

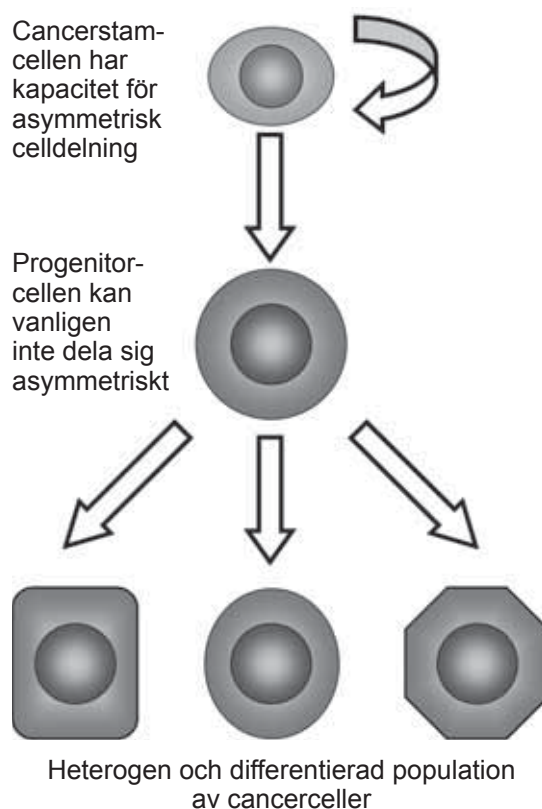
Stamcellshypotesen och bröstcancer

ARI RISTIMÄKI

Stamceller behövs för utvecklingen av multicellulära organismer, och nya rön tyder på att celler med stamcellsegenskaper förekommer vid humana maligniteter. Detta har lett till hypotesen att utrotning av stamcellerna kan vara av avgörande betydelse för att man ska kunna behandla cancerpatienter kurativt. Denna översikt inriktar sig på stamcellshypotesen vid bröstcancer.

Liksom de flesta cancerformer utvecklas bröstcancer genom ansamling av genetiska och epigenetiska förändringar, vilket leder till utvecklingen mot malignitet. Trots att flera gener som styr karcinogenesen har identifierats, har målcellspopulationen fortfarande inte identifierats för största delen av cancerformerna hos människa. En hypotes är att cancerstamceller behövs för den karcinogena processen, och att utrotandet av dem är en viktig del av kurativ cancerbehandling.

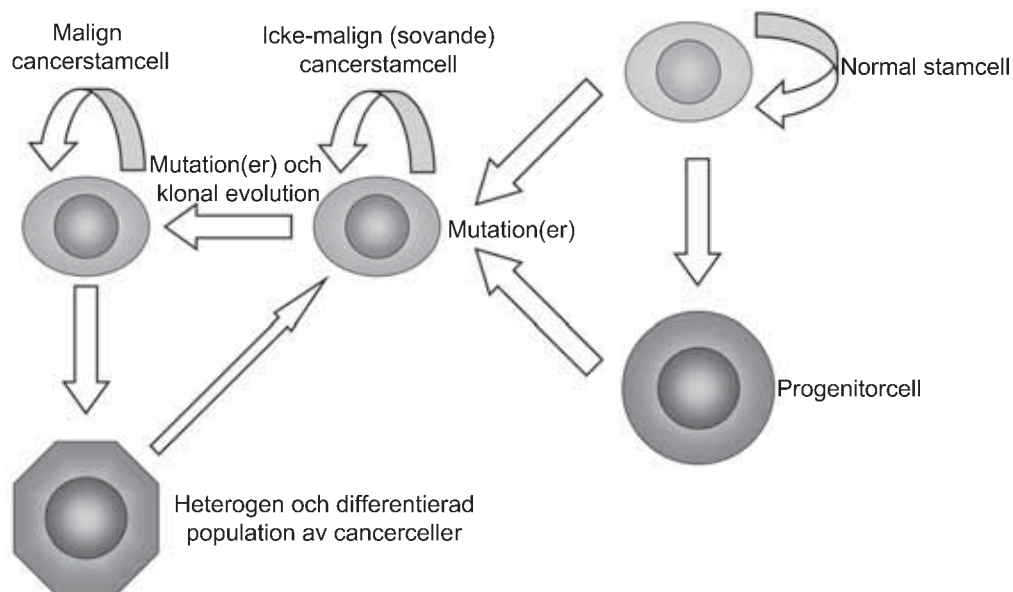
Stamceller är upphovet till alla vävnader under embryogenesen, och de är också en integrerad del av vävnadshomeostasen i vuxna organismer. Stamcellernas viktigaste egenskap är deras kapacitet för asymmetrisk celldelning, vilket resulterar både i att cellen själv lever vidare och i att det uppstår en heterogen population av dotterceller (Figur 1). Självförnyelseprocessen regenererar stamcellen, medan dottercellerna utvecklas till flera cellinjer med olika förmåga att föröka sig och olika differentieringsegenskaper. Epitelfragment från normal bröstkörtelvävnad hos mus kan reproducera en hel bröstkörtel då de transplanteras till epitelfri bröstkörtelfettvävnad, vilket tyder på att det finns bröstkörtelstamceller (1). Nyligen isolerades



FÖRFATTAREN

Docent **Ari Ristimäki** är specialistläkare i patologi vid HUSLAB vid HUCS. Hans forskningsintresse är prognostiska faktorer vid gastrointestinal cancer och bröstcancer bl.a. COX-2, HuR och MMP.

Figur 1. Stamcellernas viktigaste egenskap är deras kapacitet för asymmetrisk celldelning, vilket resulterar både i att cellen själv lever vidare och i att det uppstår progenitorceller som producerar en heterogen population av dotterceller.



Figur 2. Cancerstamcellen uppstår ur en normal stamcell eller ur en progenitorcell som härstammar från stamceller med begränsad förmåga till självreproduktion. Det är inte känt om cancerstamceller kan härstamma från differentierade bröstcancerceller.

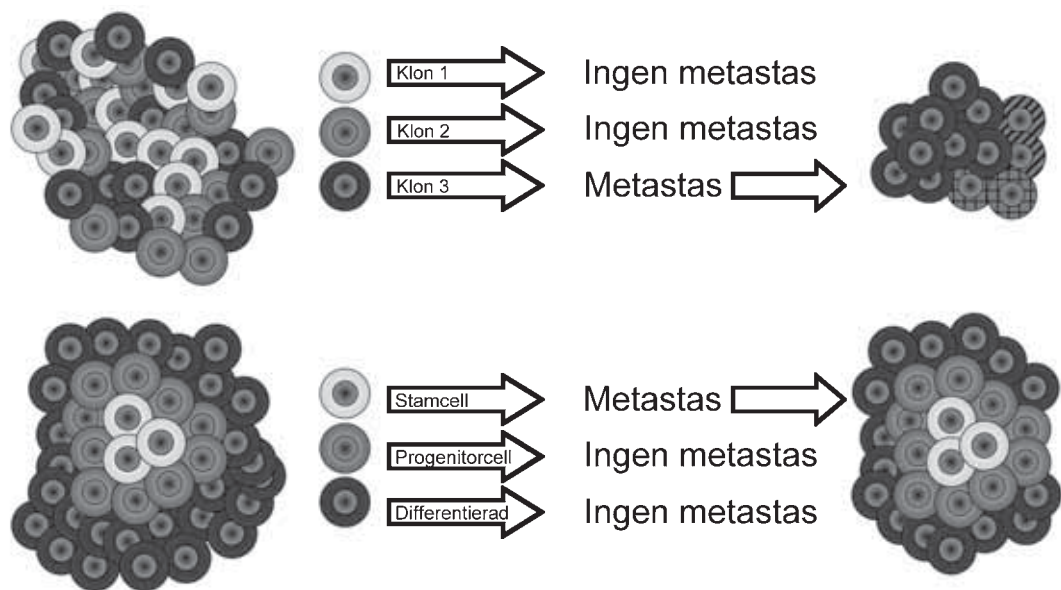
stamceller från bröstkörtel hos mus genom att man identifierade specifika markörer på cellens yta. Transplantation av dessa celler till en lämplig stromamiljö ledde till att en hel och fungerande bröstkörtel återuppbbyggdes (2, 3). Bröstkörteln hos vuxna möss innehåller alltså stamceller som kan producera alla de celltyper som behövs för en fungerande bröstkörtel.

Celler med stamcellsegenskaper har isolerats från flera typer av humana maligniteter, som hematopoetiska maligniteter, hjärntumörer och bröstcancer (4). Liksom sina normala motsvarigheter kan cancerstamceller föröka sig och ge upphov till heterogena dottercellspopulationer, och utgör bara en bråkdel av hela cellpopulationen i tumören. Eftersom cancerstamceller delar dessa viktiga egenskaper med normala stamceller, är det möjligt att en cancerstamcell uppstår ur en normal stamcell. Å andra sidan har det åtminstone när det gäller hematopoetiska maligniteter visats att cancerstamceller också kan uppstå ur muterade progenitorceller som härstammar från stamceller med begränsad förmåga till självreproduktion (Figur 2). Olika slags maligniteter betar sig antagligen på olika sätt när det gäller cancerstamcellerna. Det är möjligt att de flesta cellerna i vissa tumörer härstammar från poolen av stamceller, vilket synbarligen

inte gäller ens för alla experimentella bröstcancermodeller hos mus (2).

Cancerstamceller har identifierats på basis av hur de uttrycker markörer på cellytan. När dessa celler transplanteras, ger de upphov till tumörer som består både av nya cancerstamceller och av en heterogen samling dotterceller som har förlorat sin tumörbildande egenskap vid transplantationen. Al-Hajj och medarbetare (5) har visat att celler som isolerats från framskriden bröstcancer med hjälp av specifika antigenmarkörer på cellytan (CD44-positiva och CD24-negativa) gav upphov till tumörer i fettvävnad av mus. Liksom vid tidigare experiment med cancerstamceller från hematopoetiska tumörer och gliom behövdes bara några hundra bröstcancerstamceller för att bilda dessa tumörer, som förutom stamcellerna bestod av en heterogen samling dotterceller.

Profilering av genuttrycket har gjort att man kunnat särskilja flera undergrupper av bröstcancer som biologiskt betar sig olika och har olika prognos. Basalliknande brösttumörer uttrycker gener som är karakteristiska för basala epitelceller, och är förknippade med dålig prognos. Molekylärt sett är dessa cancerformer hormonreceptornegativa, HER-2/cErbB2-negativa och positiva för basalcells-



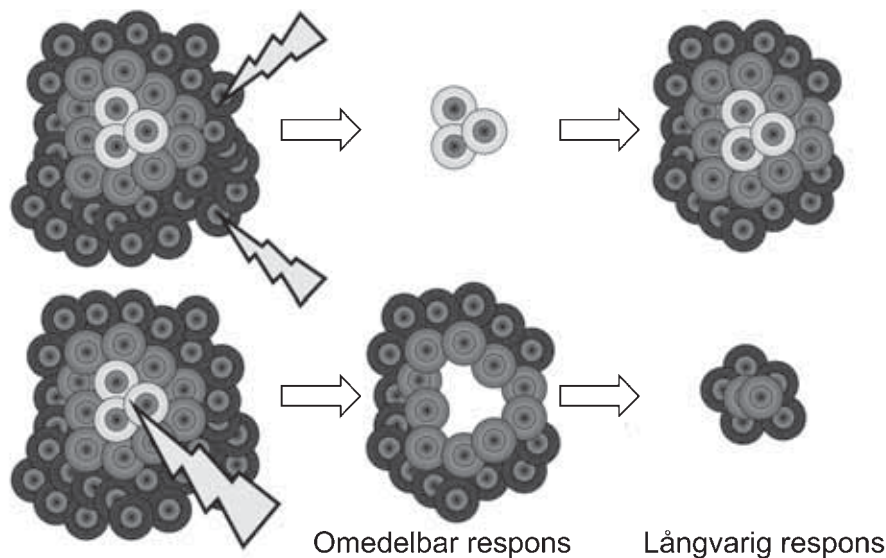
Figur 3.

I den övre figuren visas en klassisk uppfattning om metastasering. Enligt denna modell ger en ansamling av mutationer i den heterogena tumörcellpopulationen så småningom upphov till en klon som får alla de egenskaper som behövs för metastasering. Metastasen i sig består först av en relativt homogen population av cancerceller, som småningom ansamlar ytterligare mutationer, vilket leder till en ny heterogen cancercellpopulation. Enligt stamcellshypotesen (nedre figuren) är det å andra sidan bara cancerstamceller som kan metastasera. Metastaser består av en mindre population av cancerstamceller och deras omedelbara efterkommande, progenitorcellerna. Den stora majoriteten av cellerna i metastaserna är en heterogen population av differentierade cancerceller som kan vara mycket likartad med primärtumören.

cytokeratiner. Vilka molekyler som gör denna undergrupp av bröstcancer aggressiv är dock på det stora hela okänt. Det är intressant att flera gener som uttrycks i basalliknande cancerformer också uttrycks i stamceller, som cKit och cytokeratin 5 (6). Detta har lett till spekulatjonen att olika undertyper av bröstcancer skulle härstamma från olika typer av bröstcancerstamceller eller progenitorceller, och att basalliknande tumörer skulle uppstå ur de mest primitiva hormonreceptornegativa stamcellerna. Dessutom är ärftliga brösttumörer hos BRCA1-bärarna nära besläktade med sporadiska basalliknande tumörer, eftersom de många gånger är östrogenreceptor- och HER-2/cErbB2-negativa, ofta är av hög histologisk grad och kan uttrycka basala cytokeratiner. Fast BRCA1-genens primära roll antas vara att upprätthålla genomintegriteten genom att reparera brott på DNA-dubbelhelixen, har den också andra funktioner, bland annat reglering av transkriptionen. Detta kunde leda till överuttryck av cancerframkallande faktorer, som cyklin E, som hittas i både

sporadiska och i basalliknande cancerfall med muterat BRCA1. Litteraturen är motstridig när det gäller den optimala behandlingen för basalliknande cancerformer, vilket gör att det behövs prospektiva behandlingsprövningar med avseende på den optimala kemoterapi i denna patientgrupp.

Den främsta dödsorsaken vid bröstcancer är metastasering, vilket kan ske efter årtionden av uppenbart sjukdomsfritt intervall. Inom metastasforskningen har fokus satts på förståelsen av de molekylära faktorer som förvandlar icke-metastaserande celler till mer aggressiva sådana (Figur 3). Man förstår dåligt mekanismen bakom en bröstcancertumörs förmåga att ligga i dvala, men cancerstamceller kan bidra till denna process (7). Behandling av solida tumörer kännetecknas ofta av ett mycket gott behandlingssvar i början, men sedan blir tumören läkemedelsresistent. Dessa terapeutiska problem antas bero på genetisk instabilitet i fasta tumörer, vilket leder till att mutationer ansamlas mer eller mindre slumpmässigt och så småningom



Figur 4.

Cancerbehandlingar som inriktar sig på differentierade cancerceller kan till en början döda de flesta tumör-cellerna och leda till en dramatisk regression av tumören (övre figuren), men om cancerstamcellerna und- kommer kan det ske ett återfall. Den nedre figuren visar en behandling inriktad på cancerstamceller, vilket teoretiskt kan leda till att sjukdomen utplånas på lång sikt genom att tumörens kapacitet för självförnyelse blockeras.

ger upphov till en läkemedelsresistent klon (Figur 4). Cancerstamcellshypotesen antyder att dessa cancerstamceller med långsam del- ning har en inneboende förmåga att uttrycka gener för läkemedelsresistens. Allt detta gör att behandling inriktad på cancerstamceller blir svår. Trots att normala stamceller delar många egenskaper med cancerstamceller, skiljer de sig antagligen väsentligt till exempel med avseende på de signalbanor som styr cel- lens överlevnad. Att identifiera skillnaderna mellan cancerstamceller och deras normala motsvarigheter är viktigt när man planerar behandlingar som kunde utplåna cancerstam- cellerna utan att skada de normala cellerna.

Referenser

1. Visvader JE, Lindeman GJ. Mammary stem cells and mam- mopoiesis. *Cancer Res.* 2006;66:9798–801.
2. Shackleton M, Vaillant F, Simpson KJ, Stingl J, Smyth GK, Asselin-Labat ML, Wu L, Lindeman GJ, Visvader JE. Genera- tion of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature.* 2006;439:84–88.
3. Stingl J, Eirew P, Ricketson I, Shackleton M, Vaillant F, Choi D, Li HI, Eaves CJ. Purification and unique properties of mammary epithelial stem cells. *Nature.* 2006;439:993–997.
4. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells. *N Engl J Med.* 2006;355:1253–61.
5. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:3983–8.
6. Yehiely F, Moyano JV, Evans JR, Nielsen TO, Cryns VL. Deconstructing the molecular portrait of basal-like breast cancer. *Trends Mol Med.* 2006;12:537–544.
7. Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. Cancer stem cells: models and concepts. *Annu Rev Med.* 2007;58:267–284.

Docent Ari Ristimäki
HUSLAB, Avdelningen för patologi
PB 400
00029 HNS
ari.ristimaki@hus.fi
ari.ristimaki@helsinki.fi