

Bedeutung der endostealen Nische für die Entstehung und Persistenz von Tumor-Stammzellen

Auch wenn immer bessere zielgerichtete Medikamente entwickelt werden, ist man immer noch mit der Schwierigkeit konfrontiert, Stammzellen von Leukämien (LSC) und soliden Tumoren (Cancer Stem Cells, CSC) nachhaltig zu eliminieren^{1, 2}. Seit drei Jahrzehnten wird die Funktion des Stromas im Knochenmark (Endosteum) quasi als „Schutzhütte“ (Nische) für die Persistenz von Stammzellen^{3, 4} postuliert, die auch selbst durch die Vermittlung onkogener Signale zur Krebsentstehung beitragen kann⁵⁻⁷.

Für eine effiziente Vernichtung von LSC und CSC ist es daher besonders wichtig, Faktoren dieser Nischen zu charakterisieren, welche das so genannte „Homing“ der CSC und LSC in das Endosteum begünstigen.

Eine besondere Rolle spielen dabei Moleküle, welche die Kommunikation zwischen dem Nischenmilieu und den Stammzellen vermitteln:

Die enge Verbindung der Stammzellen mit dem Endosteum wird durch molekulare sowie durch biologische Gemeinsamkeiten illustriert. Auch die Tatsache, dass Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Imatinib das Potenzial haben, CSC und LSC zu treffen^{10, 11}, die Expression eines osteoblastären Markers wie Osteocalcin in kultivierten Leukämiezellen zu induzieren¹² und gleichzeitig das Wachstum von Osteoblasten und deren Differenzierung zu beeinflussen¹³, zeigt die enge

Vernetzung von Mechanismen der Genregulation zwischen den Stammzellen und den umgebenden Nischenzellen.

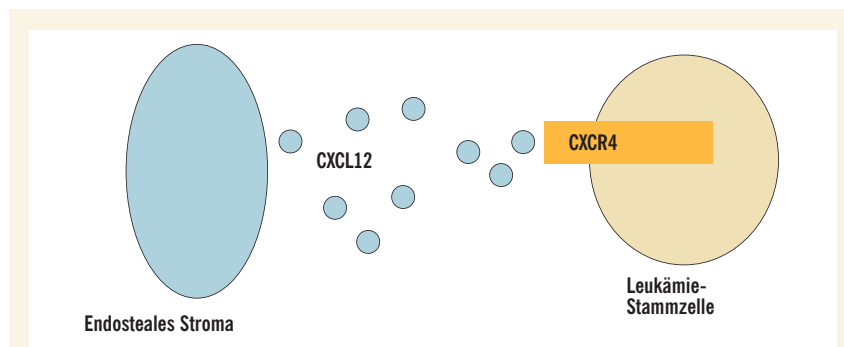
Nicht zu unterschätzen ist auch die Bedeutung von Kollagen (Typ I) und Osteocalcin, deren Bedeutung für die (prä)maligne Hämatopoese schon vor vielen Jahren erkannt worden ist¹⁴, und des Fibronektins, das eine Chemoresistenz von AML-Stammzellen vermitteln kann¹⁵. Neuere Daten sprechen dafür, dass eine von der extrazellulären Matrix ausgehende Kaskade signalübertragender Reaktionen auch eine epigenetische Wirkung hat, die eine Hypermethylierung des Apoptose-Mediators FAS (= CD95) bewirkt und auf diese Weise auch das langfristige Überleben von Stammzellen gewährleisten kann¹⁶.

Neben genregulatorischen Mechanismen ist möglicherweise auch die in **Abbildung 3** illustrierte zelluläre Lokalisierung des



Univ.-Prof. Dr. Heidrun Karlic
Ludwig Boltzmann Cluster Oncology
(Ludwig-Boltzmann-Institut für Leukämieforschung),
Hanusch-Krankenhaus, Wien

β -Catenins und der Cadherine in den CSC und in den Zellen der endostealen Nische von Bedeutung¹⁷: Je nachdem, ob es an der Zellmembran oder im Kern in Assoziation mit den Transkriptionsfaktoren der FOXO- oder der TCF/LEF-Familie vorkommt, kann dieses Molekül zur Degeneration oder zum Aufbau des Endosteums¹⁸ bzw. zur Adhäsion oder Selbsterneuerung von LSC¹⁹ beitragen. Eine Störung der β -Catenin-assoziierten Signalübertragungswege ist auch mit altersbedingten metabolischen Veränderungen assoziiert, wie sie in myelodysplastischen Syndromen beobachtet worden sind^{18, 20}, bei denen eine Dysregulation durch verminderte Kollagensynthese, einen verstärkten Ab- bzw. Umbau der extrazellulären Matrix durch Matrixmetalloproteinasen und eine Stimulierung von FAS^{16, 21-23} beobachtet worden ist. Der verminderte Gehalt an Kollagen kann die Aktivität von DNMT (DNA-Methyltransferasen) stören^{16, 24, 25}. Die daraus resultierenden epigeneti-



Zielgerichtete Medikamente wie der CXCR4-Inhibitor Plerixafor (= AMD3465 oder AMD3100)^{2, 8} greifen in diesen Signalweg ein und können das „Homing“ durch Unterbrechung der CXCR4-CXCL-12-Achse hemmen. Auf diese Weise ist es eventuell möglich, eine Chemoresistenz zu überwinden^{2, 9}.

Abb. 1: Achse zwischen dem vom Stroma ausgesandten Chemokin CXCL12 (chemokine [C-X-C motif] ligand 12) und dem auf den LSC lokalisierten CXCR4 (chemokine [C-X-C motif] receptor)

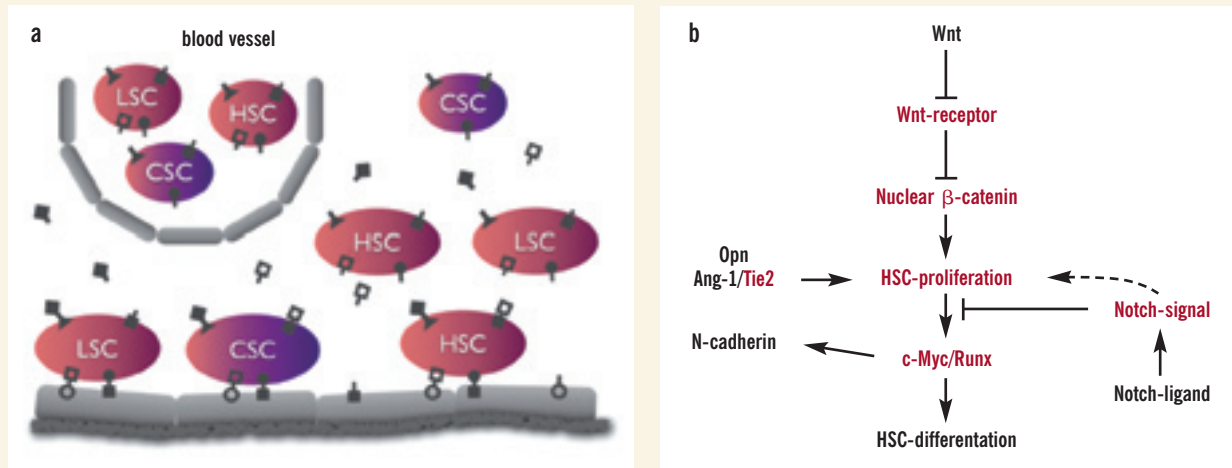


Abb. 2: (a) illustriert die Bedeutung der endostealen Nische, zu der sowohl die HSC als auch die CSC eine wesentlich stärkere Affinität aufweisen als zur endothelialen Nische in den Blutgefäßen. Bei (b) wird jener Signalweg für die Stammzellentwicklung dargestellt, bei dem das β -Catenin eine zentrale Rolle spielt.

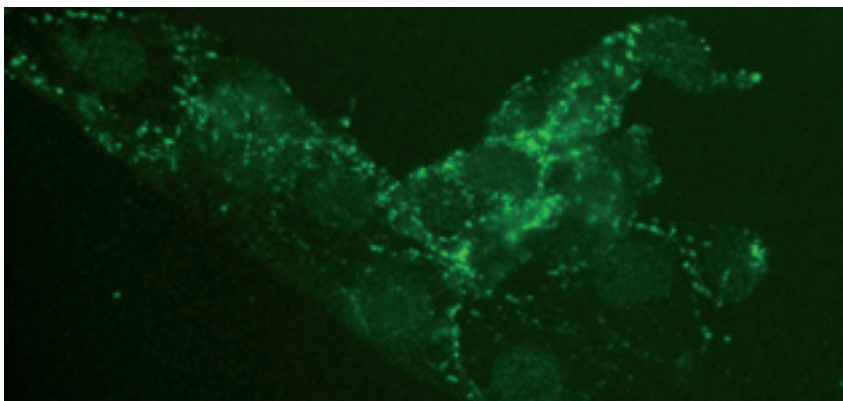


Abb. 3: β -Catenin in endostealen Zellen (Osteoblasten)

schen Veränderungen begünstigen die Evolution von leukämischen Blasten, indem sie proapoptische Gene wie FAS und auch so genannte Tumorsuppressorgene (wie z.B. Zellzyklusinhibitoren) inaktivieren, den Energiestoffwechsel fördern und damit die Selbsterneuerungsfähigkeit der LSC gewährleisten²⁶. Epigenetisch aktive Medikamente wie die Histondeazetylase-Inhibitoren (z.B.

Vorinostat) oder DNMT-Inhibitoren (Aza-cytidin, Decitabin) haben das Potenzial, diesem Prozess entgegenzuwirken (z.B.^{27, 28}) und auch die Effizienz anderer Therapien zu unterstützen²⁹. Es wird aber noch ein beträchtliches Ausmaß an Forschungsarbeit notwendig sein, bis eine effiziente Eliminierung von CSC und LSC aus der endostealen Nische gewährleistet werden kann.

Danksagung: Arbeiten für diese Publikation wurden vom Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank (Projekt No. 13068) gefördert

- 1 Schulenburg A, Bramswig K, Herrmann H, Karlic H, Mirkina I, Hubmann R. et al., *Crit Rev Oncol Hematol* 2010
- 2 Vianello F et al., *Haematologica* 2010; 95(7):1081–1089
- 3 Wang CQ et al., *Blood Cells Mol Dis*; 44(4):275–86
- 4 Lymperi S et al., *Ann N Y Acad Sci*; 1192(1):12–8
- 5 Polyak K et al., *Trends Genet* 2009; 25(1):30–8
- 6 Sottoriva A et al., *Cell Cycle* 2010; 9(8):1472–1479
- 7 Tlsty TD, *Semin Cancer Biol* 2001; 11(2):97–104
- 8 Calandra G et al., *Curr Top Microbiol Immunol* 2010
- 9 Zeng Z et al., *Blood* 2009; 113(24):6215–24
- 10 Savage DG et al., *N Engl J Med* 2002; 346(9):683–93
- 11 Valent P, Deininger M., *Leuk Lymphoma* 2008; 49(4):604–9
- 12 Wihlidal P, Karlic H, Pfeilstöcker M, Klaushofer K, Varga F, *Leuk Res* 2008; 32(3):437–43
- 13 O'Sullivan S et al., *J Bone Miner Res* 2007; 22(11):1679–89
- 14 Sillaber C et al., *Tissue Antigens* 1999; 53(6):559–68
- 15 Recher C et al., *Cancer Res* 2004; 64(9):3191–7
- 16 Thaler R, Karlic H, Spitzer S, Klaushofer K, Varga F, *Apoptosis* 2010; in press
- 17 De Wever O et al., *J Pathol* 2003; 200(4):429–47
- 18 Manolagas SC et al., *Mol Endocrinol* 2007; 21(11):2605–14
- 19 Chung EJ et al., *Blood* 2002; 100(3):982–90
- 20 Karlic H, Lohninger A, Laschan C, Lapin A, Bohmer F, Huemer M, *J Mol Med* 2003; 81(7):435–42
- 21 Travaglio E et al., *Eur J Haematol* 2008; 80(3):216–26
- 22 Karlic H, Schuster D, Varga F, Lapin A, Klindert G, Wihlidal P et al., *Annals of Nutrition and Metabolism* 2007; 51:509
- 23 Schuster D et al., *Annals of Nutrition and Metabolism* 2007; 51:509
- 24 Wagner W. et al., *Exp Gerontol* 2008; 43(11):974–80
- 25 Wagner W. et al., *Stem Cells* 2005; 23(8):1180–91
- 26 Karlic H, Varga F, in: *Epigenetics and Human Health: Linking Hereditary, Environmental and Nutritional Aspects*. Hoboken, NJ, USA: Wiley; 2009; 179–194
- 27 Curion R et al., *Haematologica* 2009
- 28 Karlic H, Varga J, Thaler R, Berger C, Spitzer S, Pfeilstöcker M et al. *The Open Leukemia Journal* 2010; 3:34–42
- 29 Estey E, *Semin Oncol* 2008; 35(4):439–48

Co-Autoren:

Dr. Franz Varga³, Dipl. Biomed. Anal. Cornelia Berger¹, Mag. Roman Thaler³, Univ.-Prof. Dr. Michael Pfeilstöcker^{1, 2, 4}, Univ.-Prof. Mag. Dr. Thomas W. Grunt^{1, 5, 6}, Univ.-Prof. Dr. Peter Valent^{1, 5, 7}

¹ Ludwig Boltzmann Cluster Oncology, Wien

² Ludwig-Boltzmann-Institut für Leukämieforschung, Wien

³ Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA, 4. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien

⁴ 3. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien

⁵ Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung Klinische Onkologie, Medizinische Universität Wien

⁶ Universitätsklinik für Innere Medizin I, Institut für Krebsforschung, Medizinische Universität Wien

⁷ Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Medizinische Universität Wien