

De rol van ondersteunende cellen in het beenmerg in de pathogenese van myelodysplasie en acute leukemie

The role of niche cells in the pathogenesis of myelodysplasia and leukemia

S. Aggarwal en M.H.G.P. Raaijmakers

Samenvatting

In de afgelopen jaren is toenemend duidelijk geworden dat het tumormicromilieu een belangrijke rol speelt in het ontstaan en het biologische gedrag van kanker. Signalen afkomstig uit het micromilieu spelen een rol in de maligne progressie en overleving van kankercellen. Recente bevindingen, afkomstig uit studies in muismodellen, laten verder zien dat primaire afwijkingen in het beenmergmicromilieu aan de basis kunnen liggen van afwijkingen in de hematopoëse, inclusief het ontstaan van leukemie. Hoewel de betekenis voor humane ziekte op dit moment onduidelijk is, openen deze ontwikkelingen de mogelijkheid dat in de toekomst niet alleen hematopoëtische cellen, maar ook de ondersteunende cellen in het beenmerg het doelwit zullen vormen van de behandeling van (pre)leukemische aandoeningen. Dit artikel beoogt een overzicht te geven van deze ontwikkelingen.

(Ned Tijdschr Hematol 2012;9:3-10)

Summary

The tissue microenvironment has been implicated in the initiation and progression of cancer. Signals from ancillary cells have earlier been shown to propagate survival and malignant progression of neoplastic lesions. Recent evidence in the hematopoietic system supports the view that primary genetic alterations in niche cells can induce dysplastic alterations and leukemic transformation, thus supporting a concept of niche-induced oncogenesis.

While the significance of this concept in human disease remains to be determined, evolving insights predict that in the near future not only hematopoietic cells, but also cells from the bone marrow microenvironment will be therapeutic targets in leukemia treatment and prevention. This review aims to give an overview of recent developments in this field.

Inleiding

Signalen uit het micromilieu bepalen in belangrijke mate het biologische gedrag van hematopoëtische stamcellen (HSC). Belangrijke aspecten van dit gedrag zijn het 'rustende' karakter, bepalend voor de genomische integriteit en daarmee samenhangende

lange levensduur van deze cellen, en het karakteristieke vermogen tot zelfvernieuwing. De externe signalen die dit gedrag sturen, zijn ruimtelijk georganiseerd in de 'hematopoëtische stamcelniche'. In de afgelopen 10 jaar is aanzienlijke vooruitgang geboekt in het identificeren van niet-hematopoëtische, 'ondersteunende'

Auteurs: dhr. drs. S. Aggarwal, onderzoeker in opleiding, dhr. dr. M.H.G.P. Raaijmakers, hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum en Erasmus Stamcel Instituut. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. M.H.G.P. Raaijmakers, hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum, Dr. Molewaterplein 50, 3015 GE, Rotterdam, tel.: 010 704 47 23, e-mail-adres: m.h.g.raaijmakers@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het werk in het laboratorium van dhr. dr. M.H.G.P. Raaijmakers wordt ondersteund door de Nederlandse Kankerbestrijding (KWF) en de Leukemia & Lymphoma Society USA.

Trefwoorden: leukemie, micromilieu, myelodysplastisch syndroom, niche

Key words: leukemia, microenvironment, myelodysplastic syndrome, niche

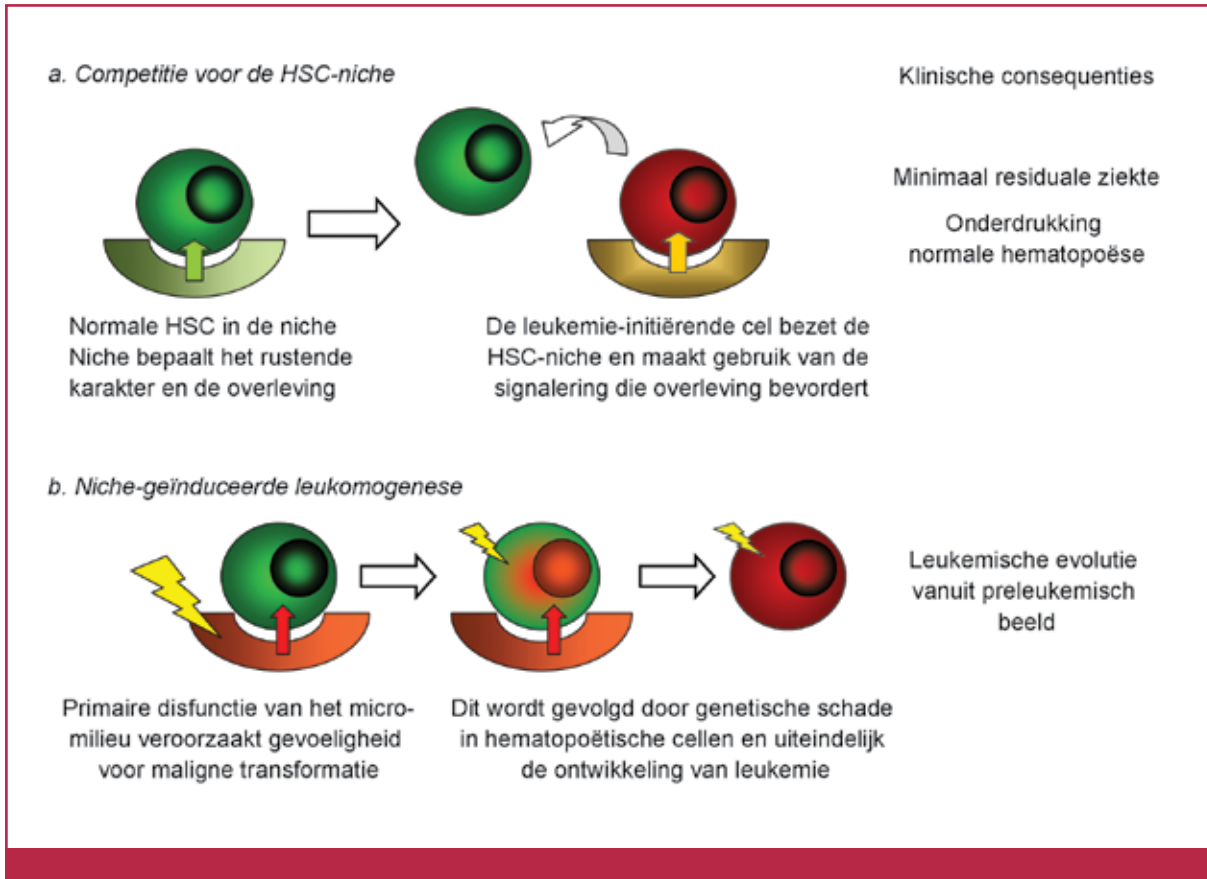
cellen in het beenmerg die onderdeel uitmaken van deze stamcelniche, en de signalering die ten grondslag ligt aan het regulatoire karakter van deze cellen. Osteoblastaire celtypen, endotheliale cellen, *Cxcl12*-tot-expressie-brengende reticulair cellen, osteo(adipo)-progenitorcellen, osteoclasten, vetcellen en *Nestin*-tot-expressie-brengende mesenchymale cellen zijn allen in verband gebracht met de hematopoëtische stamcelniche.¹⁻⁷ Hoewel de meeste informatie is ontleend aan studies bij muizen, het regulatoire karakter (anders dan een directe anatomische relatie tot de HSC) van sommige van deze celtypen niet onomstotelijk vaststaat, en het nog niet duidelijk is of deze cellen direct of indirect HSC reguleren, maakt de identificatie van deze celtypen het mogelijk hun rol te bestuderen in de pathogenese van hematopoëtische aandoeningen. Gebruikmakend van deze kennis zijn in de afgelopen jaren nieuwe inzichten verkregen in de betrokkenheid van het beenmergmicromilieu bij de pathogenese van premaligne beenmergaandoeningen, waaronder het myelodysplastisch syndroom (MDS) en leukemie. Dit overzichtsartikel beoogt een beknopt overzicht te geven van deze ontwikkelingen en de mogelijke toekomstige betekenis voor de klinische praktijk.

Afwijkingen in het beenmergmicromilieu bij MDS

De humane preleukemische aandoening met de hoogste incidentie en prevalentie is MDS. In de afgelopen decennia hebben talrijke studies een rol voor het beenmergmicromilieu in de pathogenese van deze ziekte gesuggereerd. In tegenstelling tot het onderzoek bij muizen is het nog niet goed mogelijk specifieke nichepopulaties te isoleren uit humaan beenmerg. Het onderzoek naar de rol van het beenmergmicromilieu in de pathogenese van MDS heeft zich daarom lange tijd voornamelijk gericht op de studie van uit beenmerg geïsoleerde stromale cellen. Deze cellen hebben het ex-vivo-vermogen tot langdurige proliferatie en differentiatie van diverse celtypen (chondrocyten, vetcellen en osteoblasten) en worden derhalve ook wel aangeduid als 'mesenchymale stamcellen' (MSC). Karakterisatie van deze cellen heeft geleid tot sterk uiteenlopende visies ten aanzien van het vermogen van deze cellen tot differentiatie en de in-vitro-ondersteuning van hematopoëtische cellen bij MDS. Sommige studies laten een onveranderde of zelfs toegenomen capaciteit van MSC's zien om

hematopoëtische cellen te ondersteunen, terwijl andere studies een ernstige verstoring laten zien in de ondersteuning van de differentiatie en proliferatie van hematopoëtische cellen.^{8,9} De heterogeniteit van het klinische spectrum van MDS, technische aspecten met betrekking tot het kweken van MSC's, en de (leeftijdgebonden) heterogeniteit van het gedrag van MSC's in vitro hebben de waarde van deze studies beperkt. Eenduidiger zijn de bevindingen die laten zien dat er disregulatie is van verschillende inflammatoire cytokines in stromale cellen bij MDS, waaronder toegenomen expressie, en soms secretie, van TNF- α , IFN- γ , TGF- β , VEGF, IL-1 β , IL-6, en IL-32.^{10,11} De secretie van sommige van deze factoren (TNF- α , IL-32) is in in-vitro-studies gerelateerd aan toegenomen apoptose in hematopoëtische cellen, een kenmerk van (vroeg fase) van MDS.¹⁰ Naast fenotypische afwijkingen kunnen er genetische afwijkingen bestaan in mesenchymale/stromale cellen bij MDS. Hoewel niet onomstreden, ondersteunen verschillende studies deze zienswijze. Een abnormaal karyotype, discrepant met cytogenetische afwijkingen in hematopoëtische cellen, is gerapporteerd bij ongeveer de helft van de onderzochte MDS (RA en RAEB)-patiënten in 2 studies.^{12,13} De kritiek op deze bevindingen dat deze afwijkingen geïnduceerd kunnen zijn door het klonaal expanderen van (genetisch instabiele) MSC's lijkt weerlegd in een recente studie die de aanwezigheid van genetische afwijkingen bevestigt in primaire (niet-gekweekte) cellen bij MDS.¹⁴ Naast afwijkingen in mesenchymale celtypen bestaan er bij MDS afwijkingen in het endotheliale compartiment. Endotheliale cellen in het beenmerg produceren diverse groeifactoren van belang voor de overleving en proliferatie van hematopoëtische cellen (waaronder SCF, VEGF en GM-CSF). Verscheidene studies hebben toegenomen vascularisatie ('micro vascular density') van het beenmerg bij MDS gedocumenteerd, hoewel de klinische betekenis, en de correlatie met progressie van de ziekte, onduidelijk is.^{15,16}

Hoewel het dus vaststaat dat er structurele en functionele afwijkingen bestaan in cellen uit het beenmergmicromilieu bij MDS, is er opvallend weinig bekend over de rol die deze afwijkingen in vivo spelen in de pathogenese van de ziekte. Belangrijke vragen die moeten worden gesteld zijn a) Zijn de afwijkingen het gevolg van afwijkingen in hematopoëtische cellen of betreft het primaire afwijkingen in niet-hemato-



Figuur 1. Conceptuele weergave van de rol die het beenmergmicromilieu kan spelen in het ontstaan en het biologisch gedrag van leukemie. Het betreft modellen op basis van experimenten in diermodellen zoals beschreven in dit artikel (aangepast naar figuur uit referentie 34). HSC=hematopoëtische stamcellen.

poëtische (mesenchymale) celtypen? b) Spelen de gedocumenteerde afwijkingen een rol in het ontstaan of de progressie (leukemische evolutie) van de ziekte? c) Spelen afwijkingen een rol in biologisch gedrag van leukemiecellen, waaronder de repons op chemotherapeutische behandeling? Recentelijk is een aantal studies gepubliceerd die vanuit muizenmodellen belangrijk conceptueel inzicht genereren in deze vragen. Het betreft inzicht in de rol van de beenmergniche in de overleving en chemoresistentie van acute myeloïde leukemie (AML) en studies die suggereren dat ondersteunende cellen in het beenmerg een belangrijkere rol kunnen spelen in het ontstaan van leukemie dan tevoren werd aangenomen.

De hematopoëtische stamcelniche in de overleving en chemoresistentie van leukemiecellen

De normale HSC-niche is, zoals aangegeven in de

inleiding, een plaats waar stamcellen door externe signalen ‘rustend’ worden gehouden om hun levenslange bijdrage aan de bloedvorming te waarborgen. Er is echter geen gefixeerde relatie tussen de hematopoëtische stamcel en de niche waarin dit rustende karakter wordt gereguleerd. Hematopoëtische stamcellen switchen tussen een ‘rustende’ en ‘geactiveerde’ staat, afhankelijk van de vereisten die het organisme aan de hematopoëse stelt.^{17,18} Wanneer sprake is van hematopoëtische stress, bijvoorbeeld bij een belangrijke bloeding, ‘springt’ de stamcel in een actieve, prolifererende staat. Dit proces is reversibel en het is aannemelijk dat deze verandering in proliferatiestatus gepaard gaat met een verandering in anatomische locatie (gesuggereerd is dat dit bijvoorbeeld van het endosteum naar het endotheel is, hoewel dit experimenteel nog niet is bewezen). Stamcelniches kennen dus waarschijnlijk geen permanente bezetting door normale stamcellen en studies bij primitievere organismen, zoals de fruitvlieg, hebben inderdaad aan-

getoond dat stamcelniches door middel van competitie kunnen worden bezet door andere cellen.^{19,20} Op een vergelijkbare manier kunnen leukemiecellen gebruik maken van stamcelniches in het beenmerg in een poging apoptose te omzeilen (zie *Figuur 1A*, pagina 5). Veel in-vitro-onderzoeken hebben in het verleden al het chemoprotectieve effect aangetoond van interacties tussen hematopoëtische en stromale cellen, een fenomeen dat ook wel wordt aangeduid als celadhesiegedimeerde resistentie.²¹ Recentelijk is echter ook belangrijke experimentele in-vivo-ondersteuning gekomen voor deze zienswijze. Humane leukemie-initiërende AML-cellen bleken na xenotransplantatie bij immuundeficiënte (NOD/SCID/IL2r^{null}) muizen te ‘engraften’ in de buurt van het endosteum, waar ze beschermd bleken tegen chemotherapiegeïnduceerde apoptose.²² Follow-upstudies lieten zien dat deze resistentie het gevolg was van het uittreden uit de celcyclus op deze endosteale locatie. Chemoresistentie kon worden omzeild door de leukemie-initiërende cellen weer in cyclus te brengen door toediening van G-CSF.²³ In combinatie met celcyclusafhankelijke chemotherapie induceerde G-CSF-apoptose en eliminatie van leukemie-initiërende cellen, hetgeen werd aangetoond door duidelijk verbeterde overleving van secundaire ontvangers van beenmerg dat was behandeld met de combinatie van G-CSF en chemotherapie.

Deze experimenten wijzen in de richting van de hematopoëtische stamcelniche als een plaats waar leukemiecellen heen kunnen gaan voor langdurige overleving onder toxische condities. Dit zou belangrijke klinische consequenties kunnen hebben. Allereerst zou de niche in een dergelijk scenario een belangrijke rol spelen in het ontstaan van minimaal residuale ziekte na chemotherapeutische behandeling. Daarnaast kan de bezetting van niches door leukemiecellen ten koste gaan van het behoud van de fysiologie van residuaal normale stamcellen, hetgeen mogelijk wordt gereflecteerd in de waarneming dat de normale hematopoëse onderdrukt lijkt in leukemische ziektebeelden, zelfs wanneer dat redelijkerwijs niet kan worden verklaard door verdrukking van de normale hematopoëse door massale infiltratie van leukemiecellen. Een interessante variant op dit scenario is dat leukemiecellen, althans in een xenotransplantatiemodel van B-ALL, het vermogen hebben het micromilieu zodanig te veranderen dat er ‘decoy’-niches ontstaan voor normale hemato-

poëtische stamcellen. Normale cellen worden aangetrokken door deze veranderde niches, maar dit micromilieu mist het vermogen deze cellen te ondersteunen met verlies van de normale stamcelpopulatie tot gevolg.²⁴ Samen laten deze studies zien dat het beenmergmicromilieu, en leukemiegeïnduceerde veranderingen hierin, kunnen bijdragen aan de overleving van leukemie-initiërende cellen ten koste van hun residuaal normale tegenhangers met potentieel belangrijke klinische consequenties.

Een rol voor het beenmergmicromilieu in het ontstaan van leukemie?

Naast de vraag of de beenmergniche een rol speelt in het biologische gedrag van leukemie, waaronder overleving en chemoresistentie, bestaat de intrigerende mogelijkheid dat het micromilieu een bijdrage levert aan het ontstaan van leukemie. Studies in met name epitheliale tumoren hebben eerder laten zien dat de initiatie en ontwikkeling van een maligniteit niet een zuiver kankerelautonoom proces is.²⁵ Een ‘faciliterende’ rol voor het tumormicromilieu in het ontstaan en de evolutie van premaligne aandoeningen wordt in deze tumoren verondersteld.

Verscheidene waarnemingen in het hematopoëtisch systeem nopen ons deze mogelijkheid ook te overwegen in het ontstaan van preleukemische aandoeningen en leukemie. Hieronder kunnen worden gerekend ‘donorcelafkomstige’ hematopoëtische maligniteiten, gedefinieerd als oncogene transformatie van ogenschijnlijk normale hematopoëtische donorcellen bij de ontvanger van een transplantaat, maar niet bij de donor.²⁶ Een interessante observatie is dat het hier niet zelden gaat om de ontwikkeling van een MDS, gevolgd door evolutie naar AML. Verder lijkt ook het onvermogen om MDS-cellen en bepaalde vormen van leukemie te transplanteren en propageren bij immuundeficiënte muizen incongruent met het dogma dat de gebeurtenissen die leukemie veroorzaken, of de kenmerkende karakteristieken van leukemiecellen bepalen, volledig (of overwegend) hematopoëtisch celautonoom zijn.²⁷ Gegeven de cruciale rol die het micromilieu speelt in de regulatie (zelfvernieuwing en differentiatie) van hematopoëtische (stam)cellen, lijkt het redelijk om te veronderstellen dat primaire disfunctie van omgevingscellen, althans in theorie, zou kunnen leiden tot verstoring van de hematopoëse en wellicht zelfs

hematopoëtische ziekte. De ‘kankerstamcelniche’-theorie voorspelt al langer dat verstoring van de signalering die het ‘rustende’ karakter van stamcellen bepaald, kan leiden tot toegenomen proliferatie van stamcellen met predispositie voor het verwerven van genetische afwijkingen en leukemische onttaarding. Experimenteel bewijs voor deze zienswijze ontbrak echter tot voor kort.

Het micromilieu als oorzakelijke factor in het ontstaan van hematopoëtische ziekte: ‘proof of principle’ in muismodellen

Recentelijk werd het eerste bewijs geleverd dat een primaire genetische afwijking in een specifieke cel uit het beenmergmilieu kan resulteren in verstoring van de hematopoëse met grote gelijkenis met humane MDS, inclusief de ontwikkeling van AML.²⁸ De auteurs wilden de bijdrage testen van botvoorlopercellen aan de hematopoëse door gerichte deletie van *Dicer1*, een endonuclease noodzakelijk voor de productie van mature micro-RNA's, in deze cellen bij muizen. Deze genetische manipulatie van botvoorlopercellen resulteerde in een myelodysplastisch syndroom, gekenmerkt door ineffektieve hematopoëse met perifere cytopenie, myelodysplasie, toegenomen proliferatie en apoptose van hematopoëtische stam- en progenitorcellen, verminderde B-lymfopoëse en toegenomen beenmergvascularisatie. Bij een klein aantal van de mutante muizen ontwikkelde zich bovendien een AML. Deze veranderingen waren volledig afhankelijk van de verandering in botvoorlopercellen, hetgeen werd aangetoond door ‘omgekeerde’ transplantatie-experimenten. *Dicer1*-gedeelteerde botvoorlopercellen hadden verlaagde expressie van *Sbds*, het gen waarvan ‘verlies-van-functie’-mutaties resulteren in het syndroom van Shwachman-Diamond (gekenmerkt door congenitaal beenmergfalen en een sterke predispositie tot het ontwikkelen van AML) en deletie van *Sbds* in botvoorlopercellen bij muizen recapituleerde het myelodysplastische fenotype. De bevindingen tonen aan dat specifieke celtypen in het beenmergmilieu een centrale rol spelen in het bewaken van de integriteit van het hematopoëtisch systeem en dat primaire genetische veranderingen in zulke cellen kunnen leiden tot secundaire neoplastische veranderingen, met andere woorden, dat kanker het gevolg kan zijn van primaire afwijkingen in ‘onder-

steunende’ cellen.

De studie volgde op eerdere studies in muismodellen die een mogelijke rol voor het micromilieu in het ontstaan van hematopoëtische ziekte lieten zien (zonder specificatie van de betrokken celpopulaties). Globale deletie van de retinoïnezuurreceptor (*RAR γ*) bij muizen leidt tot een myeloproliferatief syndroom (MPS) dat het gevolg is van veranderingen in het micromilieu (en niet de hematopoëtische cellen).²⁹ Dit fenotype kan deels worden toegeschreven aan verhoogde expressie van *TNF α* in het milieu, aangezien transplantatie met *TNF α* -receptor^{-/-} hematopoëtische cellen bij *RAR γ* ^{-/-} muizen de myeloproliferatie verminderde.

Een ander voorbeeld van nichegeïnduceerde hematopoëtische afwijkingen betreft muizen met globale deletie van de *NF- κ B*-remmer *I κ B- α* . Deze muizen ontwikkelen reeds voor de geboorte een MDS/MPD-achtig ziektebeeld wat niet het gevolg was van *I κ B- α* -deletie in myeloïde cellen.³⁰ Gestoorde perinatale expressie van de ligand *Jagged1* in *I κ B- α* -deficiënte levercellen (waar de embryonale hematopoëse bij muizen plaatsvindt) resulteerde bij deze muizen in permanente activatie van *Notch1* in neutrofielen en hyperproliferatie van myeloïde cellen.

Tot slot induceerde in een andere recente studie geforceerde expressie van ‘vascular endothelial growth factor’ (VEGF) in botvoorlopercellen toename van de botmassa, afwijkende vascularisatie en hematopoëtische afwijkingen.³¹ Deze afwijkingen betroffen myelofibrose, afwijkingen in de morfologie van megakaryocyten en toegenomen mobilisatie van hematopoëtische stam- en progenitorcellen naar het perifere bloed, hetgeen opmerkelijke overeenkomsten vertoont met bevindingen bij patiënten met primaire myelofibrose, een andere preleukemische aandoening van het beenmerg. Samen illustreren deze studies het vermogen van primaire veranderingen in het beenmergmilieu, hematopoëtische veranderingen te induceren met gelijkenis met humane ziekte met een predispositie tot het ontwikkelen van acute leukemie. Uit deze bevindingen in muismodellen komt een concept voort van ‘nichegeïnduceerde oncogenese’ waarin veranderingen in specifieke omgevingscellen kunnen fungeren als de eerste gebeurtenis in een meerstapsproces dat leidt tot maligne transformatie van een ander celtype.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Ondersteunende cellen in het beenmerg bepalen het gedrag van hematopoëtische (stam)cellen en hebben een sturende rol in de hematopoëse.
2. In muizenmodellen draagt het micromilieu bij aan de overleving van leukemie-initiërende cellen ten koste van hun normale tegenhangers.
3. Muizenmodellen laten verder zien dat primaire veranderingen in specifieke omgevingscellen tot verstoring van de hematopoëse kunnen leiden met opvallende gelijkenis met humane preleukemische aandoeningen, zoals het myelodysplastisch syndroom.
4. Deze modellen voorspellen dat ontcijfering van de signaaltransductie tussen omgevingscellen en hematopoëtische cellen in deze aandoeningen kan leiden tot nieuwe moleculaire aangrijpingspunten voor de behandeling en preventie van leukemie.

Hoe kan de niche fungeren als 'drijvende kracht' achter het ontstaan van leukemie?

Gebaseerd op de beschikbare gegevens zijn er verscheidene scenario's denkbaar. Allereerst zou de niche kunnen fungeren als een 'initiator' van leukemogenese. De nichegeïnduceerde toename in proliferatie en verstoring van de differentiatie van hematopoëtische voorlopercellen kan deze cellen gevoelig maken voor genetische mutaties en maligne transformatie. In dit scenario fungeert de niche als een entiteit die de 'target pool' voor maligne transformatie en daarmee de kans op tumorinitiatie vergroot.

Als alternatieve mogelijkheid kunnen genetische veranderingen het gevolg zijn van genomische instabiliteit die wordt geïnduceerd door disfunctie van het micromilieu. Experimentele ondersteuning voor deze zienswijze wordt geleverd door bevindingen in andere systemen waar matrixmetalloproteïnasen (MMP) en hypoxie (beide factoren onder invloed van de het micromilieu) genomische instabiliteit kunnen induceren in heterotypische cellen.^{32,33} In borstkankercellen veroorzaakt MMP3 genomische veranderingen door de activatie van genotoxische metabole signaalpaden en daaropvolgende oxidatieve stress. Andere mechanismen waarmee MMP's tumorigenese kunnen bevorderen, zijn verstoring van de adhesie van cellen aan de extracellulaire matrix, wat resulteert in verlies van 'anchorage'-afhankelijk behoud van de genomische integriteit van cellen.³² Tot slot is het denkbaar dat omgevingscellen, in plaats van het direct induceren

van genetische instabiliteit, de expansie bevorderen van pre-existente klonale populaties in het beenmerg. In dit scenario treden cytogenetische afwijkingen 'ad random' op in hematopoëtische voorlopercellen, maar leidt dit niet tot klonale expansie ten koste van normale hematopoëtische cellen, tenzij afwijkingen in omgevingscellen een selectieve omgeving voor expansie van de gemuteerde kloon vormen. Het sporadisch optreden van AML in het beschreven muismodel zou congruent kunnen zijn met deze opvatting.

Conclusie

Het is belangrijk te constateren dat het op dit moment nog valt te bezien of willekeurig welke verandering in hematopoëtische omgevingscellen een rol speelt in de pathogenese van MDS of het ontstaan van leukemie bij mensen. Desalniettemin maken een snel toenemend aantal waarnemingen, deels samengevat in dit overzicht, deze mogelijkheid aannemelijk. Een 'ziek' micromilieu met een veranderd 'cytokinemilieu' werkt waarschijnlijk samen met zieke hematopoëtische (stam)cellen in het ontstaan en de evolutie van preleukemische beenmergaandoeningen, waaronder MDS. De relatieve bijdrage van deze celtypen, de moleculaire communicatie tussen deze celtypen en de identificatie van de betrokken omgevingscellen vormen het onderwerp van lopend onderzoek.

De onderkenning dat signalen uit omgevende cellen bijdragen aan, of zelfs bepalend kunnen zijn in, het

ontstaan, de evolutie en de chemoresistentie van pre-maligne beenmergaandoeningen en acute leukemie, impliceert dat zulke signalen kunnen fungeren als prognostische factoren en aangrijpingspunten voor toekomstige behandeling. Dit biedt het perspectief dat in de (nabije) toekomst niet alleen de hematopoëtische cellen zelf, maar ook hun omgevingscellen het doelwit zullen zijn van zowel behandelings- als preventie-strategieën.

Referenties

1. Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, Weber JM, Olson DP, Knight MC, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* 2003;425:841-6.
2. Kiel MJ, Yilmaz OH, Iwashita T, Yilmaz OH, Terhorst C, Morrison SJ. SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells. *Cell* 2005;121:1109-21.
3. Sugiyama T, Kohara H, Noda M, Nagasawa T. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity* 2006;25:977-88.
4. Omatsu Y, Sugiyama T, Kohara H, Kondoh G, Fujii N, Kohno K, et al. The essential functions of adipo-osteogenic progenitors as the hematopoietic stem and progenitor cell niche. *Immunity* 2010;33:387-99.
5. Kollet O, Dar A, Shvitiel S, Kalinkovich A, Lapid K, Sztainberg Y, et al. Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells. *Nat Med* 2006;12:657-64.
6. Naveiras O, Nardi V, Wenzel PL, Hauschka PV, Fahey F, Daley GQ. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic micro-environment. *Nature* 2009;460:259-63.
7. Mendez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, Mazloom AR, Macarthur BD, Lira SA, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature* 2010;466:829-34.
8. Soenen-Cornu V, Tourino C, Bonnet ML, Guillier M, Flamant S, Kotb R, et al. Mesenchymal cells generated from patients with myelodysplastic syndromes are devoid of chromosomal clonal markers and support short- and long-term hematopoiesis in vitro. *Oncogene* 2005;24:2441-8.
9. Aizawa S, Nakano M, Iwase O, Yaguchi M, Hiramoto M, Hoshi H, et al. Bone marrow stroma from refractory anemia of myelodysplastic syndrome is defective in its ability to support normal CD34-positive cell proliferation and differentiation in vitro. *Leuk Res* 1999;23:239-46.
10. Kitagawa M, Saito I, Kuwata T, Yoshida S, Yamaguchi S, Takahashi M, et al. Overexpression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha and interferon (IFN)-gamma by bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1997;11:2049-54.
11. Marcondes AM, Myhre AJ, Stirewalt DL, Kim SH, Dinarello CA, Deeg HJ. Dysregulation of IL-32 in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia modulates apoptosis and impairs NK function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:2865-70.
12. Blau O, Hofmann WK, Baldus CD, Thiel G, Serbent V, Schumann E, et al. Chromosomal aberrations in bone marrow mesenchymal stroma cells from patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloblastic leukemia. *Exp Hematol* 2007;35:221-9.
13. Flores-Figueroa E, Rana-Trejo RM, Gutierrez-Espindola G, Perez-Cabrera A, Mayani H. Mesenchymal stem cells in myelodysplastic syndromes: phenotypic and cytogenetic characterization. *Leuk Res* 2005;29:215-24.
14. Lopez-Villar O, Garcia JL, Sanchez-Guijo FM, Robledo C, Villaron EM, Hernandez-Campo P, et al. Both expanded and uncultured mesenchymal stem cells from MDS patients are genomically abnormal, showing a specific genetic profile for the 5q- syndrome. *Leukemia* 2009;23:664-72.
15. Aguayo A, Kantarjian H, Manshour T, Gidel C, Estey E, Thomas D, et al. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000;96:2240-5.
16. Korkolopoulou P, Apostolidou E, Pavlopoulos PM, Kavantzias N, Vyniou N, Thymara I, et al. Prognostic evaluation of the microvascular network in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2001;15:1369-76.
17. Wilson A, Laurenti E, Oser G, Van der Wath RC, Blanco-Bose W, Jaworski M, et al. Hematopoietic stem cells reversibly switch from dormancy to self-renewal during homeostasis and repair. *Cell* 2008;135:1118-29.
18. Raaijmakers MH, Scadden DT. Divided within: heterogeneity within adult stem cell pools. *Cell* 2008;135:1006-8.
19. Issigonis M, Tulina N, De Cuevas M, Brawley C, Sandler L, Matusis E. JAK-STAT signal inhibition regulates competition in the Drosophila testis stem cell niche. *Science* 2009;326:153-6.
20. Jin Z, Kirilly D, Weng C, Kawase E, Song X, Smith S, et al. Differentiation-defective stem cells outcompete normal stem cells for niche occupancy in the Drosophila ovary. *Cell Stem Cell* 2008;2:39-49.
21. Meads MB, Gatenby RA, Dalton WS. Environment-mediated drug resistance: a major contributor to minimal residual disease. *Nat Rev Cancer* 2009;9:665-74.
22. Ishikawa F, Yoshida S, Saito Y, Hijikata A, Kitamura H, Tanaka S, et al. Chemotherapy-resistant human AML stem cells home to and engraft within the bone-marrow endosteal region. *Nat Biotechnol* 2007;25:1315-21.
23. Saito Y, Uchida N, Tanaka S, Suzuki N, Tomizawa-Murasawa M, Sone A, et al. Induction of cell cycle entry eliminates human leukemia stem cells in a mouse model of AML. *Nat Biotechnol* 2010;28:275-80.
24. Colmone A, Amorim M, Pontier AL, Wang S, Jablonski E, Sipkins DA. Leukemic cells create bone marrow niches that disrupt the behavior of normal hematopoietic progenitor cells. *Science* 2008;322:1861-5.
25. Li L, Neaves WB. Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters. *Cancer Res* 2006;66:4553-7.
26. Flynn CM, Kaufman DS. Donor cell leukemia: insight into cancer stem cells and the stem cell niche. *Blood* 2007;109:2688-92.
27. Kerbaui DM, Lesnikov V, Torok-Storb B, Bryant E, Deeg HJ. Engraftment of distinct clonal MDS-derived hematopoietic precursors in NOD/SCID-beta2-microglobulin-deficient mice after intramedullary transplantation of hematopoietic and stromal cells. *Blood* 2004;104:2202-3.
28. Raaijmakers MH, Mukherjee S, Guo S, Zhang S, Kobayashi T, Schoon-

maker JA, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia. *Nature* 2010;464:852-7.

29. Walkley CR, Olsen GH, Dworkin S, Fabb SA, Swann J, McArthur GA, et al. A microenvironment-induced myeloproliferative syndrome caused by retinoic acid receptor gamma deficiency. *Cell* 2007;129:1097-110.

30. Rupec RA, Jundt F, Rebholz B, Eckelt B, Weindl G, Herzinger T, et al. Stroma-mediated dysregulation of myelopoiesis in mice lacking I kappa B alpha. *Immunity* 2005;22:479-91.

31. Maes C, Goossens S, Bartunkova S, Drogat B, Coenegrachts L, Stockmans I, et al. Increased skeletal VEGF enhances beta-catenin activity and

results in excessively ossified bones. *EMBO J* 2010;29:424-41.

32. Radisky DC, Levy DD, Littlepage LE, Liu H, Nelson CM, Fata JE, et al. Rac1b and reactive oxygen species mediate MMP-3-induced EMT and genomic instability. *Nature* 2005;436:123-7.

33. Bristow RG, Hill RP. Hypoxia and metabolism. Hypoxia, DNA repair and genetic instability. *Nat Rev Cancer* 2008;8:180-92.

34. Raaijmakers M. Niche contributions to oncogenesis: emerging concepts and implications for the hematopoietic system. *Haematologica* 2011.

Ontvangen 13 maart 2011, geaccepteerd 14 september 2011.