



Fibroblastenheterogenität und deren Auswirkung auf Hautkrebs

Dermale Fibroblasten stellen nicht, wie ursprünglich gedacht, eine homogene Zellpopulation dar, sondern entstehen aus zwei unterschiedlichen Abstammungslinien während der Embryonalentwicklung. Wie kürzlich gezeigt wurde, haben diese beiden Linien eine unterschiedliche Funktion sowohl in der Homöostase der Haut als auch in der Hautregeneration, was die Frage aufwirft, ob sie auch in der Krebsentstehung und in der malignen Progression eine unterschiedliche Rolle spielen.

Krebs war die Ursache von geschätzten 8,2 Millionen Todesfällen weltweit alleine im Jahr 2012,¹ und es wird erwartet, dass die Anzahl neuer Todesfälle weiter zunimmt, da unsere Gesellschaft altert.² Auch die Rate von Melanom und weißem Hautkrebs ist laut Weltgesundheitsorganisation im Laufe der letzten Jahrzehnte angestiegen.³ Trotz intensiver Krebsforschung und der Entwicklung neuer Krebstherapien über die letzten Jahrzehnte hat die Mortalitätsrate von Krebspatienten nicht dementsprechend abgenommen, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass es immer noch keine Therapien gibt, die die Metastasierung von Krebszellen verhindern. Immerhin sind mehr als 90% aller Todesfälle in Verbindung mit soliden Krebsarten auf Metastasen zurückzuführen.⁴ Derzeit werden global zwischen 2 und 3 Millionen neue Fälle von weißem Hautkrebs und etwa 132.000 Melanome jährlich registriert, und somit entsteht jeder dritte diagnostizierte Krebs in der Haut. Während weißer Hautkrebs wie etwa Basal- oder Plattenepithelkarzinome nur selten metastasieren, disseminieren Melanome relativ häufig, und 44–64% aller Patienten entwickeln Gehirnmetastasen im Laufe der malignen Progression, was die Haupttodesursache darstellt.⁵ Diese invasive Krankheit tritt trotz operativer Entfernung immer wieder auf, und die zahlreich zur Verfügung stehenden Chemo- oder Strahlentherapien hatten bislang keinen Effekt auf das Langzeitüberleben der Patienten; daher sind neue, innovative Therapiean-

sätze notwendig. Wie vor Kurzem auf dem Weltkongress für Hautkrebs (World Congress on Cancers of the Skin, WCCS) in Wien von Jeffrey Weber gezeigt wurde, sind Immuntherapien mit Anti-PD1/PD-L1- oder Anti-CTLA-4-Antikörpern beim Melanom vielversprechend. Mehr als die Hälfte aller Melanompatienten, die in klinischen Studien mit einer Kombination von Nivolumab und Ipilimumab oder Pembrolizumab behandelt wurden, sprachen auf die Therapie an und die Behandlungen zeigten eine Langzeitwirkung über mehrere Jahre.⁶ Dieses Ergebnis lässt uns hoffen, dass über kurz oder lang Krebs als chronische und nicht als tödliche Krankheit angesehen werden kann. Und dennoch dürfen wir nicht vergessen, dass mehr als 40% der Melanompatienten nicht auf Immuntherapien ansprechen und auf neue Therapien angewiesen sind.

Obwohl sich die Krebsforschung über viele Jahre hinweg auf die Tumorzellen als Hauptursache für maligne Tumorprogression und Metastasierung konzentriert hat, weisen viele Studien darauf hin, dass das Tumorwachstum nicht nur von den Krebszellen alleine, sondern auch vom Tumorstroma und der Mikroumgebung bestimmt wird⁷ und dass Krebs wohl eher aus einem Ungleichgewicht in der Gewebemöostase heraus entsteht als aus einer einzelnen neoplastischen Zelle oder einem Cluster von neoplastischen Zellen.⁸ Obwohl Veränderungen im Tumorstroma zumeist als sekundäre Folge von neoplastischen Veränderungen im Gewebe angesehen werden, weisen rezente Studien darauf hin,

KEYPOINTS

- Die Haut wird aus mehreren Fibroblastenlinien mit unterschiedlicher Funktion in Homöostase und Regeneration aufgebaut.
- Es gibt Hinweise, dass Krebs-assoziierte Fibroblastensubpopulationen sowohl krebsfördernde als auch -inhibierende Funktionen haben.
- Krebs-assoziierte Fibroblasten sind attraktive Zielscheiben für Krebstherapien, da sie im Gegensatz zu Krebszellen nur selten Mutationen haben.

dass diese Veränderungen eigentlich die primäre Ursache der malignen Progression, aber auch der Tumorinitiation sein könnten.^{9, 10} Dies trifft vor allem auf epitheliale Krebsarten zu, welche die häufigste Form solider Tumoren darstellen und eine bedeutende Ursache der Krebsletalität sind.⁹ Interessanterweise werden nur wenige epitheliale Krebsläsionen zu malignen Tumoren, obwohl die meisten neoplastischen Läsionen genetische Mutationen aufweisen, welche häufig in invasiven und metastatischen Tumoren zu finden sind.⁹ Diese Prozesse erklären das Phänomen der Feldkanzerisierung („field cancerization“), einer klinisch signifikanten Kondition, die sich durch weitgehende Veränderungen im Gewebe oder Organ über das Krebsareal hinaus auszeichnet, wie etwa multifokale und wiederkehrende epitheliale Tumoren, die mit umfassenden Veränderungen im umgebenden Gewebe assoziiert sind.⁹

Krebs-assoziierte Fibroblasten

Dass abgesehen von Endothelzellen und Immunzellen auch Fibroblasten des Tumorstromas, welche während des gesamten Prozesses der Krebsentstehung und -progression in engem Kontakt mit den Krebszellen stehen, bedeutende Regu-

latoren der Karzinogenese sind, lässt sich kaum abstreiten.¹¹ Auch wenn unser Wissen über die Funktion von ruhenden und aktivierten Fibroblasten im Tumor begrenzt ist, deuten mehrere Studien darauf hin, dass sich die sogenannten Krebs-assoziierten Fibroblasten (KAF) deutlich von Fibroblasten im gesunden Gewebe unterscheiden¹²⁻¹⁴ und dass die phänotypischen wie auch funktionalen Veränderungen die Tumorprogression und -invasion beeinflussen.^{12, 15}

Ursprünglich wurden die tumorfördernden Effekte der KAF einer Subpopulation von Myofibroblasten zugesprochen, die eine große Menge an anregenden, parakrinen Faktoren sezernierten.¹² Auch heute noch ist die Herkunft der Krebs-assoziierten Fibroblasten nicht restlos geklärt. Es wird vermutet, dass sie sich entweder aus normalen, residenten Fibroblasten entwickeln oder aber durch eine Epithel-zu-Mesenchym-Transition (EMT) aus Epithel- oder Karzinomzellen oder via Transdifferenzierung aus anderen Zelltypen wie beispielsweise aus Endothelzellen, Perizyten oder mesenchymalen Stammzellen entstehen (Abb. 1).¹⁶ Das liegt vermutlich auch daran, dass die Marker, die zur Identifizierung von KAF verwendet werden, wie etwa „ α smooth muscle actin“, Vimentin oder S100A4/FSP und „fibroblast activating protein“ (FAP), auch von anderen Zelltypen im Tumorstroma exprimiert werden.¹⁷ KAF weisen sowohl eine phänotypische als auch genetische Heterogenität auf, aber die funktionelle Signifikanz dieser Diversität ist noch weitgehend ungewiss.^{12, 17, 18} Die Metastasierung ist ein vielstufiger Prozess, und KAF wurde eine Rolle in unterschiedlichen Phasen der metastatischen Kaskade zugesprochen, sowohl im primären Tumor als auch in entfernten Metastasen. Eine interessante Studie hat beispielsweise gezeigt, dass verschiedene von KAF stammende Signale eine Schlüsselrolle in der Selektion von Brustkrebszellen spielen, die diese Krebszellen speziell zur Metastasierung in Knochen bewegt.¹⁹ Auch wenn eine Reihe von Studien in diversen Organen Unterschiede in der Funktion von KAF im primären Tumor, in der prämetastatischen Nische und in Metastasen aufgezeigt haben, ist unser Wissen noch sehr limitiert, vor allem was den Hautkrebs betrifft. Doch das sollte sich ändern, denn KAF stellen einen sehr at-

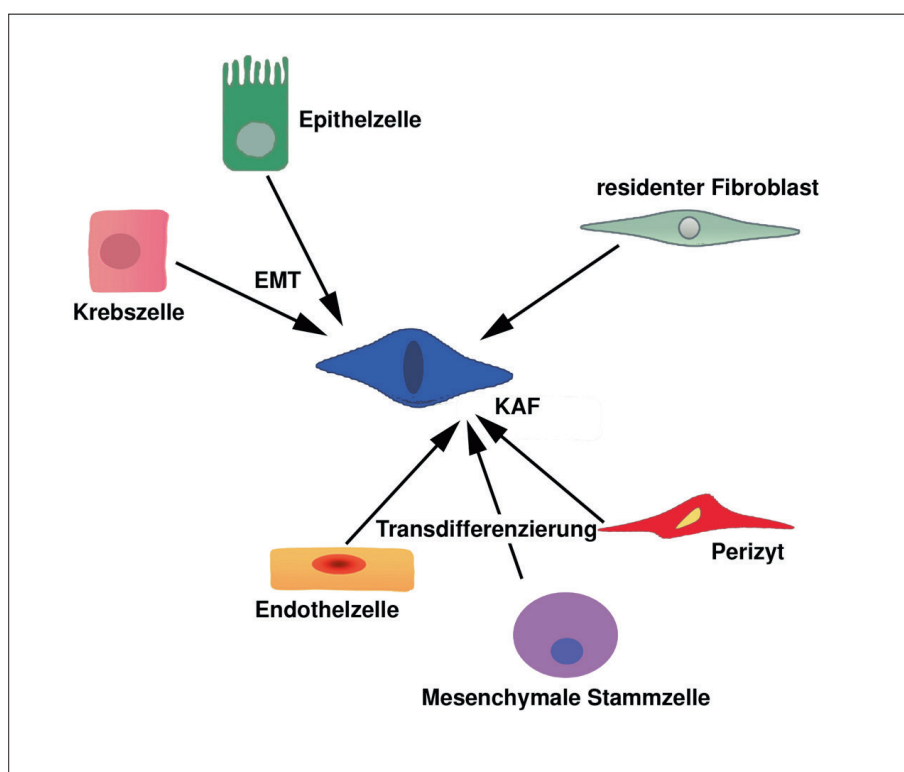


Abb. 1: Entstehung der Krebs-assoziierten Fibroblasten (KAF)

traktiven Angriffspunkt für neue Krebstherapien dar, vor allem deswegen, weil sie im Gegensatz zu Krebszellen nur selten Mutationen aufweisen.²⁰⁻²²

Die Architektur der Haut wird von Fibroblastenlinien mit einzigartiger Funktion bestimmt

Wir und andere Forscher haben kürzlich gezeigt, dass die Dermis der Haut aus zwei unterschiedlichen Fibroblastenlinien aufgebaut ist, welche unterschiedliche Funktionen in der Entwicklung und Homöostase der Haut haben (Abb. 2).²³⁻²⁴ Während (in muriner Haut) die sogenannte papilläre Abstammungslinie die obere Dermis inklusive der dermalen Papilla der Haarfollikel, des sogenannten „dermal sheath“ (Fibroblasten, die die Haarfollikel direkt umgeben), und den Arrector-pili-Muskel bildet und für die Entstehung der Haarfollikel essenziell ist, bildet die zweite Abstammungslinie die untere Dermis, bestehend aus den retikulären Fibroblasten, welche den Großteil der extrazellulären Matrix synthetisieren, den Präadipozyten und Adipozyten der Hypodermis.²³ Interessanterweise haben diese beiden Abstammungslinien nicht nur eine unterschiedliche Rolle in der Entwicklung der

Haut, sondern auch in der Wundheilung²³ sowie in fibrotischen Pathologien der Haut.²⁵ Wie auch die Fibrose wird die erste Phase der dermalen Wundheilung vorrangig von Fibroblasten der retikulären Abstammungslinie dominiert, was möglicherweise die Ursache von Narbenbildung und dem Fehlen von Haarfollikeln im Wundbett in adulter Haut ist. Die Tatsache, dass diese beiden Fibroblastenlinien eine unterschiedliche Rolle in der Homöostase und Regeneration der Haut haben, weist darauf hin, dass sie möglicherweise auch einzigartige Funktionen während der epithelialen Krebsentstehung haben.

Unterschiedliche Funktion von Fibroblasten in der Hautkrebsentstehung

Interessanterweise konnten wir in einem murinen Hautkrebsmodell, in dem die Aktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalweges in epidermalen Stammzellen zu Haarfollikeltumoren führt, zeigen, dass die epidermale Wnt/ β -Catenin-Stabilisierung nicht nur Veränderungen in der Epidermis hervorruft, sondern auch die Fibroblasten zu einem neonatalen Zustand reprogrammiert, was zu umfassenden Veränderungen in der Struktur der

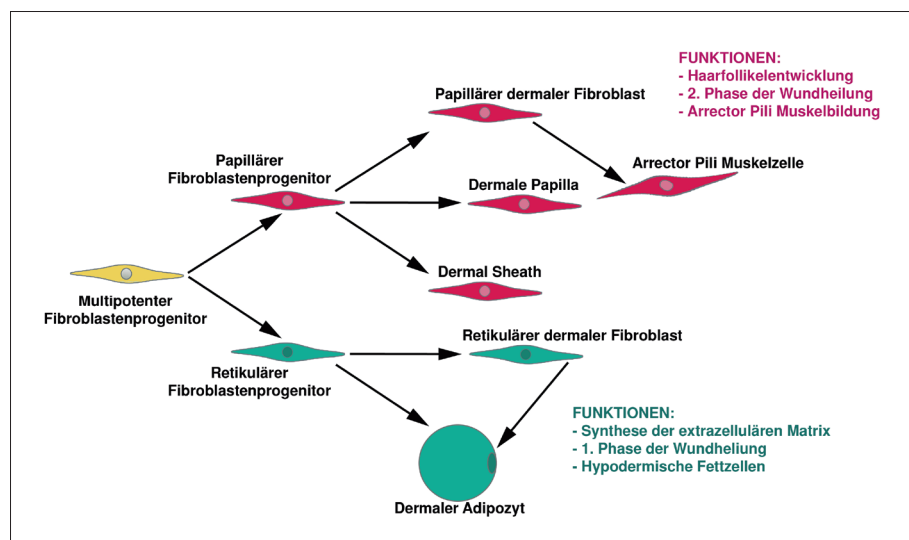


Abb. 2: Abstammungslinie von Fibroblasten der Haut

Dermis führt und die Proliferation der Fibroblasten enorm anregt.^{26, 27} Darüber hinaus haben wir festgestellt, dass die beiden Fibroblastenlinien auf verschiedene Signale, die von den neoplastischen Epithelzellen kommen, reagieren, dementsprechend durch einzigartige Prozesse die Dermis modulieren und somit die Entstehung von Haarfollikeltumoren fördern.²⁷ Unsere Daten weisen außerdem darauf hin, dass im Besonderen die papillären Fibroblasten, die in engem Kontakt mit den epidermalen Zellen der Haarfollikel stehen, in der ersten Phase der Haarfollikeltumorbildung wichtig sind.²⁷ Diese Fakten sprechen dafür, dass die beiden Fibroblastenlinien auch in der Entstehung und Progression von anderen Hautkrebsarten eine spezielle Funktion haben. Bislang wurde das Bestehen von unterschiedlichen Fibroblastenlinien nur in der Haut nachgewiesen, aber vermutlich werden auch andere Organe aus mehreren Fibroblastenlinien mit unterschiedlichen Funktionen aufgebaut. Diese Annahme wird von Studien gestützt, die zeigen, dass die Depletion aller Krebs-assoziierten Fibroblasten in Mausmodellen für das Pankreaskarzinom das Tumorwachstum verstärkt,^{28, 29} was darauf hinweist, dass nicht alle KAF krebsfördernd sind. Dass Fibroblasten auch die Abwehr von Krebs unterstützen, wurde in einer Studie bewiesen, in der bestimmte Fibroblasten Subpopulationen Epithelzellen vor Mutationen der DNA schützen, indem sie Karzinogene einkapseln.³⁰ Darüber hinaus können dermale Fibroblasten die Epithel-

zu-Mesenchym-Transition von Melanomenzellen verhindern.³¹

Das sind nur einige wenige Beispiele dafür, dass Fibroblasten sowohl krebsfördernde als auch -inhibierende Funktionen haben. Um neue Krebstherapien zu finden, sollte daher ein besonderes Augenmerk auf die Rolle unterschiedlicher Fibroblastenlinien oder Subpopulationen in den verschiedenen Stadien der Krebsentstehung und Metastasierung gelegt werden. ■

Autorin:

Dr. Beate M. Lichtenberger

Skin & Endothelium Research Division (SERD)

Department of Dermatology,

Medical University of Vienna

Anna Spiegel Center of

Translational Research, Wien

E-Mail: beate.lichtenberger@meduniwien.ac.at

■1509

Literatur:

1 Ferlay J et al: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-403 2 Cortez E et al: Functional subsets of mesenchymal cell types in the tumor microenvironment. *Semin Cancer Biol* 2014; 25: 3-9 3 WHO: <http://www.who.int/uv/faq/skincancer> 4 Valastyan S, Weinberg RA: Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011; 147: 275-92 5 Davies MA et al: Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011; 117: 1687-96 6 Weber J: Immunotherapy of melanoma – from revolution to evolution. *WCCS/EADO* 2016; Oral Presentation 7 Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-74 8 Brabletz T et al: Roadblocks to translational advances on metastasis research. *Nat Med* 2013; 19: 1104-9

9 Dotto GP et al: Multifocal epithelial tumors and field cancerization: stroma as a primary determinant. *J Clin Invest* 2014; 124: 1446-53 10 Goruppi S, Dotto GP: Mesenchymal stroma: primary determinant and therapeutic target for epithelial cancer. *Trends Cell Biol* 2013; 23: 593-602 11 Kalluri R, Zeisberg M: Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 392-401 12 Costea DE et al: Identification of two distinct carcinoma-associated fibroblast subtypes with differential tumor-promoting abilities in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2013; 73: 3888-901 13 Lim KP et al: Fibroblast gene expression profile reflects the stage of tumour progression in oral squamous cell carcinoma. *J Pathol* 2011; 223: 459-69 14 Tchou J et al: Human breast cancer associated fibroblasts exhibit subtype specific gene expression profiles. *BMC Med Genomics* 2012; 5: 39 15 Orimo A et al: Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 2005; 121: 335-48 16 Cirri P, Chirugi P: Cancer associated fibroblasts: the dark side of the coin. *Am J Cancer Res* 2011; 1: 482-97 17 Madar S et al: 'Cancer associated fibroblasts' – more than meets the eye. *Trends Mol Med* 2013; 19: 447-53 18 Sugimoto H et al: Identification of fibroblast heterogeneity in the tumor microenvironment. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 1640-6 19 Zhang XH et al: Selection of bone metastasis seeds by mesenchymal signals in the primary tumor stroma. *Cell* 2013; 154: 1060-73 20 Allinen M et al: Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer. *Cancer Cell* 2004; 6: 17-32 21 Campbell I et al: Clonal mutations in the cancer-associated fibroblasts: the case against genetic coevolution. *Cancer Res* 2009; 69: 6765-8; discussion 6769 22 Qiu W et al: No evidence of clonal somatic genetic alterations in cancer-associated fibroblasts from human breast and ovarian carcinomas. *Nat Genet* 2008; 40: 650-5 23 Driskell RR et al: Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development and repair. *Nature* 2013; 504: 277-81 24 Rinkevich Y et al: Skin fibrosis. Identification and isolation of a dermal lineage with intrinsic fibrogenic potential. *Science* 2015; 348: aaa2151 25 Mastrogiannaki M et al: Beta-catenin stabilization in skin fibroblasts causes fibrotic lesions by preventing adipocyte differentiation of the reticular dermis. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1130-42 26 Collins CA et al: Reprogramming adult dermis to a neonatal state through epidermal activation of beta-catenin. *Development* 2011; 138: 5189-99 27 Lichtenberger BM et al: Epidermal beta-catenin activation remodels the dermis via paracrine signalling to distinct fibroblast lineages. *Nat Commun* 2016; 7: 10537 28 Ozdemir BC et al: Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreatic cancer with reduced survival. *Cancer Cell* 2014; 25: 719-34 29 Rhim AD et al: Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2014; 25: 735-47 30 Zhang J et al: Fibroblast-specific protein 1/S100A4-positive cells prevent carcinoma through collagen production and encapsulation of carcinogens. *Cancer Res* 2013; 73: 2770-81 31 Zhou L et al: Dermal fibroblasts induce cell cycle arrest and block epithelial-mesenchymal transition to inhibit the early stage melanoma development. *Cancer Med* 2016; 5: 1566-79