

Tumor-össejtek

A tumorok elit sejtjei

Gudrun Heyn, Berlin / A tumor-össejt elmélet szerint egy rosszindulatú daganat nem a mutálódott sejteknek egy egységes klónja, hanem egy olyan szövet, amely nagyon különböző sejtekből áll. Ezek hierarchikus szervezettséggel rendelkeznek, amelyek csúcsán a tumor-össejtek állnak.

A tumor-össejt elmélet még csak hipotézisnek számít. De egyre több kísérlet és gyakorlati tapasztalat támasztja alá az érvényességét. Sok érv szól a hipotézis mellett: a tumor-össejtek különleges tulajdonságainak segítségével megmagyarázható, hogy miért is növekednek fékezhetetlenül a rosszindulatú daganatok, miért is mutatkoznak rezisztensnek a radikális kemoterápia és a sugárkezelések ellen, valamint miért is képesek recidívát képezni és áttétek formájában a szervezet teljesen más részein újból meglepedni.

Azt, hogy egy rosszindulatú tumor különböző sejtekből tevődik össze, Rudolf Virchow berlini orvos már a XIX. században leírta. De még további 100 évnek kellett eltelnie addig, amíg amerikai tudósok 1961-ben felfedezték, hogy nem minden daganatos sejt képes egy új tumor létrehozására, ha egy másik szövetbe transzplantálják őket. A kutatásaikban még azt is megállapították, hogy egy daganatnak csupán néhány sejtje képes erre. Nem sokkal később a Torontói Egyetemen John Dicknek sikerült az összefüggéseket megmagyaráznia és az első tumor-össejteket azonosítania. Egészen addig kizárólag egy egyenlőségre épülő daganatmodell volt érvényben, amely szerint egy rosszindulatú szövet egyenrangú sejtek egy csoportjából áll.



A rákos sejtekkel végzett vizsgálatok megmutatták, hogy egy daganatnak nem minden sejtje azonos – azok ugyanis hierarchiának vannak alávetve.

Fotó: Picture-Alliance/ZUMA Press

Ezzel szemben a tumor-össejt elmélet azt állítja, hogy a daganatok nagy hasonlóságot mutatnak a szervekkel. Abban, ahogy azok is olyan sejtek sokaságából tevődnek össze, amelyek funkciójukban és feladataikban jelentősen különböznek. A hierarchia legalsó szintjén helyezkednek el a magasan specializált sejtek. Ők tartják fenn a szervezet vagy a tumor-szövetek működését. Más sejtekkel ellentétben azonban tovább már nem képesek osztódni

és gyakran csupán nagyon rövid élettartammal rendelkeznek. Ezért állandóan meg kell újulniuk.

Erről gondoskodnak az úgy nevezett előd- (progenitor) sejtek. Ezeket nagyon magas osztódási arány jellemzi. Szükség esetén elhagyják a sejtciklust, differenciálódnak és így pótolják a hiányzó speciális sejteket. A rosszindulatúan elfajult szövetekben az előd-sejtek így egy folyamatosan növekvő tumormasszát hoznak létre.

Gyakran a progenitor sejteket is őssejteként jellemzik, pedig nem állnak a hierarchia csúcsán. Így a progenitor sejtek is általában csak rövid életűek és nem képesek tartósan önmaguk megújítására. A tulajdonképpeni regenerációért a normális szervekben és daganatokban az őssejtek felelősek. Elit sejteként azonban csak néha-néha aktívak abból a célból, hogy progenitor sejteket hozzanak létre. Időközben az őssejteket majdnem mindegyik egészséges szervben azonosították. De már sok daganatban is sikerült őket kimutatni, így például emlő-, vastagbél- és prosztatadaganatban vagy olyan szarkómában mint az agydaganat.

Az őssejtek sajátosságai

Az őssejteknek két alapvető funkciója van – ismertette Andreas Trumpp, a Német Rákkutató Központ (DKFZ) professzora a 29. Német Rákkongresszuson Berlinben. Egyrészt ezek felelősek szöveti károsodás esetén a javítási folyamatokért. Másrészt alapvető jelentőséggel bírnak a magukat megújítani képes szövetek egész életen át tartó fenntartásában. Azért, hogy ezt a funkciót be tudják tölteni, az elitsejtek sajátos tulajdonságokkal rendelkeznek: halhatatlanok és egész életen át képesek magukat megújítani. Az őssejtek azonban jellemzően egy metabolikus mélyalvó-fázisban vannak és csak különleges helyzetekben válnak aktívvá. Ilyenkor elég, ha egyszer osztódnak és egy osztódott sejt progenitor sejté differenciálódik. Amíg a progenitor sejt a sejtek utánpótlásáról gondoskodik, addig a másik osztódott sejt őssejtként ismét nyugalomba vonulhat.

Ezért az őssejtek is csak egy meghatározott mikrokörnyezetben találhatók meg. Ezeket úgy nevezett őssejt „niche”-nek is szokás nevezni. Az őssejteket csak nehezen lehet kifürkészni. A normális szervekben a számuk nagyon csekély. Általában 10 000 és 500 000 közötti normális sejtre jut egyetlen őssejt. Ez érvényes a tumorszövetekben található tumoros őssejtekre is. Az egyre előrehaladottabb tumorstádiumban a számuk azonban jelentősen növekedhet. A melanomák esetében majdnem minden sejt tumor-őssejtnek bizonyulhat.

A mélyalvó-fázis miatt rezisztens

A sikeres kezelés ellenére a legtöbb rákos beteg esetében kiújulás következik be. A tumor-őssejt elmélettel megmagyarázható, hogy a klasszikus kemoterápia miért nem képes tartósan megvédeni a daganatfejlődéstől. A kemoterápia általában a sejtosztódás mechanizmusai ellen irányul. Ezért olyan sejtek esetében különösen hatékony, amelyek - ahogy a progenitor sejtek is – gyorsan osztódnak. Így lehetséges, hogy a klasszikus kemoterápia során a tumortömeg láthatóan kisebb lesz. Azonban a tumor-őssejtekre ez a terápia általában nincs hatással. A

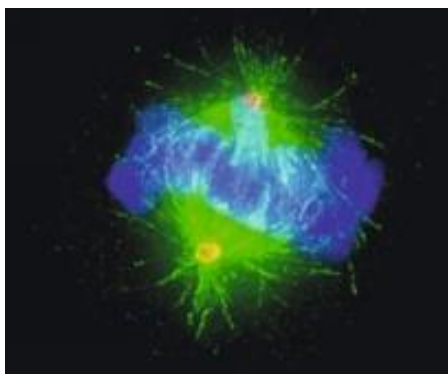
rezisztencia okát a hosszú ideig tartó kísérletek tudták megfejtetni. Ennek során megfigyelték, hogy a nagyon potens őssejtek csak extrém ritkán osztódnak. Az egér esetében egész élete során ez csak mintegy ötször történik meg. Az emberekre átszámítva egy olyan őssejtosztódásból kell kiindulni, amely csupán 18 évenként következik be – mondta Trumpp.

A származás nyomában

Időközben több feltevés és kísérleti megfigyelés is született arról, hogy hogyan is tudnak a sejtek elfajulni és tumor-őssejtté válni. A legegyszerűbb magyarázat egy normál őssejt mutációja. Ezt csupán a krónikus myeloid leukémia esetében igazolták, ahol egy pluripotens hemopoetikus őssejtben történő mutáció vezet a BCR-ABL onkogén képződéséhez. Azonban a tumor kiindulási sejtjének nem kell feltétlenül őssejtnak lennie. Kísérleti modellekben időközben igazolták, hogy a progenitor sejtek is képesek magukat ismét őssejteké differenciálni. Így a vérrendszerből származó példák mutatják, hogy az elődsejtek visszanyerik az egész életen át tartó önmegújítási potenciáljukat, ha elveszítik a p53-as és INK4-es tumorszupresszor génjeiket. Sőt még a már differenciálódott sejtek is képesek őssejteké visszaalakulni- mondta Trumpp. Ezt nemrég sikerült négy kutatócsoportnak egymástól függetlenül is igazolnia.

Az olyan erős környezeti ingerek, amelyek például jelentős szöveti károsodásból indulnak ki, képesek azonban aktiválni az őssejteket. De egy sugárkezelés vagy kemoterápia is képes erre. Így az egérnél megfigyelhető, hogy a mély álomban lévő tumor-őssejtek mintegy 2-4 nappal a kezelés után felébrednek, megújítják magukat, elődsejteké differenciálódnak és így kijavítják a rendszert. Nemrégiben a Németországban emberi hasnyálmirigy tumor-őssejtekkel végzett vizsgálatok során sikerült ezen felül igazolni, hogy az őssejtek száma az antimetabolit Gemcitabin alkalmazását követően tízszeresére is nőhet. Így a tumormasszát érintő kemoterápia vagy sugárterápia nem csupán a rezisztens sejtek szelekciójához vezet, hanem azok osztódásához is hozzájárul.

A tumor-őssejt elméletet nagyon jól igazolja a krónikus myeloid leukémia példája – tette hozzá Trumpp. Miközben a betegeket még 10 évvel ezelőtt csupán mérsékelt sikerrel lehetett az Interferon-alpha segítségével kezelni, addig napjainkban a tirozin-kináz gátló Imatinib szert alkalmazzák. A „kis molkeula” célzottan visszaszorítja a daganatot, egészen a teljes remisszióig. Ha azonban abbahagyják az Imatinib alkalmazását, akkor majdnem mindegyik páciens relatív rövid időn belül visszaesik a betegségbe.



A tumor-össejtekkel csak akkor lehet legyőzni, ha osztódásra bírjuk őket.

Fotó: Max-Planck Intézet

Időközben igazolták, hogy a tirozin-kináz gátló nem képes elpusztítani a tumor-össejteket. Azonban képes arra, hogy az össejteket alvó állapotba helyezze. Így mindaddig képes azok osztódását megfékezni, amíg a beteg kapja azt. Ezen kívül további vizsgálatok azt is kimutatták, hogy ezzel ellentétben az Interferon-alpha képes arra, hogy a nagyon potens szunnyadó vörössejteket aktiválja és osztódásra bírja. A Német Rákkutató Központban a tudósok most szeretnék ezt a felismerést kiaknázni. Előfordulhat, hogy a tumor-össejteket az Interferon-alpha és egy azt követő kemoterápia alkalmazásával meg tudjuk semmisíteni – mondta Trumpp. Azért, hogy ennek során ne pusztuljon

el a test valamennyi ősejtje, hanem csupán a rosszindulatúvá vált ősejtek, az Interferon-alpha segítségével felébresztett ősejtek elpusztítására tumorspecifikus gyógyszereket kell bevetni. A leukémiás betegeken folytatott tanulmányt a Jénai és a Mannheimi Egyetemi Klinikákkal együttműködve végzik.

Vannak még nyitott kérdések

A sikerek ellenére, és annak ellenére, hogy lehetséges transzplantált tumor-össejtekkel más szövetekben új daganatot létrehozni, eddig még mindig nem sikerült az áttétek képződését kísérletekben igazolni. Ennek ellenére a néhány évvel ezelőtt felállított, az áttétképződést a mezenchimális tumor-össejtekkel magyarázó elmélet nagyon is hihető magyarázattal szolgál az áttétek keletkezésére – mondta el Trumpp. Így már a rákos sejtek leválása a tumorszövet kötelékéből is ősejt-tulajdonságokat feltételez. Ahogy az a tény is, hogy a rákos sejtek új „niche”-ekben, azaz tápláló mikrokörnyezetben hosszú évekre befészkelhetik magukat, ott szunnyadhatnak és csak bizonyos mechanizmusok aktiválják őket és aztán egy teljesen más szövetben dominánsan érvényre juttatják a sejt koncepciójukat, amellet szól, hogy az ősejtek az áttétek tulajdonképpen okozói. Még sok a nyitott kérdés. De ha a tumor-össejt-koncepció megalapozott elméletnek bizonyul, akkor az a mechanizmus, amely a rosszindulatú daganatokat gyógyíthatatlan és halálos betegséggé teszi, hamarosan sikeresen legyőzhető lenne.

Áttéteteket okozó tumor-őssejtek

Valószínűleg a rákos sejteknek csak egy kis alpopulációja, a metasztázisokat okozó tumor-őssejtek (MICs) a felelősek a távoli áttétek képződéséért rosszindulatú daganatok esetén. Az MICs jellemzői és azoknak a mechanizmusoknak a felderítése, amelyek a nyugalmi állapotukból történő reaktiválásukhoz vezetnek, megnyitja az új hatékony terápiák kifejlesztésének lehetőségét az áttétet képező daganattal szemben.

A daganatos betegeknél az áttétképződés az első számú halálok. Általában csak akkor van lehetőség a végleges gyógyulásra, ha az elsődleges tumort el lehet távolítani, mielőtt más testrészekben metasztázisok képződnének. Mire az ilyen távoli áttétek eléggé nagyok ahhoz, hogy kimutathatók legyenek, arra gyakran már számos mikrometasztázis (0,2- és 2 mm közötti átmérőjű) is jelen van, amelyek újabb nagy áttétekké növekedhetnek. További problémát jelent az is, hogy a másodlagos daganatok gyakran már nem reagálnak az elsődleges tumor kezelésére kezdetben sikeresen alkalmazott kemoterápiára.

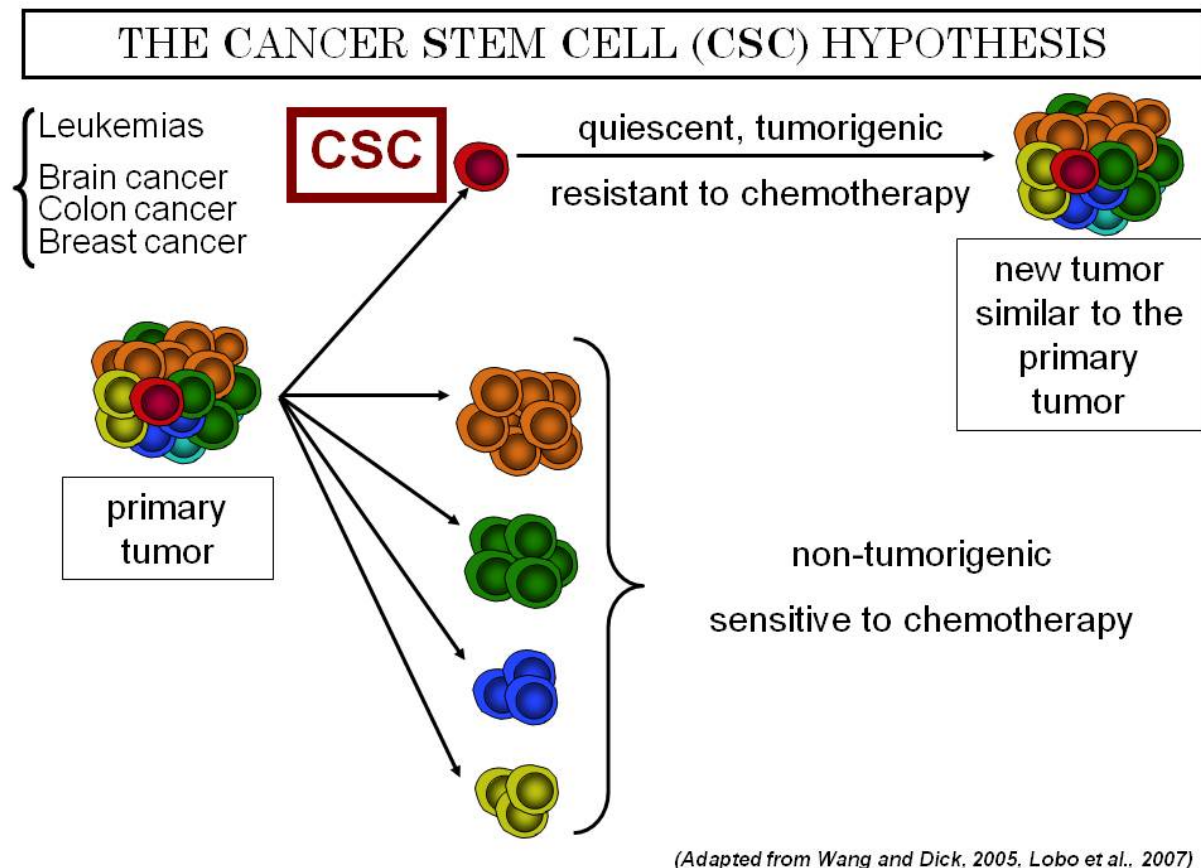
Szóródás és a metasztázisokat okozó tumor-őssejtek (MICs)

A rákos sejteknek az eredeti daganatról történő leválása és szétszóródása (disszemináció) jelenti az áttétképződés első lépését (Pantel review). A szétszóródott tumorsejtek (DTZs) a vérrel vagy a nyiroknedvvel utaznak és más szervekben telepednek meg, rendszerint az elsődleges daganat áramlási irányától lejjebb. A nyirok segítségével a szétszóródott tumorsejtek azokba a nyirokcsomókba kerülnek, amelyek többnyire a daganat közelében helyezkednek el, mellrák esetében például a hónaljárokba. Sok daganat előszeretettel részesít előnyben bizonyos szerveket az áttétképződésnél („homing organs”). De az, hogy hogyan is jön létre az organotrópiaként is jellemzett célmechanizmus, azonban még nem egészen jól ismert. Az olyan különböző hám eredetű rosszindulatú daganatok rákos sejtjei számára mint a mammakarcinóma (emlőrák), prosztata- és kolonkarcinóma (vastagbélrák) a csontvelő bizonyul az előnyben részesített „homing”-szervnek. Ott a tumorsejtek vagy nagy metasztázisokká fejlődnek – ahogy a mell- és prosztatarák esetén – vagy onnét – ahogy a vastagbélrák esetén – a véráram útján tovább áramlanak más szervekhez, ahol jobb növekedési feltételeket találnak: például a májba vagy a tüdőbe.

Sokáig azt feltételezték, hogy ez a szétszóródás a daganatfejlődés során relatív későn következik be, de újabban egyre több bizonyíték mutat arra, hogy az elsődleges tumor sejtjeinek szétszóródása a távoli szervekbe már korán megtörténhet, amikor a daganat még nagyon kicsi. Így már az 1 cm vagy annál kisebb átmérőjű melldaganatnál is az esetek mintegy 20 %-ban találni áttéteteket.

Nem mindegyik szétszóródott daganatsejt képez áttéteteket. A legtöbb ráktípus esetében a DTZs-eknek csak egy igen kis alpopulációja, az ún. áttéteteket okozó tumor-őssejtek („Metastasis-inducing cancer stem cells”, „MICs”) képesek távoli áttéteteket képezni. A létezésüket elsőként közvetetten a tumor-őssejtek („cancer stem cells”, „CSCs”) felfedezése

után vezették le, anélkül, hogy a szétszóródott tumorsejteken („DTZs”) belül biztosan ki tudták volna mutatni őket. Prof. Dr. Andreas Trumpp kutatócsoportjának (Kísérleti Rákkutatás Svájci Intézete, ISREC, Epáéinges/Lausanne, jelenleg: Német Rákkutató Központ és HI-STEM, Heidelberg) most sikerült az egérben egy olyan xenograft-modellt kifejlesztenie, amellyel az áttéteket okozó tumor-őssejteket a beteg véréből és csontvelőpunkciójából azonosítani lehet. Ez megnyitotta az utat arra, hogy a különböző karcinómák áttéteket okozó tumor-őssejtjeit (például: mell, tüdő, prosztata vagy vastagbél) molekulárisan jellemezni lehessen és az áttétképződésük ellen célzott terápiákat lehessen kifejleszteni.



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

A tumor-őssejt elmélet

A tumor-őssejteket (CSCs) elsőként a '90-es években fedezték fel leukémiás betegekben a csontvelősejtek kis alpopulációjaként. A felnőtt őssejtek tipikus tulajdonságaival rendelkező olyan sejtekről volt szó, amelyekből a rosszindulatúan elváltozott fehérvérsejtek keletkeztek a leukémiás megbetegedések esetében. Sokáig ezeket a felfedezéseket különleges esetnek tekintették, egészen 2003-ig, amikor is Michael F. Clark és munkatársai a Michigani Egyetem Orvosi Iskolájában (University of Michigan Medical School), az amerikai egyesült államokbeli Ann Arborban emberi mellrák esetében ugyancsak ki tudtak mutatni egy apró tumorsejt-

populációt olyan őssejt-tulajdonságokkal, mint például a korlátlan önmegújítási potenciál. Ennek a populációnak csupán mintegy 100 sejtje elég volt ahhoz, hogy a meztelen egér egészséges szövetében új daganatot hozzanak létre, „tumorigén” sejtek voltak. Ezzel szemben, ha a „normál” tumormassza több tízezer sejtjét ültették át, nem jött létre daganat, „nem-tumorigén” sejtek voltak. Azóta a tumor-őssejteket (CSCs) más daganatokban, így például prosztatata-, hasnyálmirigy-, agy-és vastagbél-daganatokban is kimutatták. A tumor-őssejt kutatás professzor Otmar D. Wiestler, a Német Rákkutató Központ elnökének szavaival élve „a rákkutatás egyik legizgalmasabb területévé” vált.

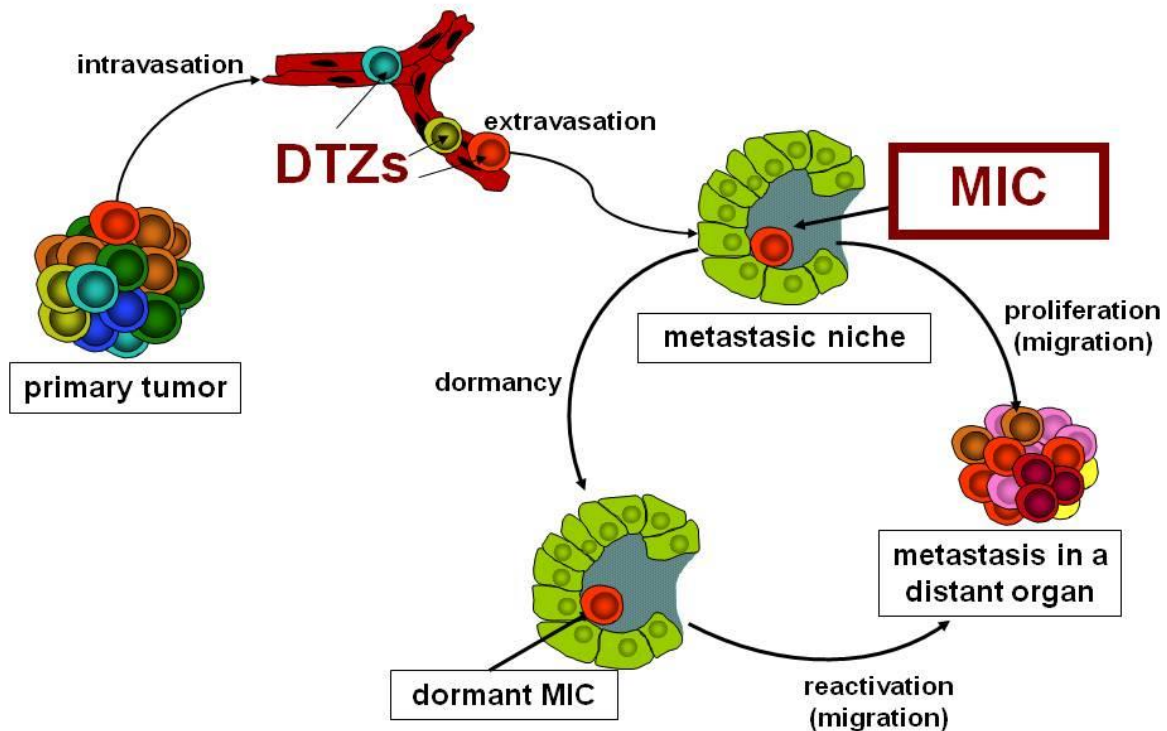
Az elsődleges daganat nem-tumorigén sejtjeinek nagy masszájával ellentétben, amelyek gyorsan osztódnak és érzékenyen reagálnak a szokásos antiproliferatív kemoterápiás szerek (citosztatikumok) támadásával szemben, a tumorigén tumor-őssejtek csak rendkívül ritkán osztódnak, azonban időről-időre nagyon gyorsan szaporodó rákos sejteket hoznak létre. Azonban a tumor-őssejtek (CSCs) - ahogy a normál felnőtt őssejtek is - hosszú ideig kitartanak egy olyan nyugalmi állapotban, amelyet alulszabályozott metabolizmus jellemez (Wilson et al., 2008 CELL). Ebben az „alvó” állapotban a sejtek rezisztensek a szokásos kemoterápiás szerekkel szemben, amelyek mindenek előtt a gyorsan osztódó és nagyon aktív sejteket támadják meg és pusztítják el.

A tumor-őssejtek rezisztenciája megmagyarázza, hogy sok daganatos beteg esetében miért is van az, hogy a tumorok egy kemoterápiás kezelést követően először eltűnnek, azonban gyakran évekkel később kiújulás történik vagy recidíva keletkezik. (Trumpp, A., and Wiestler, O.D.: *Mechanisms of Disease: cancer stem cells – targeting the evil twins. NatureClin. Pract. Oncol., June 2008*). Egy olyan terápia, amely célzottan a tumor-őssejtek ellen irányul, ezekben az esetekben tartós gyógyulást hozhatna.

A terápiás lehetőség másik megközelítése az lehetne, amely a tumor-őssejteket felébresztené az alvó állapotból és osztódásra bírná, amely által ismét érzékennyé válnának a kemoterápiás szerekkel szemben. Trumpp és munkatársainak az új kutatási eredményei ebbe az irányba mutatnak. (Essers, M.A.G. et al.: *IFN α activates quiescent HSCs in vivo. Nature, online veröffentlicht 11.02.2009; ld. link „Tumorstammzellen – Tödliches Erwachen durch Interferon“*). A kutatók igazolták, hogy a vér őssejtek az Interferon alfa (IFN α) segítségével hatékonyan aktiválhatók a nyugalmi állapotból a sejtosztódásra és ezáltal ténylegesen egy kemoterápiára érzékeny állapotba kerülhetnek.

Lehetséges, hogy ez a tumor-őssejtekre is érvényes. Emellett szól, hogy azok a krónikus myeloid leukémiában szenvedő betegek, akiket Glivec-kel kezeltek, a terápiás szer elhagyása után majdnem mindig visszaesnek a betegségbe. Ha azonban a betegek a Glivec-kel történő kezelés előtt IFN α -t kaptak, akkor később gyógyszer nélkül is hosszabb ideig voltak recidívamentes állapotban. Trumpp ezt a felfedezést azzal magyarázta, hogy az IFN α felébreszti a leukémiás sejteket és azok így érzékennyé váltak a Glivec támadására.

THE METASTASIS INITIATING CELL (MIC) HYPOTHESIS



(Adapted from Trumpp and Wiestler, Nature Clin. Prat. Onc. 2008)

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

Az őssejt niche

Úgy tűnik, hogy a szunnyadó vér őssejtekhez hasonlóan - amelyek a csontvelőben egy különleges tápláló mikrokörnyezetben (niche) hosszú ideig megbújva maradhatnak - a tumor-őssejtek és az áttéket okozó tumor-őssejtek (MICs) is különleges őssejt „niche”-ekben élnek túl (Wilson and Trumpp 2006 Nature Reviews Immunology). Ezek a „niche”-ek valószínűleg az endothelsejtekből, immunsejtekből, az extra celluláris mátrixból és más kötőszöveti komponensekből álló tumorstrómában találhatók. Itt történik - így szól az elmélet - az őssejtek és a „niche”-sejtek jelicseréje, amely azt idézi elő, hogy az őssejtek megtartják az őssejt tulajdonságaikat és nem differenciálódnak tovább. Hogy milyen jeladásról van szó és hogy lehetséges az, hogy a nyugalmi állapotban található áttéket okozó tumor-őssejtek gyakran évekkel, sőt évtizedekkel az elsődleges daganat eltávolítását követően - és a beteg látszólagos tumorentessége ellenére - újra aktiválódnak, elvándorolnak a bújóhelyükről és végül egy távoli szervben áttétet képeznek, még messzemenően ismeretlen. Intenzív kutatások folynak ennek a mechanizmusnak a felderítésére. Ennek tisztázása megnyitja azt az izgalmas lehetőséget, hogy a nem teljesen távoli jövőben új, hatékony stratégiákat lehessen kifejleszteni a nagyon agresszív áttéket okozó daganatokkal szemben.

A BioRe cikke

EJ-11.05.2009

BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

További információk a témához:

Prof. Dr. Andreas Trumpp

Őssejtek és Rákkutató Részleg vezetője

Német Rákkutató Központ

HI-Stem ügyvezető igazgatója

Heidelberg Institute for Stem Cell Technology and Experimental Medicine GmbH

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