

Die Elitezellen der Tumore

Von Gudrun Heyn, Berlin / Nach dem Krebsstammzell-Konzept ist ein maligner Tumor kein einheitlicher Klon mutierter Zellen, sondern ein Gewebe, das aus sehr unterschiedlichen Zellen besteht. Diese besitzen eine bestimmte Hierarchie mit den Krebsstammzellen an der Spitze.

Noch gilt das Krebsstammzell-Konzept nur als eine Hypothese. Doch immer mehr Experimente und Hinweise aus der Praxis untermauern seine Validität. Vieles spricht für die Hypothese: Mithilfe der besonderen Eigenschaften von Stammzellen ließe sich erklären, weshalb maligne Tumore ein unbändiges Wachstum aufweisen, weshalb sie sich selbst gegenüber einer radikalen Behandlung mittels Chemo- und Radiotherapie als resistent erweisen können, weshalb sie in der Lage sind, Rezidive zu bilden und weshalb sie sich in Form von Metastasen an völlig anderen Stellen des Organismus wieder ansiedeln können.

Dass sich ein maligner Tumor aus unterschiedlichen Zellen zusammensetzt, hatte bereits der Berliner Arzt Rudolf Virchow im 19. Jahrhundert beschrieben. Doch es mussten noch weitere 100 Jahre vergehen, bis amerikanische Forscher 1961 entdeckten, dass nicht alle Tumorzellen einen neuen Tumor bilden können, wenn sie in ein anderes Gewebe transplantiert werden. In ihren Experimenten stellten sie sogar fest, dass nur einige wenige Zellen eines Tumors dazu in der Lage sind. Wenig später gelang es John Dick von der Universität Toronto, die Zusammenhänge aufzuklären und die erste Krebsstammzelle zu identifizieren. Bis dahin galt ausschließlich ein egalitäres Tumormodell, wonach ein malignes Gewebe aus einer Gruppe gleichrangiger Zellen besteht.



Untersuchungen mit Krebszellen haben gezeigt, dass nicht alle Zellen eines Tumors gleich sind – sie unterliegen einer Hierarchie.

Foto: Picture-Alliance/ZUMA Press

Demgegenüber postuliert das Krebsstammzell-Konzept, dass Tumore große Ähnlichkeit mit Organen aufweisen. Wie diese setzen sie sich aus einer Vielzahl von Zellen zusammen, die sich in ihren Funktionen und Aufgaben deutlich unterscheiden. An unterster Stelle in der Hierarchie stehen hoch spezialisierte Zellen. Sie halten die Funktionen von Organen oder von Tumorgeweben aufrecht. Im Gegensatz zu anderen Zellen können sie jedoch nicht mehr proliferieren und haben oft nur eine sehr kurze Lebensdauer. Ständig müssen sie daher erneuert werden.

Hierfür sorgen sogenannte Vorläuferzellen oder Progenitorzellen. Sie zeichnen sich durch eine sehr hohe Proliferationsrate aus. Bei Bedarf verlassen sie den Zellzyklus, differenzieren aus und ersetzen so die fehlenden Spezialzellen. In entarteten Geweben bilden die Vorläuferzellen somit die stets anwachsende Tumormasse.

Häufig werden Progenitorzellen auch als Stammzellen bezeichnet, doch sie stehen nicht an der Spitze der Hierarchie. So sind auch Progenitorzellen in der Regel nur kurzlebig und nicht in der Lage, sich dauerhaft selbst zu erneuern. Für die eigentliche Regeneration in normalen Organen und in Tumoren sind Stammzellen verantwortlich. Als Elitezellen sind sie aber nur zeitweise aktiv, um Progenitorzellen

zu bilden. Inzwischen werden Stammzellen und Vorläuferzellen in fast allen gesunden Organen identifiziert. Aber auch in vielen Tumoren konnten sie bereits nachgewiesen werden, so etwa in Mamma-, Colon-, und Prostatakarzinomen oder Sarkomen wie den Hirntumoren.

Besonderheiten der Stammzellen

»Stammzellen haben zwei grundlegende Funktionen«, sagte Professor Dr. Andreas Trumpp vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) auf dem 29. Deutschen Krebsskongress in Berlin. Erstens sind sie verantwortlich für Reparaturprozesse nach einer Gewebeschädigung und zweitens sind sie von grundlegender Bedeutung für die lebenslange Erhaltung von sich erneuernden Geweben. Damit sie dies auch erfüllen können, verfügen die Elitezellen über besondere Eigenschaften: Sie sind immortal und können sich lebenslang selbst erneuern. Typischerweise befinden sich Stammzellen jedoch in einer metabolischen Tiefschlafphase und werden nur in besonderen Situationen aktiv. Dann genügt es, wenn sie sich einmal teilen und eine Tochterzelle zu einer Progenitorzelle ausdifferenziert. Während die Progenitorzelle für Zellnachschub sorgt, kann sich die andere Tochterzelle als Stammzelle wieder zur Ruhe begeben.

Daher sind Stammzellen auch nur in einer bestimmten Mikroumgebung zu finden. Diese wird auch als sogenannte Stammzellnische bezeichnet. Stammzellen sind nur schwer aufzufinden. In normalen Organen ist ihre Anzahl sehr gering. In der Regel wird nur eine Stammzelle auf 10 000 bis 500 000 normale Zellen gefunden. Dies gilt auch für Krebsstammzellen in Tumorgewebe. Mit steigendem Tumorstadium kann ihre Anzahl jedoch erheblich anwachsen. In Melanomen etwa kann sich jede Zelle als Krebsstammzelle erweisen.

Resistent durch Tiefschlaf

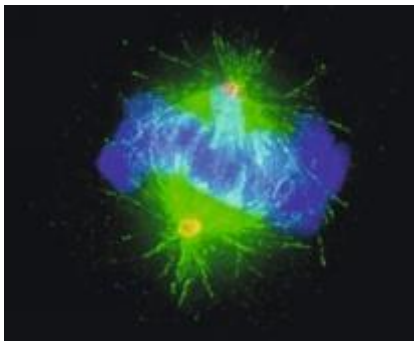
Trotz einer erfolgreichen Behandlung kommt es bei den allermeisten Krebspatienten zu einem Rezidiv. Mit dem Krebsstammzell-Konzept lässt sich erklären, weshalb eine klassische Chemotherapie nicht dauerhaft vor einem Tumorwachstum schützen kann. In der Regel richtet sich die Chemotherapie gegen Mechanismen der Zellteilung. Besonders wirksam ist sie daher bei Zellen, die sich schnell teilen wie etwa die Progenitorzellen. So kommt es, dass die Tumormasse im Verlauf einer klassischen Chemotherapie sichtbar kleiner wird. Doch auf Krebsstammzellen hat diese Therapie üblicherweise keine Wirkung. Den Grund für die Resistenz konnten Langzeitexperimente erschließen. Dabei wurde beobachtet, dass sich hochpotente Stammzellen nur extrem selten teilen. Bei der Maus ist dies nur etwa fünfmal während ihres gesamten Lebens der Fall. »Hochgerechnet auf den Menschen müssen wir von einer Stammzellteilung ausgehen, die nur alle 18 Jahre stattfindet«, sagte Trumpp.

Dem Ursprung auf der Spur

Inzwischen gibt es viele Vermutungen und experimentelle Beobachtungen, wie Zellen entarten und zu einer Krebsstammzelle werden. Die einfachste Erklärung ist die Mutation einer normalen Stammzelle. Nachgewiesen ist sie etwa für die chronische myeloische Leukämie, wo es durch die Mutation in einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle zur Bildung des Onkogens BCR-ABL kommt. Doch die Tumourursprungszelle muss nicht unbedingt eine Stammzelle sein. In experimentellen Modellen ist inzwischen nachgewiesen, dass sich auch Progenitorzellen wieder in Stammzellen zurückdifferenzieren können. So zeigen Beispiele aus dem Blutsystem, dass Vorläuferzellen ihr lebenslanges Selbsterneuerungspotenzial zurückgewinnen, wenn es zu einem Verlust von Tumorsuppressorgenen wie p53 oder INK4A kommt. »Selbst bereits differenzierte Zellen lassen sich wieder in Stammzellen zurückverwandeln«, sagte Trumpp. Erst kürzlich hätten dies vier Forschergruppen unabhängig voneinander zeigen können.

Starke Umgebungsreize, die etwa von einer erheblichen Gewebeschädigung ausgehen, können Stammzellen jedoch aktivieren. Aber auch eine Strahlen- oder Chemotherapie ist dazu in der Lage. So kann bei der Maus beobachtet werden, dass tief schlafende Krebsstammzellen etwa zwei bis vier Tage nach einer Behandlung erwachen, sich selbst erneuern, zu Vorläuferzellen differenzieren und so das System reparieren. Erst vor Kurzem in Deutschland durchgeführte Experimente mit humanen Pankreastumorzellen zeigten zudem, dass sich die Anzahl von Stammzellen etwa nach der Gabe des Antimetaboliten Gemcitabin um den Faktor 10 erhöhen kann. So kann eine Chemotherapie oder eine Strahlenbehandlung, die die Tumormasse trifft, nicht nur zu einer Selektion resistenter Zellen führen, sondern auch zu deren Vermehrung beitragen.

»Ein sehr gutes Beispiel für die Validität des Krebsstammzell-Konzepts liefert die chronisch myeloische Leukämie«, sagte Trumpp. Während Patienten noch vor zehn Jahren nur mit mäßigem Erfolg mithilfe von Interferon-alpha behandelt wurden, wird heute in der Therapie der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib eingesetzt. Das »small molecule« drängt den Tumor hochspezifisch zurück, bis zur kompletten Remission. Wird Imatinib jedoch abgesetzt, erleiden fast alle Patienten in relativ kurzer Zeit einen Rückfall.



Krebsstammzellen lassen sich erst bekämpfen, wenn man sie zur Teilung bringt.

Foto: Max-Planck-Gesellschaft

Inzwischen ist nachgewiesen, dass der Tyrosinkinase-Hemmer Krebsstammzellen nicht vernichten kann. Dafür aber ist er in der Lage, die Stammzellen in eine Schlafphase zu treiben. So kann er ihre Vermehrung ausbremsen, solange er gegeben wird. Weitere Untersuchungen konnten außerdem zeigen, dass im Gegensatz dazu Interferon-alpha sehr potent schlafende Blutstammzellen aktivieren und zur Teilung bringen kann. Am DKFZ wollen die Wissenschaftler diese Erkenntnis nun ausnutzen. »Es könnte sein, dass wir mit der Gabe von Interferon-alpha und einer nachgeschalteten Chemotherapie Krebsstammzellen vernichten können«, sagte Trumpp. Damit dabei nicht alle Stammzellen des Körpers untergehen, sondern nur die entarteten Zellen, sollen nach dem Aufwecken der Stammzellen mit Interferon-alpha tumorspezifische Therapeutika zu ihrer Bekämpfung eingesetzt werden. Die Studie mit Leukämie-Patienten wird in Zusammenarbeit mit den Universitätskliniken Jena und Mannheim durchgeführt.

Noch offene Fragen

Trotz aller Erfolge und obwohl es möglich ist, mit transplantierten Krebsstammzellen in anderen Geweben neue Tumore zu erzeugen, ist es bislang jedoch noch nicht gelungen, die Bildung von Metastasen in Experimenten nachzubilden. »Doch die vor wenigen Jahren aufgestellte Theorie zur Metastasierung durch mesenchymale Krebsstammzellen liefert eine sehr plausible Erklärung für die Entstehung von Tochtergeschwülsten«, sagte Trumpp. So setzt bereits die Ablösung von Krebszellen aus dem Verband des Tumorgewebes Stammzeleigenschaften voraus. Auch die Tatsache, dass sich Krebszellen in neuen Nischen über Jahre einnisten, dort schlafen, erst durch bestimmte Mechanismen aktiviert werden und dann in einem völlig anderen Gewebe dominant ihr Zellkonzept durchsetzen, spricht für Stammzellen als die eigentlichen Verursacher von Metastasen. Noch sind viele Fragen offen. Doch wenn sich das Krebsstammzell-Konzept als fundierte Theorie erweist, könnte der Mechanismus, der maligne Tumore zu einer unheilbaren und tödlichen Erkrankung macht, bald wirkungsvoll bekämpft werden.

Metastasen-induzierende Krebsstammzellen

Nur eine kleine Subpopulation von Krebszellen, die Metastasen-induzierenden Krebsstammzellen (MICs), ist wahrscheinlich für die Bildung von Fernmetastasen bei malignen Tumoren verantwortlich. Die Charakterisierung der MICs und die Aufklärung der Mechanismen, die zu ihrer Reaktivierung aus dem Ruhezustand führen, eröffnet die Möglichkeit zur Entwicklung neuer wirksamer Therapien gegen metastasierende Tumoren.

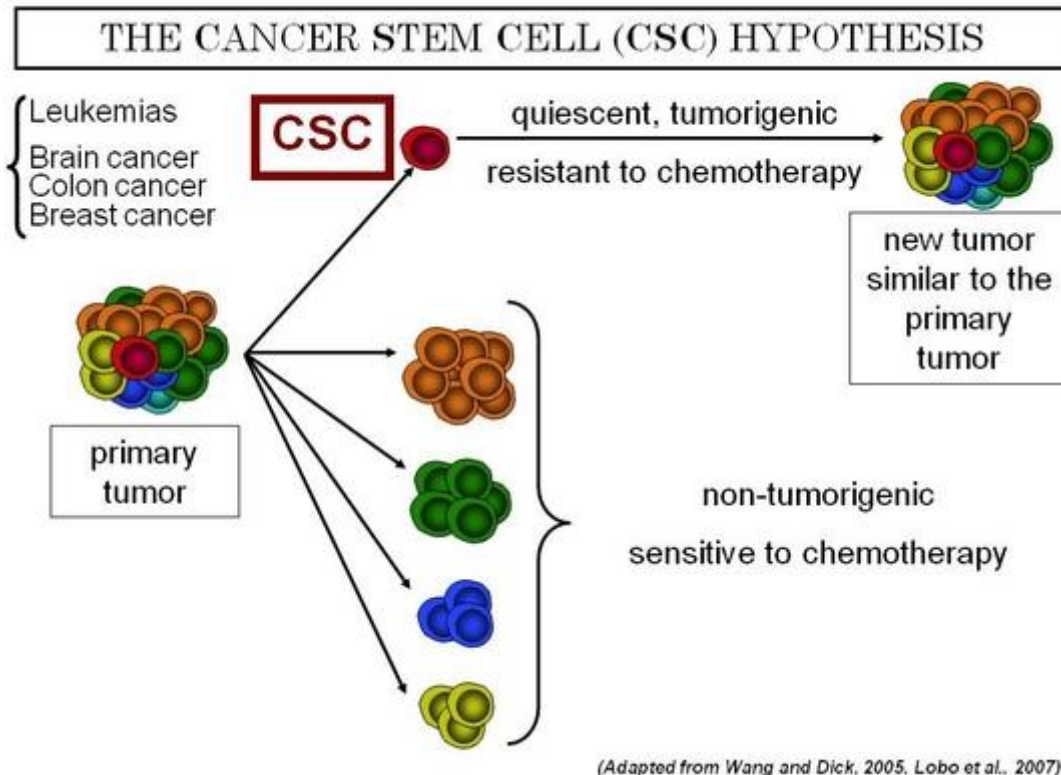
Metastasierung steht als Todesursache bei Krebskrankheiten an erster Stelle. Aussicht auf eine endgültige Heilung besteht in der Regel nur, wenn der Primärtumor entfernt werden kann, bevor sich Metastasen in anderen Körperteilen gebildet haben. Wenn solche Fernmetastasen groß genug sind, um erkannt zu werden, sind meist auch zahlreiche Mikrometastasen (mit Durchmessern von 0,2 bis 2 mm) vorhanden, die zu neuen großen Tochtergeschwülsten heranwachsen können. Ein weiteres Problem liegt darin, dass diese Sekundärtumoren oft nicht mehr auf die anfangs bei der Behandlung des Primärtumors erfolgreiche Chemotherapie ansprechen.

Disseminierung und MICs

Die Ablösung und Ausbreitung (Disseminierung) von Krebszellen aus dem ursprünglichen Tumor stellt den ersten Schritt der Metastasierung dar (Pantel review). Die disseminierten Tumorzellen (DTZs) wandern mit dem Blut oder der Lymphe und setzen sich in anderen Organen, in der Regel stromabwärts vom Primärtumor, fest. Mit der Lymphe gelangen die DTZs in die Lymphknoten, die meist in der Nähe des Tumors liegen, bei Brustkrebs beispielsweise in der Achselhöhle. Viele Tumore metastasieren bevorzugt in ganz bestimmte Organe („homing organs“). Wie dieser auch als Organotropie bezeichnete Zielmechanismus zustande kommt, ist jedoch noch nicht gut bekannt. Für Krebszellen verschiedener epithelialer Tumore wie Mammakarzinom (Brustkrebs), Prostata- und Kolonkarzinom (Darmkrebs) stellt das Knochenmark ein bevorzugtes „homing organ“ dar. Dort können die Tumorzellen entweder - wie im Falle von Brust- und Prostatakrebs - zu großen Metastasen heranwachsen, oder sie zirkulieren – wie im Falle von Darmkrebs - von dort aus wieder mit dem Blut zu anderen Organen, wo sie bessere Wachstumsbedingungen vorfinden, zum Beispiel in die Leber oder die Lunge.

Lange hatte man angenommen, dass diese Ausbreitung relativ spät in der Tumorentwicklung erfolgt, aber neuerdings mehren sich die Hinweise, dass die Dissemination von Zellen des Primärtumors zu entfernten Organen schon früh, wenn der Tumor noch sehr klein ist, stattfinden kann. So findet man schon bei Brustkrebs von 1 cm Durchmesser oder weniger in etwa 20 Prozent aller Fälle Metastasen.

Nicht alle disseminierten Tumorzellen wachsen zu Metastasen heran. Bei den meisten Krebsarten können Fernmetastasen wahrscheinlich nur von einer sehr kleinen Subpopulation der DTZs - den so genannten Metastasen-induzierenden Krebsstammzellen („metastasis-inducing cancer stem cells“, MICs) - gebildet werden. Ihre Existenz wurde zunächst indirekt aus der Entdeckung der Krebsstammzellen („cancer stem cells“, CSCs) abgeleitet, ohne sie innerhalb der DTZs sicher nachweisen zu können. Der Forschungsgruppe von Prof. Dr. Andreas Trumpp (Schweizerisches Institut für Experimentelle Krebsforschung ISREC, Epalinges/Lausanne, jetzt: Deutsches Krebsforschungszentrum und HI-STEM, Heidelberg) ist es nun gelungen, ein Xenograft-Modell in der Maus zu entwickeln, mit dem es möglich ist, MICs aus Patientenblut und Knochenmarkspunktionen zu identifizieren. Damit ist ein Weg eröffnet, MICs von verschiedenen Karzinomen (zum Beispiel Brust, Lunge, Prostata oder Darm) molekular zu charakterisieren und zielgerichtete Therapien gegen ihre Metastasen zu entwickeln.



The Cancer Stem Cell (CSC) Hypothesis (© A. TRumpp, adapted from Wang and Dick, 2005; Lobo et al., 2007)

Die Krebsstammzell-Hypothese

Krebsstammzellen (CSCs) wurden zunächst in den 90er Jahren bei Leukämiepatienten als eine kleine Subpopulation von Knochenmarkszellen entdeckt. Es handelte sich um Zellen mit typischen Eigenschaften adulter Stammzellen, aus denen die krankhaft veränderten weißen Blutkörperchen bei den Leukämien hervorgingen. Lange betrachtete man diese Befunde als Sonderfall, bis 2003 Michael F. Clark und Mitarbeiter von der University of Michigan Medical School in Ann Arbor, USA, bei menschlichem Brustkrebs ebenfalls eine winzige Tumorzell-Population mit Stammzeleigenschaften, wie zum Beispiel ein unbegrenztes Selbsterneuerungspotenzial, nachweisen konnten. Nur etwa hundert Zellen dieser Population reichten aus, um in der Nacktmaus in gesundem Gewebe einen neuen Tumor zu bilden; sie waren „tumorigen“. Wenn man dagegen Zehntausende von Zellen aus der „normalen“ Tumormasse transplantierte, entstand kein Tumor, sie waren „nicht-tumorigen“. Seitdem hat man CSCs auch in anderen Karzinomen, darunter Beispiel Prostata-, Pankreas-, Hirn- und Darmkrebs, nachgewiesen und die Krebsstammzellforschung hat sich, mit den Worten von Professor Otmar D. Wiestler, Vorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums, „zu einem der spannendsten Gebiete der Krebsforschung“ entwickelt.

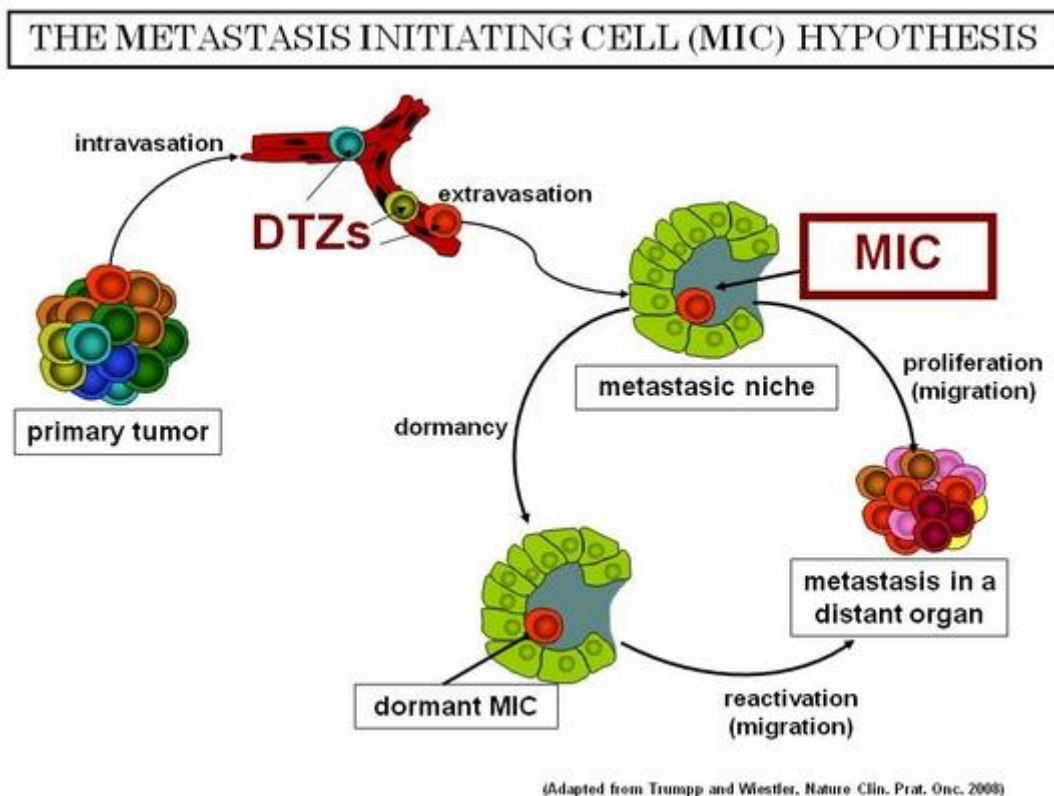
Im Gegensatz zu der großen Masse der nicht-tumorigenen Zellen des Primärtumors, die sich rasch teilen und dabei sensitiv gegenüber dem Angriff der gebräuchlichen anti-proliferativen Chemotherapeutika (Zytostatika) sind, teilen sich die tumorigenen CSCs nur äußerst selten, generieren aber von Zeit zu Zeit sehr schnell proliferierende Krebszellen. Die CSCs verharren aber, wie normale adulte Stammzellen über lange Zeit in einem Ruhezustand mit herunterreguliertem Metabolismus (Wilson et al., 2008 CELL). In diesem „dormanten“ Zustand sind die Zellen resistent gegenüber den üblichen Chemotherapien, die v.a. proliferative und hochaktive Zellen angreifen und vergiften.

Die Resistenz von CSCs erklärt, warum bei vielen Krebskrankheiten die Tumore nach einer Chemotherapie zunächst verschwinden, es aber oftmals Jahre später zu einem Rückfall oder Rezidiv kommt (Trumpp, A., and Wiestler, O.D.: *Mechanisms of Disease: cancer stem cells - targeting the evil*

twins. *Nature Clin. Pract. Oncol.*, June 2008). Eine Therapie, die sich gezielt gegen die CSCs richtet, könnte in diesen Fällen eine dauerhafte Heilung bewirken.

Ein weiterer Ansatz für eine Therapie könnte darin bestehen, dass man die CSCs aus dem quieszenten Zustand erweckt und zur Teilung anregt, in der sie wieder sensitiv gegenüber Chemotherapeutika werden. In diese Richtung deuten neue Forschungsergebnisse von Trumpp und Mitarbeitern (Essers, M.A.G. et al.: *IFN α activates quiescent HSCs in vivo*. *Nature*, online veröffentlicht 11. 02. 2009; siehe Link "Tumorstammzellen - Tödliches Erwachen durch Interferon"). Die Forscher zeigten, dass Blutstammzellen aus dem Ruhezustand durch Interferon alpha (IFN α) effektiv zur Zellteilung aktiviert werden können und dadurch tatsächlich in einen Chemotherapy sensitiven Zustand übergehen.

Möglicherweise gilt das auch für Tumorstammzellen. Dafür spricht, dass Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie, die mit Glivec behandelt werden, nach Absetzen des Therapeutikums fast immer Rückfälle erleiden. Wenn die Patienten jedoch vor der Glivec-Behandlung IFN α erhielten, waren sie später auch ohne Medikation über lange Phasen Rezidiv-frei. Trumpp erklärt diesen Befund damit, dass durch das IFN α die Leukämienstammzellen geweckt und für den Angriff von Glivec sensibilisiert worden sind.



The Metastasis Initiating Cell (MIC) Hypothesis (© A. Trumpp, adapted from Trumpp and Wiestler, 2008)

Die Stammzell-Nische

Ähnlich wie quieszente Blutstammzellen, die sich im Knochenmark in einer speziellen Mikroumgebung (Nische) über lange Zeiträume verbergen können, scheinen auch Krebsstammzellen und Metastasen-induzierende Krebsstammzellen (MICs) in besonderen Stammzellnischen zu überdauern (Wilson and Trumpp 2006 *Nature Reviews Immunology*). Diese Nischen befinden sich wahrscheinlich in dem aus Endothelzellen, Immunzellen, extrazellulärer Matrix und anderen Bindegewebskomponenten bestehenden Tumorstroma. Hier findet - so die Hypothese - zwischen der Stammzelle und Nischenzellen ein Signalaustausch statt, der bewirkt, dass die Stammzelle ihre Stammzeileigenschaften behält und sich nicht weiter differenziert. Um welche Signale es sich dabei

handelt und wie es kommt, dass die ruhenden MICs, oft Jahre oder sogar Jahrzehnte nachdem der Primärtumor entfernt wurde und der Patient scheinbar Tumorfrei ist, reaktiviert werden, auswandern und schließlich Metastasen in einem entfernten Organ bilden, ist noch weitgehend unbekannt. An der Aufklärung dieser Mechanismen wird intensiv geforscht. Ihre Aufklärung eröffnet die aufregende Möglichkeit, dass neue wirksame Strategien gegen hoch aggressive metastasierende Tumoren in nicht allzu ferner Zukunft entwickelt werden können.

Ein Beitrag von:



EJ - 11.05.2009

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen zum Thema:

Prof. Dr. Andreas Trumpp

Leiter Abteilung Stammzellen und Krebs

Deutsches Krebsforschungszentrum

Managing Director HI-STEM

Heidelberg Institute for Stem Cell Technology and Experimental Medicine gGmbH

E-Mail: a.trumpp(at)dkfz.de