und -progression. Darüber hinaus unterliegen Selbsterneuerung, Proliferation und Reifung von Stammzellen einer engen Kontrolle. Hierbei handelt es sich um Signale, die in der Stammzellnische (Mikroumgebung von Stammzellen) präsentiert werden (extrinsischer Signalweg), oder um Moleküle, die von der Stammzelle selbst generiert werden (intrinsischer Signalweg). Die unmittelbare Nähe von Stammzelle und reiferer Nachkommenschaft in vielen Stammzellnischen lassen zudem die Existenz verschiedener negativer und positiver Feedback-Mechanismen vermuten. Diese kontrollieren und regulieren die Aufrechterhaltung der Stammzellfunktion. Durch eine Veränderung der Balance zwischen Selbsterneuerung und Produktion reiferer Nachkommenschaft kann so plastisch auf Stimuli reagiert werden.

Die kontinuierliche Produktion von Zellen ist ein Energie-verbrauchender Prozess. Deshalb sind Mechanismen, die die Versorgung der Zelle mit Nährstoffen und Sauerstoff gewährleisten, essenziell für die Aufrechterhaltung der Stammzellfunktion. So deuten verschiedene Befunde darauf hin, dass eine Sauerstoff-abhängige Genexpression, die vor allem durch das Protein HIF (Hypoxia inducible factor) ver-

mittelt wird, wichtige Stammzellfunktionen im Gehirn steuert, darunter Selbsterneuerung, Proliferation und Differenzierung. Dementsprechend stimulieren pathologische Reize, wie Sauerstoffmangel nach einem Hirninfarkt, die Neubildung von Nervenzellen, indem sie die Stammzellteilung anregen. Die Fähigkeit, sich an niedrige Sauerstoffpartialdrücke durch eine Veränderung der Genexpression anzupassen, ist als essenzieller Mechanismus auch im Zusammenhang mit Tumorentartung identifiziert worden. Somit könnten verwandte Prozesse die Funktion von Tumorstammzellen regulieren. Die Erfor-

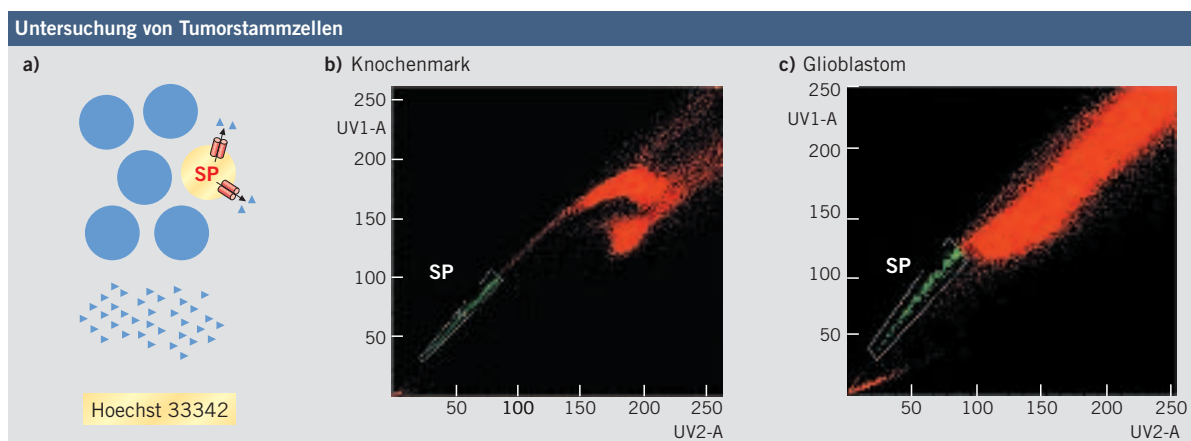
Untersuchung der TIC-spezifischen Signalwege und Regulationsmechanismen sind neue Methoden notwendig. Leider gibt es keine spezifischen Stammzell-beziehungsweise TIC-Marker, die zur Isolierung, Aufreinigung und Analyse dieser Subpopulation eingesetzt werden können. Die Parallelen zwischen Stammzelle und Tumorstammzelle weisen hier jedoch den praktikablen Weg, etablierte Methoden aus der Stammzellforschung zur Identifizierung der TIC zu benutzen [4].

Sollten sich bisherige Befunde über die Existenz von Tumorstammzellen und ihre Bedeutung für das Wachstum von Tumoren be-

ferenzierungs-Strategie), wodurch sie die Fähigkeit zur Selbsterneuerung verliert, bereits erfolgreich überprüft werden.

Fazit

Zusammenfassend unterstützen neueste Befunde die Existenz einer Tumorstammzelle und deuten damit auf eindruckliche Parallelen zwischen Stammzell- und Tumorbiologie hin. Inwieweit Tumorstammzelle und ihre potenzielle Ursprungstammzelle denselben Selbsterneuerungs-, Proliferations- und Zellreifungs-Mechanismen unterliegen, ist weitgehend unbekannt und von höchstem wissenschaftlichem Interesse. Das genauere Ver-



[4] Zur Untersuchungen von Tumorstammzellen können verschiedene Methoden aus der Stammzellforschung herangezogen werden. (a) Die Isolierung von Stammzellen aus verschiedenen Geweben mit Hilfe von fluoreszierenden Farbstoffen wie Hoechst 33342 ist eine sehr effiziente Methode – auch ohne genaue Kenntnis von spezifischen Zellmarkern – Stammzellen aufzureinigen. Dabei wird der Fluoreszenz-Farbstoff Hoechst passiv von der Zelle aufgenommen und färbt diese an. Einige Zellen besitzen die Fähigkeit, den Farbstoff entgegen dem Konzentrationsgefälle aus der Zelle heraus zu transportieren. Die Höhe des Exports korreliert hierbei mit der Stammzellfähigkeit (Stemness) der Zelle, das heißt, je niedriger die Anfärbung, desto primitiver und undifferenzierter ist die Zelle, und charakterisiert die so genannte Side Population (SP). Die Isolierung von Stammzellen aus dem blutbildenden Stammzell-System aufgrund des SP-Verhaltens (b) ist bereits gut etabliert. Interessanterweise lässt sich in Analogie auch eine SP in Glioblastomen (c) identifizieren.

schung der zugrundeliegenden Mechanismen gehört zu den zentralen Themen unserer Forschung.

Auswirkung auf Tumorforschung und -therapie

Die unterschiedlichen Konsequenzen der beiden Tumor-Modelle für Strategien der Tumorforschung und -therapie sind direkt nachvollziehbar. Das *stochastische Modell* unterstützt gegenwärtige Strategien, die Tumorzellen als undifferenzierte Einheit betrachten und unsortiertes Tumorgesamtgewebe zur Identifizierung der für Tumorentartung und -progression essenziellen Mechanismen heranziehen. Nach dem *Hierarchiemodell* machen die TIC jedoch nur einen geringen Teil der Tumorzell-Population aus. Zur

stärkung, müssten gegenwärtige Tumorstrategien überdacht werden. Als eigentliches therapeutisches Ziel müsste demzufolge die Tumorstammzelle adressiert werden, da nur sie die Fähigkeit besitzt, Tumoren zu initiieren und Tumorentartung zu erhalten. Gegenwärtige Therapien zielen dagegen vorwiegend darauf, die Tumormasse zu reduzieren und treffen daher vornehmlich sich teilende Zellen. Niedrig proliferierende beziehungsweise ruhende Zellen, zu denen vermutlich auch Tumorstammzellen gehören, bleiben dagegen verschont.

Im Tiermodell konnte dieses neue Therapiekonzept, die Tumorstammzelle gezielt zu eliminieren (TIC-Toxizitäts-Strategie) oder ihre Ausreifung zu stimulieren (TIC-Dif-

ferenzierungs-Strategie), wodurch sie die Fähigkeit zur Selbsterneuerung verliert, bereits erfolgreich überprüft werden. ◆

Der Autor

Dr. Till Acker studierte Humanmedizin an der Albert-Ludwig-Universität in Freiburg und der UCL London, Großbritannien. Gegenwärtig führt er Untersuchungen über Tumorstammzellen bei Jonas Frisén am Karolinska-Institut in Stockholm durch. Er ist Facharzt für Neuropathologie am Edinger-Institut an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt und leitet dort die Arbeitsgruppe »Sauerstoff-Sensing Mechanismen im ZNS«. Die Gruppe beschäftigt sich mit der Aufklärung der Funktion und Steuerung von sauerstoff-abhängiger Genexpression in der Pathophysiologie von neuronalen Tumor- und Stammzellen.