

En banbrytande studie som nyligen publicerades i Nature Communications¹ har visat att DNA:s tredimensionella organisation kan påverka utvecklingen av den aggressiva hjärntumören glioblastom. **Silvia Remeseiro**, lektor vid Umeå universitet, och hennes forskningsgrupp har identifierat faktorer som glioblastom använder för att svara på neuronsignaler och därmed växa och sprida sig. Denna upptäckt banar väg för vidare forskning om nya behandlingar mot glioblastom.

Nya mål för att blockera neuron-till- gliom-synapser i glioblastom



Nervsystemet reglerar olika cellpopulationer från embryonal utveckling och under hela livet. Nu framträder nervsystemet också som en kritisk regulator av cancer: Nervsystemets aktivitet kan kontrollera cancerinitiering och kraftfullt påverka cancerutveckling och metastas. Precis som nervsystemet kan reglera cancerprogression, kan cancer också påverka nervsystemets struktur och funktion. Interaktioner mellan nervsystemet och cancer förekommer både i den lokala tumörmiljön och systemiskt. Neuroner och gliaceller kommunicerar direkt med maligna celler i tumörmiljön genom parakrina faktorer och i vissa fall (till exempel glioblastom) genom neuron-till-cancercellsynapser.²

När det gäller tumörer i det centrala nervsystemet, är glioblastom den vanligaste typen av hjärntumörer bland vuxna och också den mest dödliga och aggressiva. I dag finns ingen botande behandling och överlevnadsprognosen har inte förbättrats avsevärt under de senaste decennierna. Patienter med glioblastom har vanligtvis en överlevnad på ungefär ett år efter diagnos. Med nuvarande behandlingar, som inkluderar kirurgi, strålbehandling och kemoterapi, är bara 4 procent av patienterna fortfarande vid liv 5 år efter diagnos.

Upptäckten att neurogliomala synapser förmedlar elektriska signaler till

tumörceller och driver tumörprogression har revolutionerat hjärncancerforskningen de senaste åren.^{3,4}

I det centrala nervsystemet påverkas cancerutveckling av interaktioner mellan neuronerna och tumörceller (det vill säga gliomceller). Neuronal aktivitet främjar gliomprogression genom aktivitetsreglerad utsöndring av parakrina tillväxtfaktorer, inklusive NLGN3, IGF-1 och BDNF, och elektrokemisk kommunikation medierad av synapser mellan neuronerna och gliomceller, så kallade neurogliomala synapser, samt via kaliummedierad ström mellan gliomceller [Figur 1].

Neurogliomala synapser är äkta synapser mellan neuronerna och gliomceller som vidarebefordrar neuronal aktivitet till tumörcellerna genom AMPA-receptorer. Neurogliomala synapser ger således glutamatergisk synaptisk signalering mellan neuronerna och gliomceller som främjar både tumörcellsproliferation och -invasion [Figur 1]. Förutom att driva tumörutveckling kan synaptisk signalering inducera bildandet av tumörmikrotuber och accelerera invasion av tumörceller genom att utnyttja neuronala migrationsmekanismer.

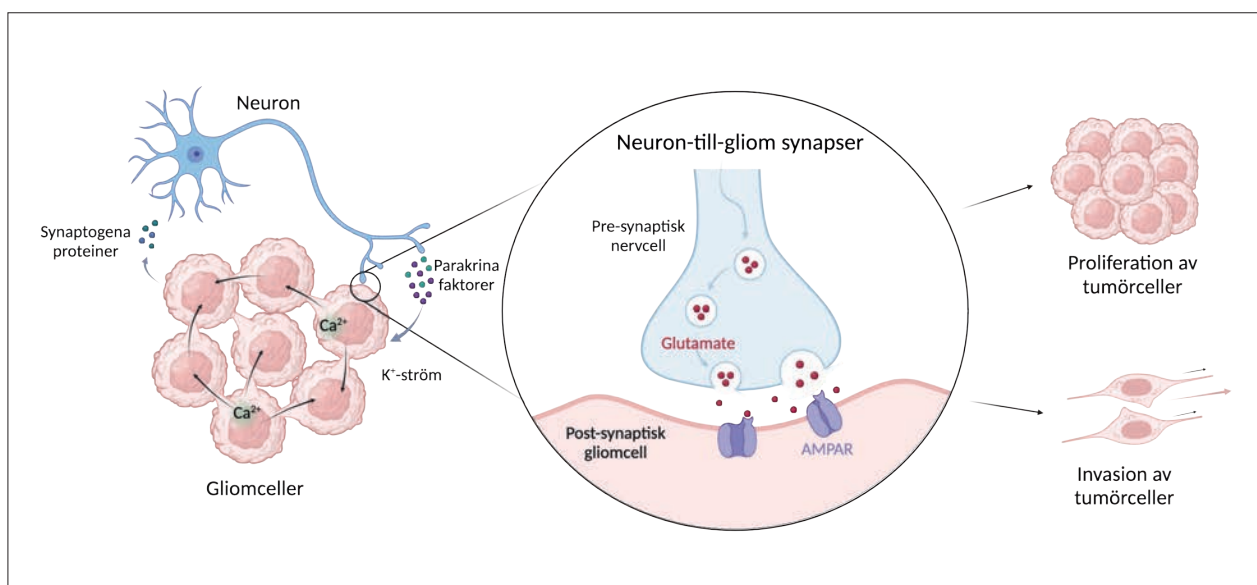
Dessa elektrokemiska signaler förstärks i ett gliomnätverk som sprider kalcium (Ca^{2+})-signaler. I detta nätverk är gliomceller kopplade till varandra genom mikrotubuli med "gap junctions". Förutom andra funktioner, kan gliom-

nätverket förstärka och synkronisera depolariserande strömmar i tumörcellsnätverket via centrala pacemaker-celler.⁵ Detta resulterar i en rytm av periodisk depolarisering som liknar hjärtslag i tumören. Dessa är viktiga för tumörtillväxt. Membrandepolarisering är ett fenomen som främjar gliomcellsproliferation genom mekanismer som återstår att förstå.

Gliomceller kan i sin tur frisätta synaptogena proteiner (till exempel glypican-3 och TSP-1) som främjar neuronal hyperexcitabilitet och funktionell ombyggnad av neurala kretsar, vilket ökar neuronaktiviteten i tumörmiljön och främjar gliomprogression.

Att förstå dessa viktiga interaktioner mellan neuronerna och gliomceller kommer att vara avgörande för att förbättra prognosen för en så svårbehandlad cancersjukdom som glioblastom.

Inom cancergenomik har fokus traditionellt varit på att söka efter mutationer i viktiga cancerrelaterade gener. Genome Wide Association Studies (GWAS) har visat att de flesta mutationer som ökar risken för cancer finns i de delar av DNA som inte innehåller gener men kan påverka hur gener fungerar. Det beror på att DNA innehåller så kallade enhancers, "switchar" som ser till att rätt gener slås på i rätt celler vid rätt tidpunkt. En noggrann kontroll av genuttrycket är avgörande för cellers normala funktion.



Figur 1. Neuron-till-gliomcell-interaktion i centrala nervsystemet främjar hjärncancerutveckling och accelererar invasion. Neuronal aktivitet främjar gliomprogression genom parakrina faktorer, neuron-till-gliomsynapser som använder glutamat och AMPA-receptorer, samt via kaliummedierad ström mellan gliomceller. Figur designad med BioRender.com. Credit: Noelia Ares.



Om det finns fel i dessa enhancers uppstår förändringar i genuttrycket, vilket på sikt kan leda till cancer eller andra sjukdomar.

Den tredimensionella organisationen av DNA är avgörande för att mediera fysisk kontakt mellan avlägsna enhancers och genpromotorer, vilket är nödvändigt för normalt genuttryck. Avvikelser i hur enhancers kommer i kontakt med genpromotorer kan också leda till förändringar i genuttrycket och i förlängningen cancer.

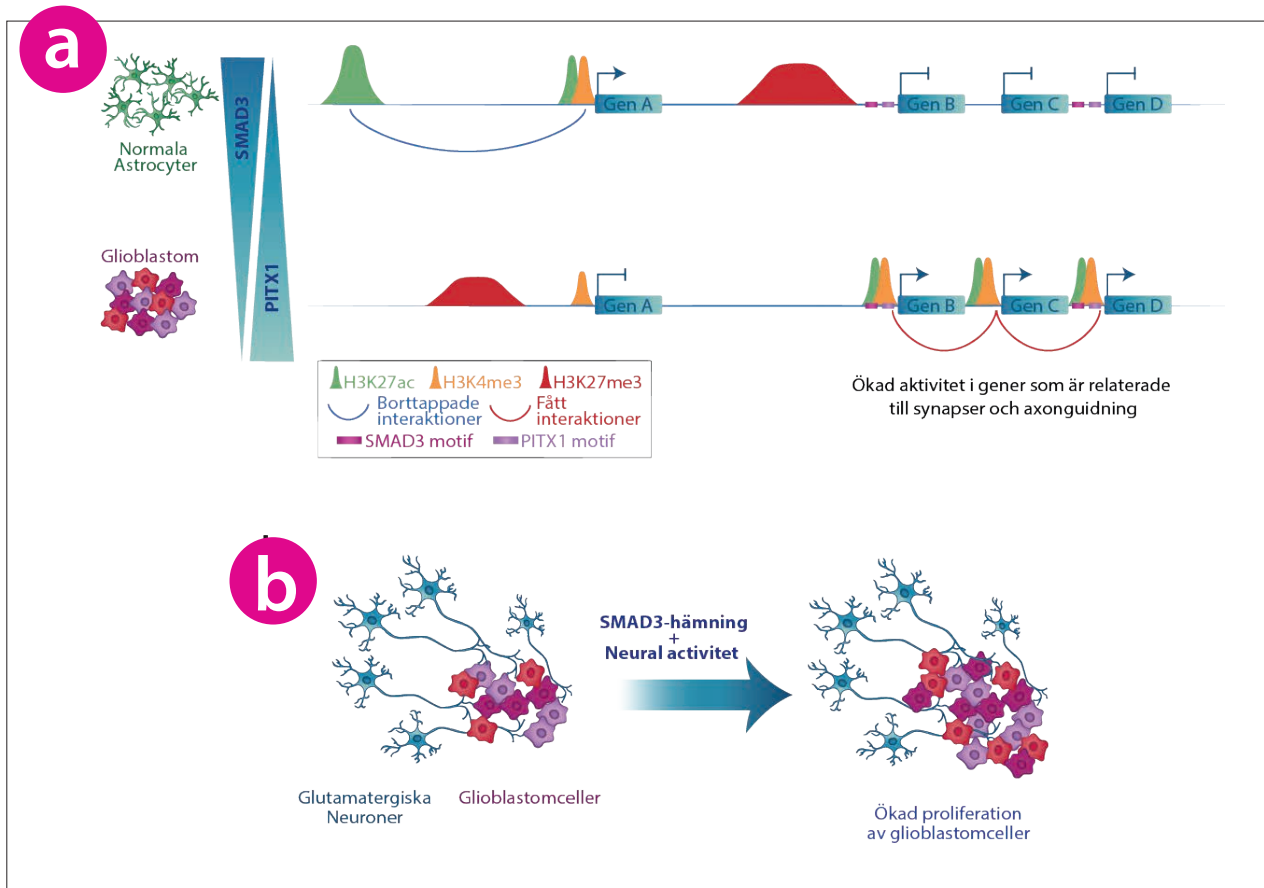
Endast några få studier har visat hur mutationer i enhancers spelar en framträdande roll vid initiering och/eller progression av cancer. Olika mekanismer – inklusive strukturella och epigenetiska förändringar, samt mutationer – kan leda till förvärvet av onkogen enhancers som driver uttrycket av viktiga cancerrelaterade gener.

Under de senaste åren har vår forskning visat att ett möjligt sätt att förstå och motverka cancer är genom DNA. Prekliniska studier har funnit att möss med en genetisk deletion av en Myc-super-enhancer är mer resistent mot leukemier och överlever längre.⁶ Nyligen, har

” Under de senaste åren har vår forskning visat att ett möjligt sätt att förstå och motverka cancer är genom DNA.

vi identifierat nya EGFR-enhancers med relevans för glioblastom. Vår studie visar att epigenomisk störning av EGFR-enhancers minskar proliferationen och migrationen av glioblastomceller och gör dem mer känsliga för temozolomide (TMZ),⁷ det nuvarande läkemedlet som används kliniskt för behandling av glioblastompatienter. Kombinationen av epigenomisk störning av enhancers med befintliga cancerläkemedel skulle kunna förbättra deras effektivitet och därigenom prognosen för glioblastom och andra svårbehandlade cancerformer.⁷

Vår senaste studie visar att förändringar i DNA:s 3D-organisation och i enhancers, som i sin tur påverkar hur gener uttrycks, är avgörande för kommunikationen mellan nervceller och tumörceller.¹ De nya resultaten som beskrivs i tidskriften Nature Communications ger insikter i hur glioblastomcellerna blir farligare som svar på signaler från nervcellerna. Med hjälp av celler från glioblastompatienter och avancerade tekniker för att analysera DNA-struktur och epigenetiska egenskaper har vi identifierat nyckelspelare som är centrala för denna nerv-till-tumör-kommunikation, benämnda SMAD3 och PITX1. Dessa två proteiner binder till och styr de enhancers vars aktivitet förändras i gliomceller och därmed främjar onkogen genuttryck och specifikt för gener som medierar nerv-till-tumör-kommunikation. Detta gör dessa två faktorer till de viktigaste bakom hur tumören reagerar på nervcellerna och därmed blir farligare. I försök i både cellkulturer och möss kunde man se hur SMAD3-hämning, tillsammans med signalerna från nervcellerna, förstärker tumörens förmåga att växa och sprida sig.¹



Figur 2. Förändringar i DNA:s 3D-organisation och enhancers leder till ökad aktivitet i gener relaterade till synapser och axonguidning, vilket i sin tur är avgörande för kommunikationen mellan neuroner och tumörceller **(a)** SMAD3-hämning och stimulering av neural aktivitet samarbetar för att främja proliferation av glioblastomceller tillsammans med glutamatergiska neuronerna **(b)** Figur anpassad från Chakraborty et al (2023) Nature Communications (ref. 1, <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41919-x>), licensierad under en Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

” **Dessa nya upptäckter kan leda till ett paradigmskifte inom behandlingen av glioblastom.**

Dessa nya upptäckter kan leda till ett paradigmskifte inom behandlingen av glioblastom. Upptäckten kan bidra till en väg att bekämpa glioblastom genom att kontrollera dessa proteiner som styr viktiga gener och därigenom blockera kommunikationen mellan nervceller och hjärntumörer. Detta skulle möjliggöra utveckling av nya behandlingsstrategier, riktade mot denna kritiska neuron-till-tumör-kommunikation, som förhoppningsvis skulle kunna förbättra prognosen för glioblastompatienter.

REFERENSER

1. Chakraborty C, et al. Rewiring of the promoter-enhancer interactome and regulatory landscape in glioblastoma orchestrates gene expression underlying neuroglial synaptic communication. *Nat Commun* 2023; 14:6446.
2. Mancusi R & Monje M. The neuroscience of cancer. *Nature* 2023; 618:467–479.
3. Venkatesh HS, et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature* 2019; 573: 539–545.

4. Venkataramani V, et al. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature* 2019; 573:532–538.
5. Hausmann D, et al. Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumour growth. *Nature* 2023; 613:179–186.
6. Bahr C, et al. A Myc enhancer cluster regulates normal and leukaemic haematopoietic stem cell hierarchies. *Nature* 2018; 553:515–520.
7. Vincent CA, et al. Epigenomic perturbation of novel EGFR enhancers reduces the proliferative and invasive capacity of glioblastoma and increases sensitivity to temozolomide. *BMC Cancer* 2023; 23:945.

SILVIA REMESEIRO, PHD, BITRÄDANDE UNIVERSITETSLEKTOR, WALLEBERG FELLOW I MOLEKYLÄR MEDICIN, WALLEBERG CENTRUM FÖR MOLEKYLÄR MEDICIN (WCOMM), INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK OCH TRANSLATIONELL BIOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET. SILVIA.REMESEIRO@UMU.SE

