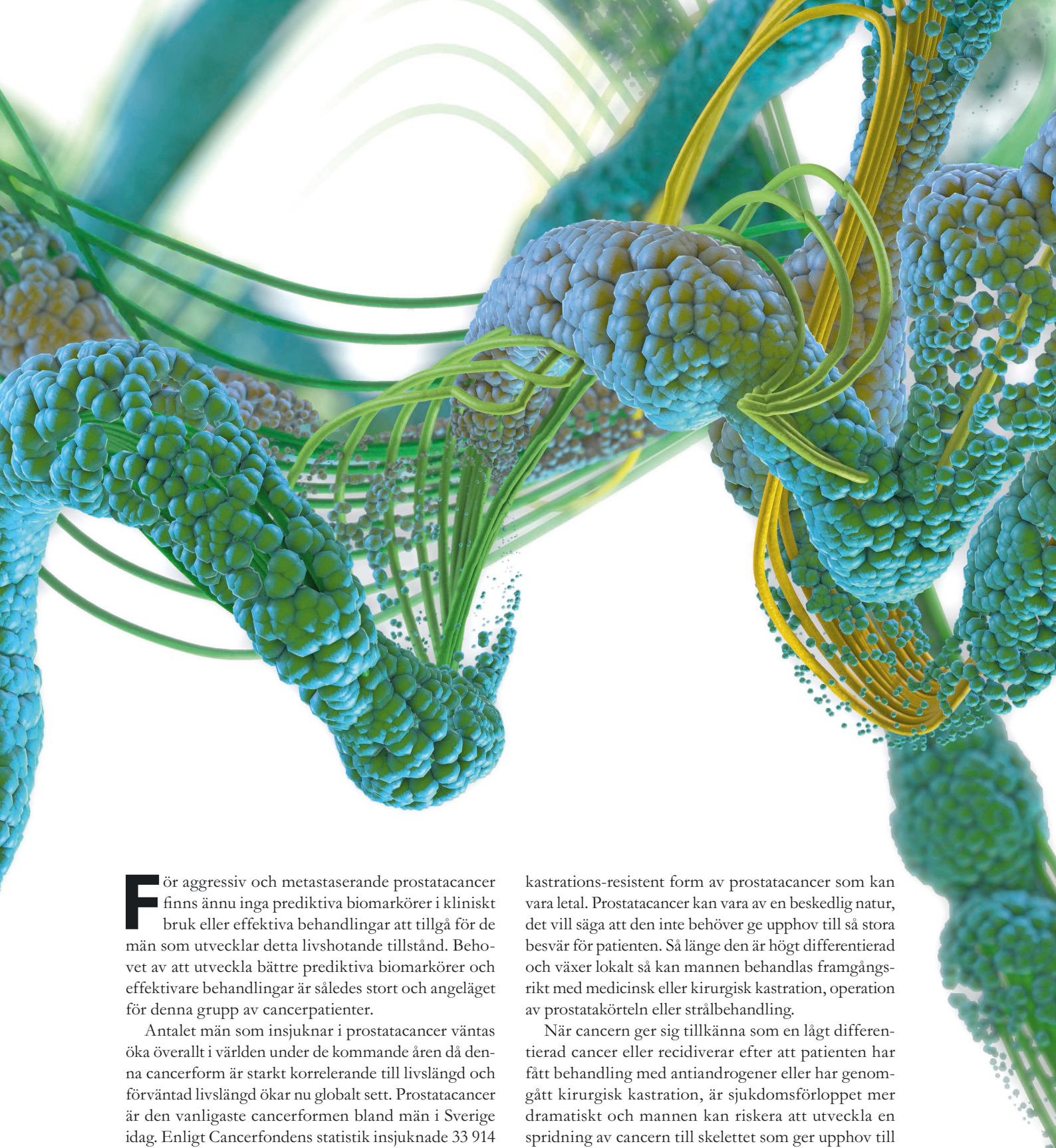


Ny kunskap om hur prostatacancer **bildar** metastaser



En ökad förståelse på molekylär nivå av vilka mekanismer som prostatacancer celler använder sig av för att bli rörliga och sprida sig, kan på sikt ge nya möjligheter till behandling av aggressiv prostatacancer. Det visas i en ny studie av forskare vid Umeå universitet i samarbete med forskare i Uppsala och Tokyo.

”Vi visar att en specifik aminosyra i en signalmolekyl spelar en viktig roll i att göra cancer cellerna mer rörliga och på så sätt bidrar till ökad risk för metastaser”, skriver här **Maréne Landström**, professor vid Umeå universitet.



För aggressiv och metastaserande prostatacancer finns ännu inga prediktiva biomarkörer i kliniskt bruk eller effektiva behandlingar att tillgå för de män som utvecklar detta livshotande tillstånd. Behovet av att utveckla bättre prediktiva biomarkörer och effektivare behandlingar är således stort och angeläget för denna grupp av cancerpatienter.

Antalet män som insjuknar i prostatacancer väntas öka överallt i världen under de kommande åren då denna cancerform är starkt korrelerande till livslängd och förväntad livslängd ökar nu globalt sett. Prostatacancer är den vanligaste cancerformen bland män i Sverige idag. Enligt Cancerfondens statistik insjuknade 33 914 män i prostatacancer år 2018 (ref: Cancerfonden.se Statistik) och prostatacancer är den näst vanligaste orsaken till cancerrelaterad död i Sverige. Även i ett globalt perspektiv är prostatacancer den vanligaste formen av cancer bland västerländska män och orsaken till cancerrelaterad död (Ferlay, J. *et al.*, 2015).

Sedan början av 1940-talet har det varit känt att prostatacancer är beroende av det manliga könshormonet testosteron och därför är så kallad anti-androgen behandling en vanlig behandlingsform. Tyvärr utvecklar många patienter med tiden en androgen-oberoende eller

kastrations-resistent form av prostatacancer som kan vara letal. Prostatacancer kan vara av en beskedlig natur, det vill säga att den inte behöver ge upphov till så stora besvär för patienten. Så länge den är högt differentierad och växer lokalt så kan mannen behandlas framgångsrikt med medicinsk eller kirurgisk kastration, operation av prostatakörteln eller strålbehandling.

När canceren ger sig tillkänna som en lågt differentierad cancer eller reciderar efter att patienten har fått behandling med antiandrogener eller har genomgått kirurgisk kastration, är sjukdomsförloppet mer dramatiskt och mannen kan riskera att utveckla en spridning av cancer till skelettet som ger upphov till smärtsamma skelettmetastaser och död. Vad som ligger bakom tillståndet metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) har varit föremål för intensiv forskning under lång tid, men ännu är de bakomliggande orsakerna ej helt kända, även om livsstilsfaktorer och inflammatoriska reaktioner i prostatakörteln tros bidra till utvecklandet av mCRPC. Det finns samband mellan livsstilsfaktorer som till exempel övervikt och prostatacancer, då risken att utveckla allvarligare former av prostatacancer är högre hos män med övervikt (Hammarsten *et al.*, Nature Reviews Urology 2018).

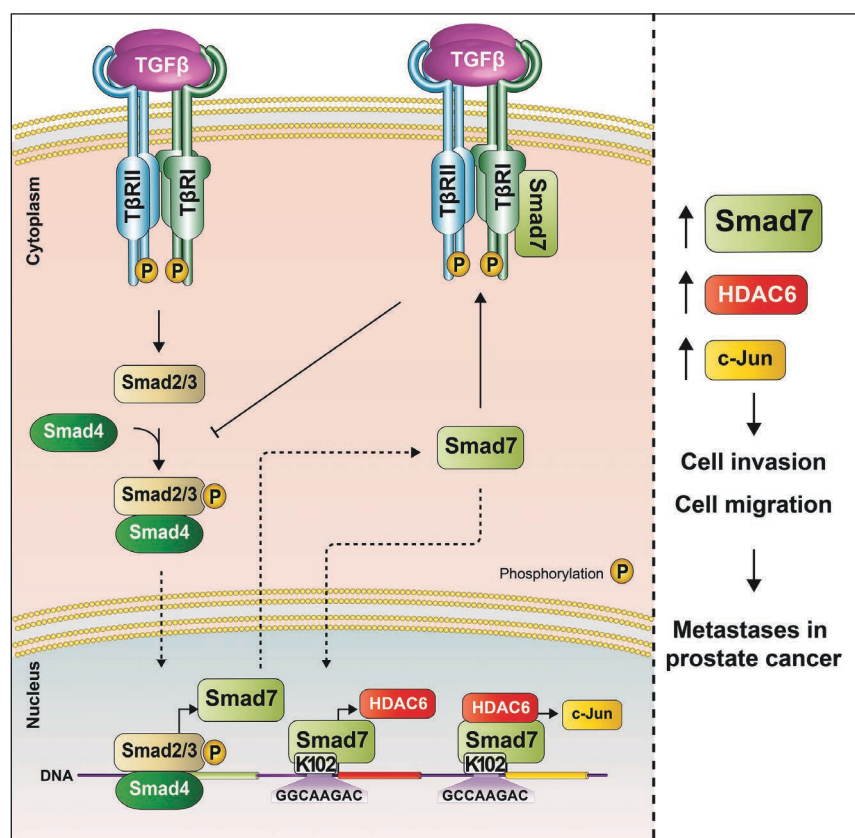


Illustration från vår publikation i iScience: Grafisk Illustration av Kemal Avican. Thakur *et al.*, iScience 2020; Thakur N, Hamidi A, Song J, Itoh S, Bergh A, Heldin* C-H, Landström* M. Smad7 enhances TGFβ-induced transcription of c-Jun and HDAC6 promoting invasion of prostate cancer cells. iScience; Sep 3;23(9):101470. doi: 10.1016/j.isci.2020.101470. *Equal contribution as last author.

INFLAMMATION OCH PC

Under de senaste åren har också inflammatoriska reaktioner i prostatakörteln som orsak till utvecklandet av mCRPC framträtt som en viktig faktor (deBono *et al.*, 2020). Genetiska defekter i några tumörsuppressorgener såsom *PTEN* och *BRACA1/BRACA2* har visat sig leda till en ökad produktion av olika cytokiner som interleukin-6 (IL-6) och interleukin-8 (IL-8) i prostatacancer cellerna som kan attrahera olika inflammatoriska celler till prostatacancer vävnaden. Dessa inflammatoriska celler kan producera faktorer som stödjer fortsatt tumörprogression av mCRPC (de Bono *et al.*, 2020).

TRANSFORMERING GROWTH FACTOR β OCH PC

Transforming growth factor β (TGFβ) är en tillväxtfaktor som ökar i mängd i en stor mängd olika cancerformer inklusive prostatacancer och som kan mätas i blod (Massagué 2008, Mu *et al.*, 2012). TGFβ signalerar via sina specifika transmembrana receptorer; TGFβ Type II Receptor (TβRII) och TGFβ Type I receptor (TβRI), som är serine-threonine kinaser. När TGFβ-liganden binder till TβRII / TβRI-komplexet aktiveras kinase-aktiviteten i TβRI så att de intracellulära latent transkriptionsfaktorerna Smad2 och Smad3 fosforyleras, vilket leder till att Smad2/Smad3 kan bilda ett komplex med Smad4. Det aktiva Smad2/Smad3/Smad4-komplexet transporteras till cellkärnan där det tillsammans med andra transkriptionsfaktorer reglerar uttryck av gener som bestämmer differentiering och homeostasis av kroppens alla celler inklusive epiteliala celler i prostatakörteln (Heldin *et al.*, 1997, Mu *et al.*, 2012).

TGFβ reglerar också vårt immunsvaret och har dessutom en viktig roll att spela också under embryonalperioden och för utveckling av cancer (Massagué 2008, Heldin *et al.*, 1997). *Smad7* var en av de första generna som kunde påvisas vara en så kallad direkt target gene för TGFβ-Smad-signalvägen (Heldin *et al.*, 1997) och har visat sig kunna inhibera fortsatt TGFβ-signalering då protein Smad7 genom att binda till TβRI, förhindrar fosforylering och aktivering av Smad2/Smad3. Den C-terminala delen av Smad7 är väl konserverad med den C-terminala delen av Smad2/Smad3 förutom att Smad7 saknar det SXS-motiv som finns i Smad2/Smad3. SXS-motivet i Smad2/Smad3 fosforyleras direkt av TβRI och detta transformerar dem till aktiva transkriptionsfaktorer. N-terminalen i Smad2/3 innehåller en DNA-bindande domän och den är bara delvis konserverad i Smad7 (Heldin *et al.*, 1997).

Vi har tidigare visat att Smad7 också kan vara lokaliserad till cellkärnan (Itoh, Landström *et al.*, 1998) och att *c-Jun* som är en transkriptionsfaktor styr prostatacancer cellers förmåga till invasivitet som svar på TGFβ-stimulering (Thakur *et al.*, 2014). Utifrån det fyndet har vi undersökt möjligheten att Smad7 skulle kunna fungera som en transkriptionsfaktor. Genom att undersöka vilka genuttryck som Smad7 i humana cancer celler styr, så fann vi att genuttrycket av *c-Jun* och histone deacetylase 6 (*HDAC6*) var beroende av Smad7 (Thakur *et al.*, 2020). Vi kunde också visa med hjälp av en chromatin immunoprecipitation (ChIP) assay att några specifika aminosyror i den N-terminala delen av Smad7 band till specifika genregulatoriska domäner i *c-Jun* och *HDAC6* även när Smad2/Smad3-uttrycket i cellerna

var avstängt mha siRNA. Dessutom fann vi att Smad7 verkar binda till dessa specifika domäner i DNA först och sedan rekrytera Smad2/Smad3, om de finns närvarande, till dessa genregulatoriska platser på DNA't. Därigenom har vi funnit att Smad7 spelar en aktiv roll för gentranskription som styrs av TGFβ och påvisat en tidigare inte känd funktion för Smad7. TGFβ och Smad7 styr också prostatacancer cellers förmåga till migration och invasion, vilket bidrar till vår förståelse hur TGFβ kan göra prostatacancer celler invasiva och metastaserande. När vi undersökte sambandet mellan Smad7, c-Jun och HDAC6 i kliniska material från män med prostatacancer fann vi att de i hög grad korrelerade till varandra och dålig prognos för dessa män (Thakur *et al*, 2020). Vi har tidigare rapporterat att c-Jun, en medlem av AP-1-familjen av transkriptionsfaktorer som aktiveras av TGFβ och är betydelsefull för att reglera invasivitet av prostatacancer celler (Thakur *et al*, 2014). Vi har tidigare rapporterat att TGFβ kan aktivera ett ubiquitinligase; tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor 6 (TRAF6) i prostatacancer celler, och att TRAF6 behövs för att aktivera p38 MAPK som reglerar apoptos och transdifferentiering av epitelceller via p38 MAPK och c-Jun som leder till tumörprogression (Sorrentino *et al*, 2008). I denna pathway fungerar Smad7 som ett adaptor protein som faciliterar aktivering av p38 MAPK och c-Jun (Edlund *et al*, 2003, Sorrentino *et al*, 2008, Thakur *et al*, 2014). Våra tidigare fynd om att det är den subcellulära funktionen av Smad7 bestämmer vilka effekter som uppnås i cellen; i cytoplasman i komplex med TbRI där Smad7 fungerar som ett adaptorprotein för att facilitera aktivering av p38 MAPK (Sorrentino *et al*, 2008, Mu *et al*, 2012) och vår senaste publikation, i vilken vi beskriver att Smad7 i cellkärnan kan fungera som en transkriptionsfaktor för att driva uttrycket av c-Jun och HDAC6 i aggressiv och metastaserande prostatacancer.

HDAC6 är en unik isoform av HDAC-familjen, som är överuttryckt i några olika former av cancer, som blåscancer, malignt melanom, lungcancer och prostatacancer (Li *et al*, 2018, Thakur *et al*, 2020). Eftersom HDAC6 reglerar proliferation, invasion och metastasering har ett flertal isoform-specifika inhibitorer utvecklats och effekterna av dessa analyseras nu i kliniska provningar (för ytterligare referenser se Thakur *et al*, 2020).

Vårt fynd att Smad7 också kan fungera som en transkriptionsfaktor för att reglera uttrycket av *c-Jun* och HDAC6 som i sin tur kan reglera TGFβ-inducerad migration och invasivitet av prostatacancer celler, beskriver en ny och tidigare okänd funktion för Smad7. Eftersom HDAC6-inhibitorer nu testas i ett flertal olika solida tumörformer kan vårt fynd komma till nytta i en framtida precisionsbaserad medicinering för män med avancerad prostatacancer.

Fotnot, competing interests: Maréne Landström har grundat MetaCurUm BioTech AB för att kunna hålla patent som är förutsättningen för att i framtiden kunna utveckla nya behandlingsstrategier för aggressiv och metastaserande prostatacancer, och andra cancerformer som är beroende av en onkogen TGFβ-signaleringskedja som har identifie-

rats i hennes forskning tillsammans med hennes samarbetspartners och medarbetare i forskningsgruppen.

REFERENSER:

https://www.cancerfonden.se/om-cancer/statistik?gclid=Cj0KCQjwlvT8BRDeARIsAACRFiUOCVzoep6vTZJPXCV4r5nUh1taTWebnMawdi-leW6_y9XOuY3Lj4NoaAgVuEALw_wcB

de Bono J.S., Guo C., Gurel B., De Marzo A. M., Sfanos K. S., Mani R.S., Gil J., Charles G. Drake C.G., Alimonti A. Prostate carcinogenesis: inflammatory storms. *Nature Reviews Cancer* Volume 20 | August 2020 | p.455

Edlund S, Bu S, Schuster N, Aspenström P, Heldin N-E, ten Dijke P, Heldin C-H, Landström M. TGF-β1-induced apoptosis of prostate cancer cells involves Smad7-dependent activation of p38 by TAK1 and MKK3. *Mol. Biol., of the Cell* 14:529-544, 2003.

Ferlay, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136, E359–E386 (2015)

Hammarsten J, Damber J-E, Haghsheeno M. A., Mellström D and Pecker R. A stage-dependent link between metabolic syndrome components and incident prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, Volume 15 | May 2018 | p. 321

Heldin, C.H., Miyazono, K., and ten Dijke, P. (1997). TGF-beta signaling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 390, 465–471.

Itoh S*, Landström M*, Itoh F, Heldin N-E, Hermansson A, Heldin C-H, ten Dijke P. Transforming growth factor TGF-β1 induced nuclear export of Smad7. *J. Biol., Chem.* 273:29195-29201, 1998. *joints first authors.

Li, T., Zhang, C., Hassan, S., Liu, X., Song, F., Chen, K., Zhang, W., and Yang, J. (2018). Histone deacetylase 6 in cancer. *J. Hematol. Oncol.* 11, 111.

Massagué, J. (2008). TGFβ in cancer. *Cell* 134, p 215–230.

Mu Y, Kumar SK, Landström M. Non-Smad signaling pathways. *Cell and Tissue Research*. 2012 347(1):11-20.

Sorrentino, A., Thakur, N., Grimsby, S., Marcusson, A., von Bulow, V., Schuster, N., Zhang, S., Heldin, C.H., and Landstrom, M. (2008). The type I TGF-beta receptor engages TRAF6 to activate TAK1 in a receptor kinase-independent manner. *Nat. Cell Biol.* 10, 1199–1207.

Thakur N, Gudey S.K., Marcusson A, Fu J.Y., Bergh A, Heldin C-H., Landström M. TGFβ-induced invasion of prostate cancer cells is promoted by c-Jun-dependent transcriptional activation of Snail1. *Cell Cycle* 13:15, 1-15, 2014.

Thakur N, Hamidi A, Song J, Itoh S, Bergh A, Heldin* C-H, Landström* M. Smad7 enhances TGFβ-induced transcription of c-Jun and HDAC6 promoting invasion of prostate cancer cells. *iScience*; Sep 3;23(9):101470. doi: 10.1016/j.isci.2020.101470. *Equal contribution as last author.

MARÉNE LANDSTRÖM, ÖVERLÄKARE OCH
PROFESSOR VID INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK
BIOVETENSKAP VID UMEÅ UNIVERSITET,
MARENE.LANDSTROM@UMU.SE

