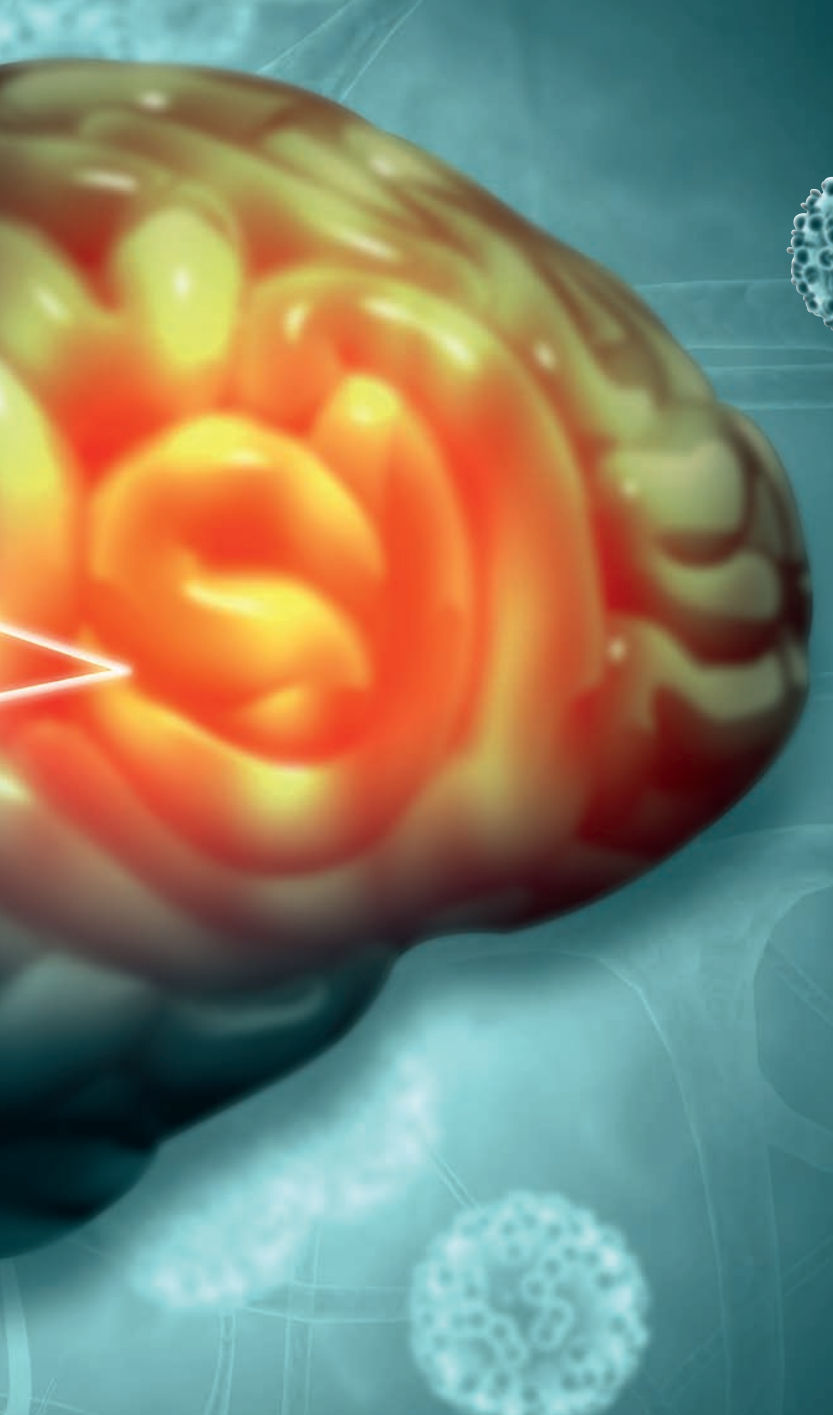
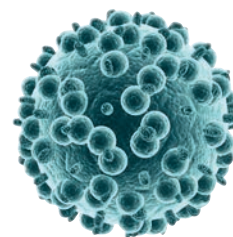


Stamcellsliknande tumörcell **glioblastom**

Forskare vid Lunds universitet har kartlagt en stamcellsliknande tumörcell som kan påverka spridning och prognos vid den aggressivaste formen av hjärntumör, glioblastom. Studien, som publicerats i *Acta Neuropathologica Communications*, visar att tumörcellerna är resistent mot de flesta cancerläkemedel som forskarna testat – men inte mot alla. Här beskriver **Johan Bengzon**, adjungerad professor, överläkare i neurokirurgi och en av forskarna bakom studien, den senaste kunskapen på detta viktiga område.



” *Gliomstamceller kan motstå konventionell strålbehandling och kemoterapi och ligga vilande under behandling för att senare i förloppet proliferera och orsaka recidiv.*



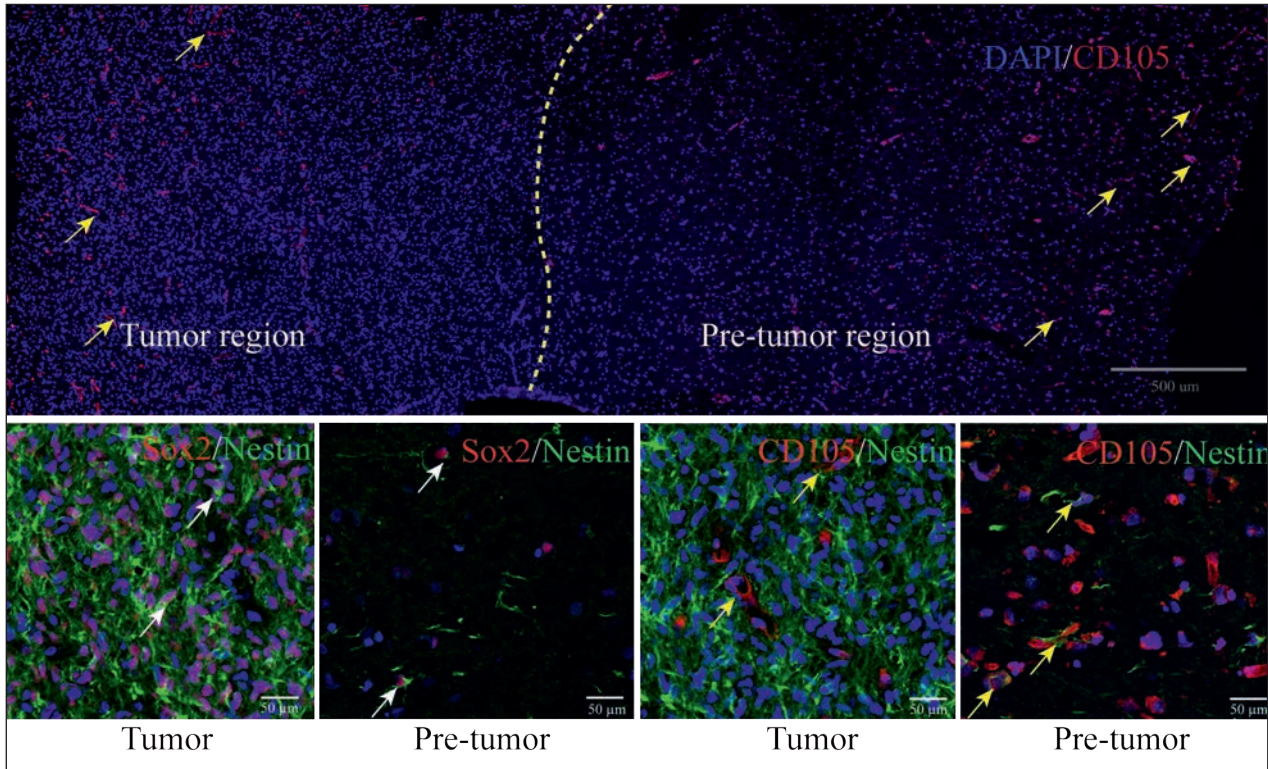
kan förklara resistens vid

Glioblastom är den mest aggressiva hjärntumörformen hos vuxna och tyvärr även den vanligaste formen. Trots operation, strålningsbehandling och konkomitant och adjuvant kemoterapi med temozolomide återkommer tumören oftast. Den genomsnittliga tiden för överlevnad uppges i de flesta publikationer till cirka 15 månader från diagnos, men prognosen är sannolikt ännu sämre eftersom undersökningar visar att patienter som rekryteras till kliniska studier inte är representativa för gruppen glioblastompatienter som helhet.

Anledningarna till terapivikt och dålig prognos är mångfacetterad, men en viktig bidragande faktor är förekomsten av subpopulationer av stamcellsliknande tumörceller. Gliomstamceller kan motstå konventionell strålbehandling och kemoterapi och ligga vilande under behandling för att senare i förloppet proliferera och orsaka recidiv. Att identifiera stamcellsliknande tumörceller genom att studera cellernas unika kombinationer av ytmarkörer öppnar möjligheter att utveckla målinriktad behandling.

HÖG GRAD AV RESISTENS

En forskargrupp på Stamcellscentrum vid Lunds universitet har nu påvisat och karakteriserat en ny subtyp av stamcellsliknande cell från utopererad glioblastomvävnad. Cellen identifieras genom förekomst av CD105-protein på ytan och avsaknad av Sox2 protein. CD105+/Sox2--stamcellen finns i den växande tumörfronten och, intressant nog, även i den så kallade pre-invasiva nischen, det vill säga i den till synes friska hjärnan i omedelbar närhet till tumören. Även denna stamcellsliknande tu-



Bilder från immunfluorescensmikroskopering av humant glioblastom. Den övre panelen visar CD105-positiva stamceller inuti tumören "Tumor region" och i den till synes normala hjärnan omedelbart utanför tumören "Pre-tumor region". De nedre fyra bilderna visar Sox2- och Nestin-positiva celler inuti tumören (bild längst till vänster) och omedelbart utanför tumören (bild näst längst till vänster). Dessa Sox2/Nestin-positiva celler tolkas utgöras av tumörstamceller vilka är välkända sedan tidigare. Näst längst till höger visas att en del av de CD105-positiva cellerna inuti tumören också uttrycker Nestin, ett protein som finns framför allt i neuroepiteliala stamceller. Bilden längst till höger visar CD105/Nestin-stamceller omedelbart utanför tumörfronten, i den "pre-invasiva nischen".

mörcestyp har en hög grad av resistens mot konventionella cytostatika och kan därmed bidra till recidiv. Studien är nyligen publicerad i Acta Neuropathologica Communications.

Studiens resultat kan vara en pusselbit i svaren på frågorna om varför tumörerna så ofta återkommer, trots behandling. Kliniska studier med immunterapi, framför allt immuncheckpoint-blockerare, mot glioblastom har hittills givit negativa resultat och en av förklaringarna till detta är att tumörmikromiljön är uttalat immunosuppressiv. Intressant nog producerar CD105+/Sox2--stamcellen faktorer som bidrar till att rekrytera immunosuppressiva celler. Således kan GBM CD105+-celler möjligen bidra till att förändra tumören och den pre-invasiva zonen till en immunosuppressiv "immunologiskt kall" miljö vilket banar väg för tumöråterväxt och bi-

drar till resistens mot immunterapi. De tänkbara funktionerna som utövas av CD105+/Sox2--stamcellen, inklusive dess roll i immunreglering, behöver dock studeras ytterligare.

HOPP OM RIKTAD BEHANDLING

Jiaxin Li, forskare vid Stamcellscentrum, Lund, menar att det är särskilt intressant att just denna typ av stamcellslika tumörcell förekommer i området omkring den bortopererade tumören eftersom det oftast är i detta område som tumören återkommer.

Screening för 88 kliniska läkemedel visade att CD105+/Sox2--stamceller är resistenta mot de flesta kemoterapeutika utom Doxorubicin, Idarubicin, Fludaurin och ABT-751.

Dålig genomsläpplighet för dessa substanser genom blod-hjärnbarriären och/eller nerotoxicitet hämmar dock använ-

dandet av dessa läkemedel. Emellertid har riktade läkemedel mot CD105 tidigare utvecklats och prövats för att hämma angiogenes i solida tumörer med måttlig framgång.

Fortfarande återstår många grundvetenskapliga steg innan vi vet om behandling riktad specifikt mot stamceller i glioblastom kommer att kunna utvecklas och utgöra ett värdefullt komplement i terapiarsenalen vid glioblastom.

Fotnot: Forskningen har gjorts möjlig genom medel donerade av Viveca Jeppsson, Maj-Britt och Allan Johansson, Sjöbergstiftelsen, Segerfalkstiftelsen, Elsa Schmitz' stiftelse och Region Skåne.

Glioblastoma CD105+ cells define a SOX2-cancer stem cell-like subpopulation in the pre-invasive niche.

JOHAN BENGZON, ADJUNGERAD PROFESSOR VID LUNDS UNIVERSITET OCH ÖVERLÄKARE I NEUROKIRURGI VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, JOHAN.BENZON@MED.LU.SE.

