

Tumorstammzellen- eine Neuheit?

Synonyme:

Cancer (Leukemia)Stem Cell

Tumor stem cell

Cancer Progenitor Cells

Cancer -Initiating Cells

New fronts in an old war?

www.nature.com/nature/focus/cancerhorizons



Forschung in Wien

- Cancer Stem Cell Research Cluster

Nov 2008: Das Übel an der Wurzel packen

!!!Therapie muss die Stammzelle treffen

!!! Resistenz gegenüber den üblichen Therapeutika

- IMBA(Inst. Molek. Biotechnologie) www.imba.oeaw.ac.at/

Knoblich JA. Et.al.

Cell. 2008 Feb 22;132(4):583-97. Review.

[Mechanisms of asymmetric stem cell division.](#)



Stammzeleigenschaften

- Alle Organe im Körper enthalten **organspezifische Stammzellen**, die das Gewebe kontinuierlich erneuern. (= adulte Stammzellen)
- **Asymmetrische Zellteilung** : *nur eine* Zelle wird zur differenzierten Organzelle *die andere* Zelle bleibt als Stammzelle erhalten
- **Ruhezustand**. (Quiescence).
Weniger anfällig für Fehler (Mutagene)
- Brauchen eine spezielle Umwelt :«**Stammzell-Nische**»
eigenes Mikroenvironment

http://www.rotekreuz.at/fileadmin/user_upload/PDF/Blut/Blut.at/Blut_at_30.pdf



Wenn normale Gewebe Stammzellen haben- Warum sollen Tumoren keine haben?

- Löst diese „neue“ Hypothese die komplexen Probleme der Onkologie?
- Was sind die Hoffnungen?:
Target-Therapie :Tumour stem cell-targeted treatment: elimination or differentiation Ann Oncol 2006 17: 1620-1624.
- Was sind die Gefahren der Manipulation von Tumorstammzellen ?:
Sind die Signalkaskaden spezifisch ? Reprogramming??
Siehe dazu auch Forschung aktuell :Archiv
Aug2004, Juli2008,Jänner2009.....

<http://www.rotekreuz.at/blutspende/forschung/forschung-aktuell/>



Probleme der konventionellen Tumorthherapie

- Trifft nur proliferierende Zellen
- Resistenz (primär, sekundär):
MDR-Gene (ABC-Transporter Superfamilie)

http://www.medscape.com/viewarticle/502815_print

From [Nature Reviews Cancer](#)

Tumour Stem Cells and Drug Resistance

Michael Dean; Tito Fojo; Susan Bates

- **Immunescape**
Oberflächeneigenschaft- Maskierung
Schutz durch Nische?



Krebstherapie 2009

1. Proliferation: Zytostatika
Eliminieren proliferierende Zellen- Nebenwirkungen!
G0_Zellen /Nische: **Tumor-Dormancy**
1. Differenzierung: ATRA Vesanoid ®
(Promyelozyten-Leukämie)
2. Überwindung der Drug-Resistance (MDR-Gen)
3. Targeted Therapie
Tyrosinkinasehemmer :Imatinib Glivec ®
4. Beeinflussung des Mikroenvironments
:Angiogenesehemmer Bevacizumab Avastin ®





Stem cell concepts renew cancer research

John E. Dick Blood, Dec 2008; 112: 4793 - 4807. ASH 50TH ANNIVERSARY REVIEW

Heterogenität der Tumorzellen trotz klonaler Entstehung

- Morphologie (seit Virchow bekannt)
- Immunphänotypisierung
- Genetische Marker-Klonale Evolution
- Proliferationsmarker

Auch ältere Literatur aufschlussreich!
Archive! Sind wertvoll !!





Eigenschaften von Tumorstammzellen

- **Aktivierung bestimmter Signalkaskaden**
EGFR , Notch, Sonic Hedgehog, Wnt β Catenin, TGF β , Integrinkaskaden
- **Unterbrechung der Zell-Zellkontakte**
- **EMT:** Epithelial-
Mesenchymale Transitionsprogramm

| | | | |
|--|----------------------|--|---|
| <input type="checkbox"/> R E V I E W | why? | REVIEWS: M. Mimeault and S. K. Batra Interplay of distinct growth factors during epithelial-mesenchymal transition of cancer progenitor cells and molecular targeting as novel cancer therapies Ann. Onc., October 2007; 18 : 1605 - 1619. | Abstract FREE Full Text PDF |
|--|----------------------|--|---|

<http://annonc.oxfordjournals.org/current.dtl>





Tumorstammzellen: Spezifische Proteine??

- **Kinasen** Aurorakinase; Tyrosinkinase, Januskinasen
- PTEN; *protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer*. Science 275/5308/1997: 1943-1947
- Hedgehog früh in der Evolution aufgetreten
- *Wnt/beta-Catenin*-Signalweg ist an der Steuerung vieler Prozesse während der Embryonalentwicklung beteiligt
<http://www.stanford.edu/~rnusse/wntwindow.html>
- Notch-Signalweg ist der am weitesten verbreitete und stark konservierte Signaltransduktionsweg, durch den Zellen auf äußere Signale reagieren können
- .
- CD44 .Adhäsionsmoleküle
- CD133 -Prominin 1





Brat

- bei Fehlen kommt es zu Tumoren im Fliegenhirn
- http://www.imba.oeaw.ac.at/fileadmin/imba/Documents/Press_Releases/JK_Cell0306_dt_final.pdf
- Asymmetric segregation of the tumor suppressor brat regulates self-renewal in Drosophila neural stem cells.

Betschinger J, Mechtler K, Knoblich JA.

Cell. 2006 Mar 24;124(6):1241-53.



Lange Zeiträume sind in der Forschung nötig

- 1867 Cohnheim J. Path Anat Physiol Klin Med. 40:1-79.
Postulat: Krebs entsteht aus Stammzellen
(Ähnlichkeit zwischen fetaler Entwicklung und
Teratokarzinomen)
- 1956 Fialkow Ph. J. Leukämie
- 1960 Myelom C.H. Park Toronto



Aktuell fast 150 Jahren:

- Cancer and embryonic stem cells share genetic fingerprints

At least two modules of genes promote stemness

Published online: 17 April 2008;

doi:10.1038/stemcells.2008.62

[Full Text](#)



Wenn die Zeit reif ist, dann geht es rasch...

- 1994 Lapidot T, et al. Nature. 1994;367:645-648
Nachweis von Leukämienstammzellen
- 1997 ALL Blood 2004 :104: 2919-2925.
1999 CML Review : Cell Cycle. 2009 May 1;8(9):1338-43. Epub 2009 May 17.
- 2003 Mamma (Al-Hajj M PNAS 100(7):3983-8.)
- 2002 Myelom (Pilarski Exp.Hematol)
- 2004 Hirn (Singh Nature 432:396) ; NEJM 353:811
- 2005 Lunge (Kim Cell 121:823)



Cancer: Stem cells and brain tumours 444 :687 Nature

7.12.2006

- Bao *et al.* Glioblastomzellen exprimieren CD133 – schützt vor Strahlen
- Piccirillo *et al.*: bone morphogenetic proteins (BMPs), lösliche Faktoren, die neuronale Vorläuferzellen veranlassen sich zu Astrozyten (Gliazellen) zu differenzieren
BMP vermindern die Tumorbildungskapazität- Gliomzellen(CD133+) reagieren zumindest tw. Auf physiologische Signale und reifen aus (Differentierung)



Rolle der Knochenmarkszellen?

- Gastric Cancer Originating from Bone Marrow-Derived Cells
 - JeanMarie Houghton, Calin Stoicov, Sachiyo Nomura, Arlin B. Rogers, Jane Carlson, Hanchen Li, Xun Cai, James G. Fox, James R. Goldenring, and Timothy C. Wang
Science 26 November 2004 306: 1568-1571





Hepatom www.medscape.com/viewarticle/537725

- Stammzelllinie der Hepatozyten und Hepatozelluläre Karzinom (HCC).
4 Stufen der Differenzierung
- 1. Knochenmarkzellen (können zu „Oval cells“ differenzieren und weiter zu Hepatozyten und Zellen der Gallengänge)
- 2. Hepato-pancreatische Stammzellen
- 3. „Oval cells“
- 4. Hepatozyten.



Nische: Komplize? Schutz?

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2571117&blobtype=pdf>
- [Multiple myeloma bone marrow niche.](#)
- Basak GW, Srivastava AS, Malhotra R, Carrier E. Curr Pharm Biotechnol. 2009 Apr;10(3):345-6.
- PMID: 19355944 [PubMed - in process]
- [Related Articles](#)
- 01.05.06
- [Immunologie/Microenvironment: Auf die Nische kommt es an!](#) Forschung aktuell 5/2006





Contra

- Tumor Growth Need Not Be Driven by Rare Cancer Stem Cells
- Priscilla N. Kelly, Aleksandar Dakic, Jerry M. Adams, Stephen L. Nutt, and Andreas Strasser
Science 20 July 2007: 337.
Many of the lymphoma and leukemia cells in mice can seed new tumors, a result inconsistent with the hypothesis that tumor growth is driven by rare cancer stem cells.

[Abstract »](#) [Full Text »](#) [PDF »](#) [Supporting Online Material](#)



Zusammenfassung.Tumorstammzellen

- Spannendes Forschungsgebiet
 - Komplexe Materie läßt keine einfache Lösung zu
- Magic Bullet (Targeted Therapie) bleibt wohl ein unerfüllbarer? Wunsch

-----Oder?????

PERSPECTIVES:

Carol Ann Huff, William Matsui, B. Douglas Smith, and
Richard J. Jones

The paradox of response and survival in cancer
therapeutics

Blood, Jan 2006; 107: 431 - 434.

[Abstract](#) [Full Text](#) [PDF](#)

