

- ▶ **Onkogene Mutationen in epidermalen Stammzellen** führen nicht nur zu Veränderungen in der Epidermis.
- ▶ Sie induzieren auch die **Freisetzung verschiedener epidermaler Signale**, auf welche dermale Fibroblasten unterschiedlicher embryonaler Abstammungslinien mit einzigartiger Funktion in der Homöostase und Regeneration der Haut ganz spezifisch reagieren und somit die Mikroumgebung derart verändern, dass das Wachstum von Hauttumoren gefördert wird.



Parakrine Signalisierung

Epidermale β -Catenin-Aktivierung reprogrammiert Fibroblasten und verändert die Dermis

Lichtenberger BM, Mastrogiannaki M, Watt FM, **Epidermal β -catenin activation remodels the dermis via paracrine signalling to distinct fibroblast lineages**. Nat Commun. 2016 Feb 3; 7:10537. DOI: 10.1038/ncomms10537.

Autorin: Mag. Ana Korosec und Dr. Beate M. Lichtenberger, Skin & Endothelium Research Division (SERD), Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien; Anna Spiegel Center of Translational Research, Wien

Wenn Hauttumore entstehen, verändert sich nicht nur die Epidermis, sondern es werden auch tiefgreifende Veränderungen in der Dermis hervorgerufen. Diese Studie gibt Aufschluss darüber, wie typische onkogene Mutationen in Epithelzellen dermale Zellen zu Krebs-assoziierten Fibroblasten reprogrammieren und ganz charakteristische stromale Reaktionen auslösen.

Fibroblastenlinien mit einzigartiger Funktion

Dermale Fibroblasten sind keine homogene Zellpopulation, wie ursprünglich angenommen wurde, sondern entstehen während der Embryogenese aus mehreren Fibroblastenlinien, die sich in ihrer Funktion, in der Entwicklung und Homöostase der Haut unterscheiden¹. In muriner Haut bildet eine Fibroblastenlinie – die papilläre Abstammungslinie – die obe-

re Dermis sowie die dermalen Komponenten der Haarfollikel, die Dermale Papilla mit instruktiven Funktionen für den Haarzyklus und das Dermale Sheath. Diese papillären Fibroblasten sind für die Entstehung der Haarfollikel und des Arrector-Pili-Muskels essenziell. Die zweite Fibroblastenlinie bildet die untere Dermis und umfasst die retikulären Fibroblasten, die den Großteil der fibrillären extrazellulären Matrix synthetisieren, die Präadipozyten und die Adipozyten der Hypodermis. Abgesehen von der unterschiedlichen Rolle in der Entwicklung der Haut und ihrer Anhefte, haben diese beiden Abstammungslinien auch unterschiedliche Funktionen in der Hautregeneration¹ und in fibrotischen Pathologien der Haut², die vorrangig durch aberrante Zellen der retikulären Fibroblastenlinie verursacht werden. Ähnlich der Fibrose, wird die erste Phase der dermalen Wundheilung von retikulären Fibroblasten dominiert, was zumin-

dest zum Teil die Narbenbildung und das Fehlen von Haarfollikeln im Wundbett in adulter Haut erklärt. Die verschiedenen Funktionen dieser beiden Fibroblastenlinien in der Homöostase und Regeneration der Haut deuten darauf hin, dass sie möglicherweise auch unterschiedliche Funktionen während der Entstehung und Progression von epithelialen Tumoren haben.

Unterschiedliche epidermale Signale reprogrammieren dermale Fibroblasten

In einem Hautkrebsmodell in der Maus, in dem die Aktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalweges in epidermalen Stammzellen zu Haarfollikeltumoren führt, konnten wir zeigen, dass epidermale Wnt/ β -Catenin-Stabilisierung nicht nur zu Transformationen in der Epidermis führt, sondern auch die Gensignatur und Eigenschaften von

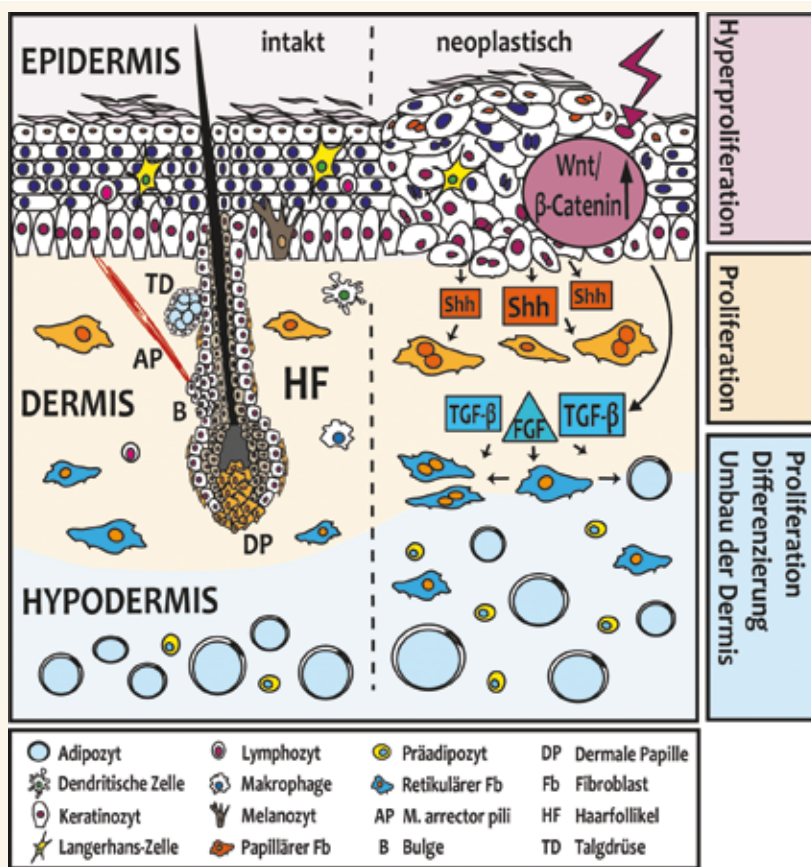


Abb. 1: Epidermale Wnt/β-Catenin-Aktivierung verändert die dermale Nische

Aberrante Aktivierung des Wnt/β-Catenin-Signalweges in epidermalen Stammzellen führt zu Hyperproliferation in der Epidermis und eventuell zu Haarfollikeltumoren. Die mutierten Epithelzellen sezernieren eine Vielzahl an Wachstumsfaktoren wie etwa Shh, TGFβ2 und FGFs, die die Gensignatur und Eigenschaften der dermalen Fibroblasten ändern. Während Shh vor allem papilläre Fibroblasten zur Proliferation anregt, reguliert TGFβ die Proliferation der retikulären Fibroblasten und Präadipozyten sowie deren Differenzierung zu Adipozyten. Außerdem verändern diese parakrinen Signale auch die Expression von Kollagenen und anderen Proteinen der extrazellulären Matrix sowie von Enzymen, die die Dermis ummodulieren, was zu einem enormen Umbau der dermalen Nische führt, die das Tumorwachstum fördert.

Fibroblasten reprogrammiert, was zu umfassenden Veränderungen in der Struktur der Dermis führt und die Proliferation der Fibroblasten enorm anregt^{3, 4}. Darüber hinaus haben wir festgestellt, dass neoplastische Epithelzellen eine Vielzahl an Wachstumsfaktoren sezernieren, auf welche die beiden Fibroblastenlinien unterschiedlich reagieren, und dementsprechend durch einzigartige Prozesse die Dermis modulieren und somit die Bildung von Haarfollikeltumoren fördern⁴. Während Sonic Hedgehog (Shh) vor allem die Proliferation von papillären Fibroblasten anregt, kontrolliert der Transforming-Growth-Faktor-β-(TGF-β)-Signalweg die Proliferation von retikulären Fibroblasten sowie deren Differenzierung zu Adipozyten und die Umstrukturierung der dermalen extrazellulären Matrix⁴. Unsere Daten weisen außerdem darauf hin, dass vor allem die papillären Fibroblasten, welche ständig in engem Kontakt mit den epidermalen Zellen der Haarfollikel sind, in der ersten Phase der Haarfollikeltumorbildung

wichtig sind, während retikuläre Fibroblasten möglicherweise erst später die Tumorentwicklung fördern⁴.

Da Krebs-assoziierte Fibroblasten im Gegensatz zu Tumorzellen nur selten Mutationen aufweisen, stellen sie attraktive Zielscheiben für neue Krebstherapien dar. Allerdings müssen die Funktionen der beiden Fibroblastenlinien in den verschiedenen Phasen der Tumorentwicklung noch genauer untersucht werden, da sie je nach Kontext sowohl krebsfördernde als auch

krebsinhibierende Funktionen haben könnten.

- 1 Driskell RR, Lichtenberger BM, Hoste E, Kretzschmar K, Simons BD, Charalambous M et al. Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development and repair. *Nature*. 2013 Dec 12; 504(7479):277–81. PubMed PMID: 24336287. Pubmed Central PMCID: 3868929
- 2 Mastrogiannaki M, Lichtenberger BM, Reimer A, Collins CA, Driskell RR, Watt FM. beta-Catenin Stabilization in Skin Fibroblasts Causes Fibrotic Lesions by Preventing Adipocyte Differentiation of the Reticular Dermis. *The Journal of investigative dermatology*. 2016 Jun; 136(6):1130–42. PubMed PMID: 26902921. Pubmed Central PMCID: 4874948
- 3 Collins CA, Kretzschmar K, Watt FM. Reprogramming adult dermis to a neonatal state through epidermal activation of beta-catenin. *Development*. 2011 Dec; 138(23):5189–99. PubMed PMID: 22031549. Pubmed Central PMCID: 3210498
- 4 Lichtenberger BM, Mastrogiannaki M, Watt FM. Epidermal beta-catenin activation remodels the dermis via paracrine signalling to distinct fibroblast lineages. *Nature communications*. 2016 Feb 03; 7:10537. PubMed PMID: 26837596. Pubmed Central PMCID: 4742837

Die Arbeitsgruppe von **Beate Lichtenberger** in der Skin & Endothelium Research Division an der Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinischen Universität Wien, beschäftigt sich damit, wie unterschiedliche dermale Fibroblastensubpopulationen mit Krebszellen interagieren und das Hauttumorstadium fördern. Ziel ist es, neue personalisierte Therapien für Krebspatienten zu finden. Außerdem untersucht ihr Team die Rolle von Fibroblasten in der Wundheilung und in Hautpathologien, die von Fibroblasten verursacht werden, wie beispielsweise Sklerodermie oder Keloide, für die es bislang keine effektiven Therapieansätze gibt.

