

## Bereiten uns Stammzellen Magengeschwüre?

Regula J. Müller, Urs Schanz, Jörg D. Seebach

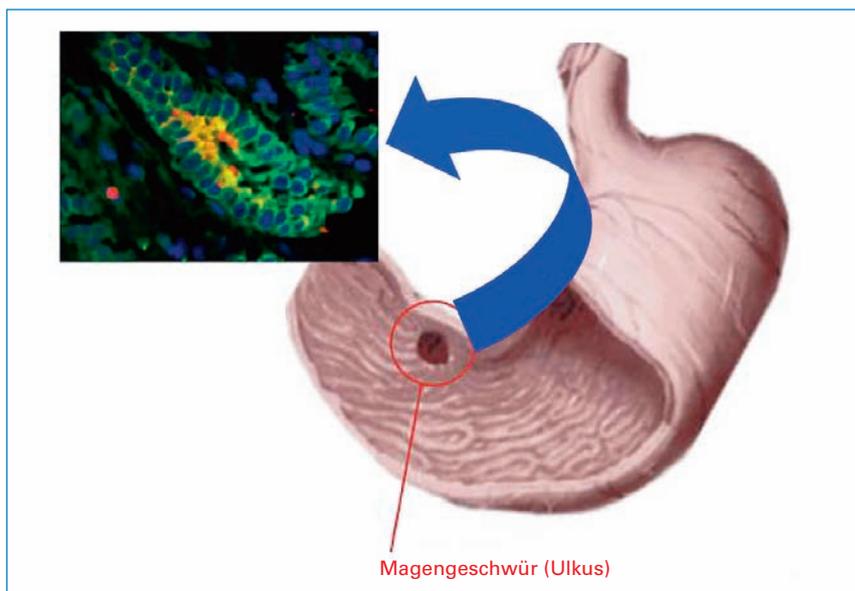
Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich

Zusammenhänge zwischen Infektionen, chronischer Entzündung und der Entstehung von Krebs sind schon länger bekannt; dass dabei aber auch Stammzellen aus dem Knochenmark eine Rolle spielen könnten, ist alarmierend. Trotz des peinlichen Fälscherskandals um den südkoreanischen Professor Hwang geht der «Stammzell-Hype» momentan ungebremst weiter. Die Therapiemöglichkeiten, um mit Stammzellen beschädigte Zellen und Gewebe funktionell zu ersetzen, erscheinen theoretisch unbegrenzt. Die Arbeiten von Jean-Marie Houghton u.a. geben aber Anlass zu einem kritischen Gedankenanstoss und liefern ein warnendes Gegenargument [1, 2]. Was macht Stammzellen eigentlich so faszinierend? Es ist ihre Eigenschaft zur kontinuierlichen Selbsterneuerung, ähnlich wie Krebszellen!

*Helicobacter*-Infektionen erzeugen eine persistierende Gastritis, welche die Produktion wachstumsfördernder und DNA-schädigender Substanzen stimuliert, was wiederum zu Mutationen der Gewebezellen und zu Magenkrebs führt. Die Beschreibung dieses Zusammenhangs zwischen chronischer Entzündung und maligner Gewebetransformation geht bis ins Jahr 1863 zurück als

Virchow die Hypothese äusserte, «lymphoretikuläre Infiltrate» veranlassten die Tumorbildung an Orten chronischer Entzündungen [3]. Jean-Marie Houghton u.a. haben nun aber in einem Mausmodell entdeckt, dass Magenkrebs nicht aus maligne entarteten Magengewebszellen entsteht, sondern aus Knochenmarkstammzellen. Dies ist erstaunlich, da man bislang eher davon ausging, dass adulte Stammzellen aus dem Knochenmark beschädigtes Gewebe regenerieren. Die chronische Entzündung im Magen führt zur Einwanderung von Stammzellen aus dem Knochenmark, welche apoptotische Epithelzellen ersetzen, sich aber in diesem «Milieu» offenbar zu Krebszellen entwickeln können [4] (Abb. 1 ) . Da Knochenmarkstammzellen die Fähigkeit zur Fusion mit anderen Zellen aufweisen, kann eine sogenannte Transdifferenzierung in periphere Gewebszellen vorgetäuscht werden [5]. Es blieb also die Frage, ob die beobachteten Krebsstammzellen durch eine Fusion von Knochenmarkstammzellen mit malignen Magenepithelzellen entstanden waren. Die Autoren fanden keine Hinweise dafür, die Zellen wiesen nur einen Zellkern mit einer normalen DNA-Menge und einem normalen Chromosomensatz auf. Trotzdem bleibt dies ein wesentlicher Kritikpunkt der Studie [6]. In einem weiteren Mausmodell wurde vor kurzem nämlich die Fusion von Knochenmarkszellen sowohl mit gesunden wie auch mit neoplastischen intestinalen epithelialen Progenitor- und Stammzellen beschrieben [7]. Diese Fusion führte aber nicht zum Tumorwachstum, sondern spielte eine wichtige Rolle bei der Regeneration des beschädigten Gewebes. Auch klinische Studien über den Ursprung epithelialer Neoplasien (Brustkrebs, Nierenzellkarzinom) sowie die Tumorangio-genese nach hämatopoietischen Stammzelltransplantationen ergaben widersprüchliche Ergebnisse bezüglich einer Beteiligung von Spenderknochenmarkszellen [8–10].

Die Datenlage bezüglich Krebsentstehung aus Knochenmarkstammzellen ist also noch sehr unklar. Die Theorie, dass zirkulierende Knochenmarkstammzellen wie gewebsspezifische Stammzellen maligne transformieren können, ist jedoch plausibel. Erstens besitzen sie aktive Wachstumsprogramme für die kontinuierliche Selbsterneuerung. Zweitens sind sie langlebig und dadurch viel anfälliger für genetische Defekte. Eine Erklärung für die Tumorentstehung aus Stammzellen könnte sein, dass sie am Ort einer chronischen Entzündung gezwungen sind, sich mehrmals in einer mutationsfördernden Umgebung zu teilen. Diese Krebsstammzellen sind vermehrt chemo-



**Abbildung 1**

adaptiert aus Houghton JM et al. Science 2004;306:1569.

*Helicobacter*-induziertes Magengeschwür führt im Mausmodell zu Magenkrebs: Die Mehrzahl der neoplastischen Magenepithelzellen sind differenzierte Knochenmarkstammzellen. Die gelb gefärbten Zellen sind sowohl für Betagalactosidase (rot, Knochenmarkstammzellmarker) wie auch für Zytokeratin (grün, Epithelzellmarker) positiv, die Mischfarbe Gelb gibt an, dass es sich hier um epithelial differenzierte Krebszellen aus dem Knochenmark handelt.

resistent, haben das Potenzial zur Metastasenbildung und sind möglicherweise verantwortlich für Rezidive nach der Behandlung. Während schnell wuchernde Krebszellen durch Chemotherapeutika oft relativ gut kontrolliert werden können, müssen effiziente Tumorbehandlungen der Zukunft aber auch den nur kleinen Anteil der Krebsstammzellen eliminieren [2,11].

Die Stammzelltherapie ist vielleicht eine der aussichtsreichsten Möglichkeiten der Medizin dieses Jahrhunderts. Neben der grossen Euphorie äussern einige Expertinnen und Experten aber grundlegende Bedenken, insbesondere aufgrund

der möglichen Tumorentstehung. Die kontroversen Entwicklungen auf dem Gebiet der Stammzellforschung müssen sorgfältig analysiert werden, um voreiligen Schlussfolgerungen vorzubeugen. Die wichtige Frage, ob und wie adulte Stammzellen bei der Entstehung von Krebs beteiligt sind, muss noch genau erforscht werden, bevor man allgemein «grünes Licht» geben kann für die Stammzelltherapie. Aufgrund ihrer erfolgreichen klinischen Anwendung sollte dabei die hämatopoietische Stammzelltransplantation unbedingt als experimentelles Modell betrachtet und entsprechend ausgewertet werden.

#### Literatur

- 1 Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004;306(5701):1568-71.
- 2 Houghton J, Morozov A, Smirnova I, Wang TC. Stem cells and cancer. *Semin Cancer Biol* 2007;17(3):191-203.
- 3 Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357(9255):539-45.
- 4 Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986;315(26):1650-59.
- 5 Terada N, Hamazaki T, Oka M, Hoki M, Mastalerz DM, Nakano Y et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002;416(6880):542-45.
- 6 Marx J. Medicine. Bone marrow cells: the source of gastric cancer? *Science* 2004;306(5701):1455-7.
- 7 Rizvi AZ, Swain JR, Davies PS, Bailey AS, Decker AD, Wilenbring H et al. Bone marrow-derived cells fuse with normal and transformed intestinal stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(16):6321-5.
- 8 Smith MJ, van Cleef PH, Schattenberg AV, van Krieken JH. The origin of epithelial neoplasms after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91(2):283-4.
- 9 Peters BA, Diaz LA, Polyak K, Meszler L, Romans K, Guinan EC et al. Contribution of bone marrow-derived endothelial cells to human tumor vasculature. *Nat Med* 2005;11(3):261-2.
- 10 Yilmaz Y, Lazova R, Qumsiyeh M, Cooper D, Pawelek J. Donor Y chromosome in renal carcinoma cells of a female BMT recipient: visualization of putative BMT-tumor hybrids by FISH. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(10):1021-4.
- 11 Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells. *N Engl J Med* 2006;355(12):1253-61.

#### Korrespondenz:

PD Dr. med. Jörg Seebach  
 Universitätsspital Zürich  
 Departement für Innere Medizin  
 Rämistrasse 100  
 CH-8091 Zürich  
[klinseeb@usz.unizh.ch](mailto:klinseeb@usz.unizh.ch)