

Minireview: Melanom-Stammzellen

Ein neuer Forschungsschwerpunkt der Universitätsklinik des Saarlandes

Minireview: Melanoma Stem Cells

A New Research Focus at the Saarland University Hospital

Autoren

A. Roesch, T. Vogt

Institut

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Homburg/Saar

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256099>
Akt Dermatol 2011; 37:
9–11 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Alexander Roesch
Klinik für Dermatologie,
Allergologie und Venerologie
Universitätsklinikum
des Saarlandes
Kirrbergerstr. 1 – Gebäude 18
66421 Homburg
alexander.roesch@uks.eu

Zusammenfassung

Die Existenz von Tumorzellsubpopulationen mit Stammzeleigenschaften (Tumor-Stammzellen) wurde in den letzten Jahren für eine ganze Reihe von Krebsarten propagiert, einschließlich des malignen Melanoms. Es werden Erwartungen beflügelt, dass exakte Kenntnisse der unlimitierten Selbsterneuerungskapazität von Tumoren zu ganz neuen, möglicherweise kurativen Therapien von Krebserkrankungen führen könnten. Der Be-

griff der Stammzelle impliziert hierbei nicht die Ursprungszelle, aus der ein Tumor hervorgeht – diese Zelle ist bei vielen Krebsarten wie auch beim malignen Melanom nach wie vor nicht bekannt –, sondern der Stammzellbegriff ist operational zu verstehen: Tumor-Stammzellen repräsentieren die Fraktion eines Tumors, die das fortschreitende Wachstum, die Progression, also auch das Rezidiv nach primärer klinischer Remission langfristig propagieren kann.

Modelle der Krebsentstehung: Klonale Evolution oder Tumor-Stammzellhierarchie?

Die derzeit vorherrschende Lehrmeinung zur Krebsentstehung kann am besten mit dem darwinistischen Begriff der klonalen Evolution umschrieben werden. Die davon abgeleitete *klonale Selektions-(Evolutions-)Hypothese* geht davon aus, dass die Heterogenität eines Tumors von der somatischen Akkumulation von genetischen Aberrationen herrührt, die in Konkurrenz zueinander Tumorklone mit variablen Selektionsvorteilen hervorbringen, die dann für Therapie-resistenz, Rezidiv und Metastasierung verantwortlich sind (Abb. 1).

Alternativ hierzu hat sich ein zweites, teilweise konkurrierendes Konzept etabliert, die Tumor-Stammzelltheorie. Bereits 1874 wiesen Francesco Durante und ein Jahr später der Virchowschüler Julius Cohnheim darauf hin, dass Parallelen bestehen zwischen der Biologie von embryonalem Gewebe und der von Krebserkrankungen [1]. Allerdings wurde dieses Konzept erst publik, als im Jahr 1997 die Gruppe um John Dick zeigte, dass nur eine kleine Subpopulation von Zellen bei akuter myeloischer Leukämie, welche charakterisiert sind durch den Oberflächenphänotyp CD38+/CD34–, tatsächlich tumorigen ist, d.h. exklusiv

die Fähigkeit besitzt, in einem immundefizienten Mausmodell erneut eine AML zu rekonstituieren [2]. Das Tumor-Stammzellmodell folgt daher dem Gedanken, dass Krebserkrankungen die physiologische Entwicklung von Organen karikieren, d.h. es existiert auch in Tumoren eine Hierarchie von Zellen unterschiedlicher Differenzierungs- und Selbsterneuerungsgrade [3] (Abb. 1). Die Arbeit von Dick erweiterte maßgeblich unseren tumorbiologischen Horizont und unsere Vorstellung von Krebs, führte aber auch gleichzeitig zu einer weltweiten, teilweise hitzig geführten Debatte über die Wertigkeit dieses Konzepts.

Das Hauptcharakteristikum von Tumor-Stammzellen, die sogenannte Selbsterneuerung, schließt die Fähigkeit zur asymmetrischen Teilung von „Mutter“-Stammzellen, gleichzeitig aber auch die Fähigkeit zur Rekapitulierung der ursprünglichen parentalen Tumorheterogenität ein. Manche Arbeitsgruppen fügen ihrer Definition von Tumor-Stammzellen noch die gesteigerte Kapazität zur Tumorigenität, beispielsweise in murinen Xenotransplantationsmodellen, hinzu [4]. Keinesfalls jedoch – und hier sind sich alle Experten einig – dürfen Tumor-Stammzellen als Zellen missverstanden werden mit pluripotenten Eigenschaften, obwohl manche Tumor-Stammzellen tatsächlich zelllinienübergreifend ausdifferenzieren können, aber vermutlich eher aufgrund einer

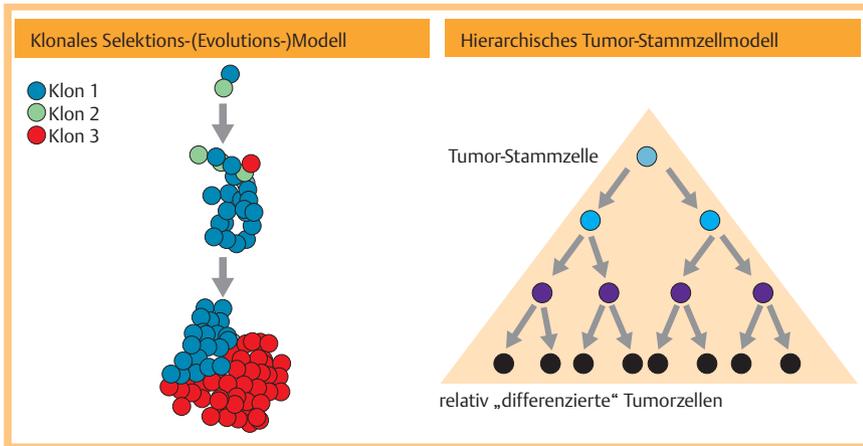


Abb. 1 Aktuell diskutierte Entstehungsmodelle für Krebs.

ohnehin bereits erhöht vorhandenen Plastizität des Ursprungsgewebes. Ebenfalls außen vorgelassen werden sollte die Frage nach der Ursprungszelle von Tumoren. Die Tumor-Stammzellhypothese besagt *nicht*, dass Tumore aus physiologischen adulten Stammzellen entstehen. Dies ist zwar für eine Reihe von Krebserkrankungen gut möglich, ist aber nicht Bestandteil der Definition der Tumor-Stammzelleigenschaft. Zugegebenermaßen stiftete die hämatologisch-onkologisch geprägte Bezeichnung Tumor-Stammzelle in den letzten Jahren eher Verwirrung, v. a. wenn versucht wurde, dieses Konzept auf solide Tumore zu übertragen. Auswege wurden gesucht in Form von Umbenennungen in beispielsweise „Tumor-initiiierende“ oder „-propagierende Zellen“. Allerdings unterliegen letztere Definitionen einer stark methodisch-technischen Doktrin (Tumorinduktion in xenogenen Tiermodellen) und betonen unserer Meinung nach zu wenig die Haupteigenschaft dieser Zellen, i. e. von Quieszenz und der Fähigkeit der unbegrenzten Selbstaufrechterhaltung („self renewal“) eines bereits etablierten menschlichen Tumors.

Die Dynamik der Tumor-Stammzelleigenschaft

Es ist allgemein akzeptiert, dass Krebszellen nicht identisch sind, auch wenn sie demselben Tumor entstammen. Diese *Heterogenität von Tumoren* könnte Ausdruck sein eines interzellulär verschiedenen Potenzials für die Propagierung von Krebs. Die Konsequenzen eines solchen Szenarios würden die moderne Onkologie vor eine beachtliche Herausforderung stellen. Sie müsste mehrere funktionell verschiedene zelluläre Subpopulationen mittels unterschiedlicher Therapiestrategien angehen, eventuell sogar in einer zeitlich penibel geplanten Abfolge. Obwohl die klonale Selektionshypothese und das Tumor-Stammzellmodell von manchen Autoren als konträre Konzepte verstanden werden, haben sie doch eins gemeinsam, die Irreversibilität ihrer zellulären Phänotypen. Eine von unserer Arbeitsgruppe jüngst publizierte Studie lieferte nun erste Hinweise darauf, dass wir bei unserer Vorstellung der Tumorheterogenität sogar eine nächst höhere Ordnung der Komplexität einkalkulieren müssen, **die Reversibilität des zellulären Phänotyps**. Wir konnten eine Subpopulation von Melanomzellen mit Tumor-Stammzellpotenzial identifizieren (in vitro ca. 2–5%, in vivo noch nicht abschließend bestimmt), die sich durch eine hohe Expression der Histon-3-Lysin-4-Demethylase JARID1B (KDM5b/PLU-1/RBP2-H1) von der umgebenden Masse der Melanomzellen abhob [5]. Aus Vorarbeiten war bereits bekannt, dass dieses Enzym in die epigeneti-

sche Regulation von entwicklungsbiologisch relevanten Signaltransduktionswegen, wie beispielsweise dem Notch-Signaling, eingebunden ist [6]. Interessanterweise verloren Melanome ihre Fähigkeit zur unbegrenzten Selbsterneuerung in seriellen Xenotransplantationsexperimenten, wenn JARID1B stabil inhibiert wurde. In Analogie zum ursprünglichen Tumor-Stammzellgedanken impliziert dies, dass die unbegrenzte Aufrechterhaltung eines Tumors grundsätzlich aufgehoben werden kann, wenn die für die Biologie des Tumors kritische Stammzell-Subpopulation ausgelöscht wird, wie hier am Beispiel des Melanoms durch lentivirales shRNA gene silencing von JARID1B. Entfernten wir jedoch die JARID1B+ Subpopulation vor Xenotransplantation nur temporär, z. B. durch fluoreszenzaktivierte Zellsortierung, beobachteten wir weiterhin ein zeitlich unlimitiertes Tumorwachstum. Die Erklärung für diese zunächst paradox erscheinende Konstellation lieferten nachfolgende verfeinerte In-vivo-Studien, in welchen Melanome aus einer einzelnen xenotransplantierten JARID1B+ oder JARID1B– Zelle etabliert werden konnten. Es sollte sich zeigen, dass offenbar auch JARID1B– Melanomzellen in der Lage sind, in Abhängigkeit des jeweiligen Tumormikromilieus (z. B. Versorgung mit Wachstumsfaktoren und Sauerstoff, Zell-Zell-Kontakt, etc.) JARID1B+ Tochterzellen zu generieren. Somit ist die Expression dieser Determinante der Tumoraufrechterhal-

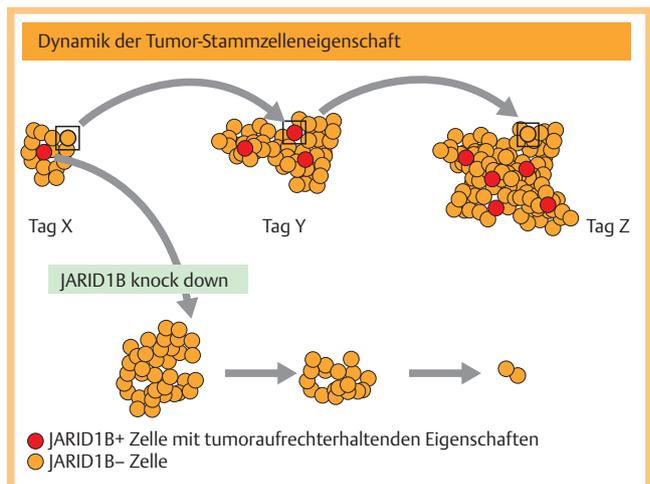


Abb. 2 Modell der dynamischen Tumor-Stammzelleigenschaft. Die hohe Plastizität von Tumoren erlaubt eine stete Neuausbildung von Zellen mit Tumor-Stammzellpotenzial. Nur wenn die Tumor-Stammzellpopulation stabil eliminiert wird, kommt es zur Erschöpfung des Tumorwachstums.

tung keinesfalls als hierarchisch oder unidirektional zu verstehen, sondern vielmehr als dynamischer Prozess („dynamic stemness“,  **Abb. 2**). Andererseits bedeutet dies aber auch, dass eine alleinige therapeutische Elimination von Tumor-Stammzellen eventuell nicht ausreichen würde, einen Tumor endgültig zum Erliegen zu bringen, vor allem dann nicht, wenn die Gabe des Therapeutikums zeitlich limitiert wäre. Viel wahrscheinlicher ist ein mehrstufiger Therapieansatz bestehend aus der Abtötung der schnell proliferierenden Tumormasse plus der Elimination der langsam proliferierenden Stammzellpopulation.

Kombinationstherapien zur Behandlung von Krebs



Basierend auf unseren Vorarbeiten beginnen wir nun zu untersuchen, wie JARID1B+ Melanomzellen im Vergleich zur JARID1B-Masse auf etablierte Zytostatika, aber auch moderne, derzeit in Studien geprüfte Zielmolekül-gerichtete Medikamente ansprechen (z. B. BRAF-, MEK- oder PI3K-Inhibitoren). Erste Ergebnisse bestätigen den seit langem gehegten Verdacht, dass Melanomzellen mit Stammzellpotenzial schon alleine wegen ihrer ausgesprochen langsamen Proliferationskinetik (Quieszenz) einen deutlichen Überlebensvorteil besitzen. Selbstverständlich könnten auch sekundäre Mechanismen der Resistenzerwerbung (z. B. Umgehung von Apoptose, Aufregulation von „drug pumps“ wie z. B. MDR1 oder ABCB5, Generierung von Folgemutationen zur Maskierung molekularer targets, u. v. a. m.) eine Rolle spielen. Dass dieses neue Konzept tatsächlich Einzug in moderne onkologische Kombinationstherapien haben könnte, zeigt eine komplementäre Studie des Massachusetts General Hospital. Sharma und Kollegen gelang es in einem visionären Ansatz, die sich häufig entwickelnde Resistenz von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen auf EGFR-Inhibitoren (z. B. Erlotinib oder Gefitinib) dauerhaft aufzuheben, indem sie die Zellen mit einem zweiten Therapeutikum, in diesem Fall einem Histon-Deacetylaseinhibitor, behandelten [7]. Interessanterweise war der resistente Zellphänotyp mit einer reduzierten Proliferationskinetik und einer hohen Expression von JARID1A/KDM5a, ebenfalls eine Histon-3-Lysin-4-Demethylase, assoziiert. Die Parallelen zu unseren Ergebnissen sind frappierend, vor allem weil Sharma et al. ihre Ergebnisse auch auf das Melanom ausweiten konnten und der therapieresistente Phänotyp durch eine ausgesprochene Reversibilität und somit Plastizität charakterisiert war.

Diskussion



Die Tumor-Stammzellforschung stellt ein neues biomedizinisches Feld dar mit höchster translationaler Relevanz für die klinische Onkologie. Neben der prätherapeutischen, patientenspezifischen Charakterisierung von Tumoren auf das Vorliegen bestimmter Mutationen hin, die als molekulare targets genutzt werden können (individualisierte Krebstherapie, z. B. BRAFV600E im Melanom oder EGFR L858R im nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom), muss zukünftig auch die intratumorale Heterogenität mit ins

therapeutische Kalkül gezogen werden. Die Frage, ob Krebserkrankungen dem klonalen Selektionsmodell oder dem Tumor-Stammzellmodell folgen, bleibt zunächst unbeantwortet. Unserer Meinung nach handelt es sich jedoch bei diesen Modellen nicht um konkurrierende, sondern eher um komplementäre Prozesse, welche beide im Verlauf von Krebs eine Rolle spielen. Denkbar wäre beispielsweise, dass genetische Veränderungen den Progress von Krebserkrankungen als Haupteinflussfaktoren vorantreiben, während epigenetische Phänomene die langfristige Aufrechterhaltung von Tumoren sichern. Da es sich bei Krebszellen biologisch gesehen um ineffiziente und fehlerhafte Systeme handelt, die mit hohen Verlustraten einhergehen (eine Vielzahl von Krebszellen stirbt tagtäglich spontan ab), bedarf es „sporenähnlicher“ Dauerformen, um das Überleben des Gesamttumors langfristig zu sichern. Die Entdeckung der Dynamik der Stammzeleigenschaft eröffnet eine neue Sichtweise, die – stets unter Betonung der Plastizität von Krebszellen – Raum lässt für verschiedene Tumormodelle. Die Kehrseite einer solchen Entwicklung, wenn sie denn in die Praxis überführt werden kann, ist eine weitere Zunahme onkologischer Therapiekosten.

Abstract

Minireview: Melanoma Stem Cells



The existence of subpopulations of cancer cells with stem cell features (cancer stem cells) was investigated in some detail in various types of cancer including malignant melanoma in the past few years. The field keeps promising that a more detailed knowledge about the unlimited capacity of self-renewal, could lead to novel and potentially curative therapies of cancer. Noteworthy, stemness does not reflect the origin of which the cancer is derived from, but the term stemness should better be used operationally: tumor stem cells represent that fraction of cells sustaining the unlimited growth and being the origin of relapses and the progression even after initial remission.

Literatur

- 1 Sell S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 51: 1 – 28
- 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: 730 – 737
- 3 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105 – 111
- 4 Clarke MF, Dick JE, Dirks PB et al. Cancer stem cells – perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res* 2006; 66: 9339 – 9344
- 5 Roesch A, Fukunaga M, Schmidt E et al. A temporarily distinct subpopulation of slow-cycling melanoma cells is required for continuous tumor growth. *Cell* 2010; 141: 583 – 594
- 6 Roesch A, Mueller AM, Stempffl T et al. RBP2-H1/JARID1B is a transcriptional regulator with a tumor suppressive potential in melanoma cells. *Int J Cancer* 2008; 122: 1047 – 1057
- 7 Sharma SV, Lee DY, Li B et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell* 2010; 141: 69 – 80