

Forskare avslöjar dold mekanism som driver spridning av kolorektalcancer

En ny studie visar hur ett protein som normalt styr embryonal utveckling istället kan göra kolorektalcancer mer aggressiv. Upp-täckten av forskare vid professor **Claudio Cantùs** laboratorium vid Linköpings universitet öppnar för nya behandlingsstrategier som kan bromsa canceren utan att skada frisk vävnad.

Under många år har professor Claudio Cantùs forskargrupp vid Linköpings universitet studerat en av de viktigaste signalvägarna under embryonal utveckling – den så kallade Wnt-signaleringen. Wnt är en molekyl som celler utsöndrar för att kommunicera. När Wnt binder till en receptor på cellytan startas en serie biokemiska händelser som styr cellernas beteende på ett förutsägbart sätt. En receptor på cellytan kan känna av det extracellulära Wnt-proteinet och initiera en serie biokemiska händelser inne i cellen som på ett deterministiskt sätt styr dess beteende. Wnt-signalering är avgörande för utvecklingen av i stort sett alla vävnader och organ under embryogenezen. Det är därför många utvecklingsbiologer är intresserade av denna signalväg och försöker kartlägga dess mekanismer och funktioner.

Wnt:s roll i tarmens stamceller och cancer

Wnt-signalering är inte bara viktig under embryonal utveckling. Den bibehåller också proliferation och identitet hos stamceller i tarmens epitel. Just denna funktion gör att Wnt-signalering, om den är felreglerad och konstitutivt aktiv, kan driva bildningen av polypösa adenom – det första steget mot aggressiv kolorektal cancer.

Vi bär alla på två kopior av en gen som heter APC, vars proteinprodukt fungerar som en broms på Wnt-signaleringen. När APC är muterad blir Wnt-signaleringen konstitutivt aktiv, och tillståndet Adenomatous Polyposis Coli (genen är uppkallad efter sjukdomen) utvecklas. Denna kunskap har vi haft sedan början av 1990-talet. Trots detta har det visat sig extremt svårt att blockera den onkogen Wnt-signaleringen. En avgörande anledning är att en sådan blockad visserligen kan döda



Middag med Cantù-labbet. Tamina Weiss (andra från vänster), Simon Söderholm (fjärde från vänster) och Amaja Jauregi-Miguel (första från höger) är huvudförfattarna till studien.

canceren, men också förstöra tarmens stamceller – vilket kan leda till döden genom oförmåga att smälta mat, en ännu snabbare död. En ny upptäckt vid Linköpings universitet kan dock förändra detta scenario.

TBX3 – ett oväntat samband med cancer

Cantùs forskargrupp har nu identifierat ett protein, TBX3, som verkar spela en roll i kolorektala cancerceller men inte i friskt tarmepitel. TBX3 är en transkriptionsfaktor, som är ett protein som binder till DNA i när-



Denna upptäckt är ett tydligt exempel på hur grundforskning – som syftar till att öka vår förståelse för hur levande system fungerar – kan öppna dörrar för utveckling av nya terapier.

heten av andra gener för att reglera deras uttryck och som tidigare har kopplats till embryonal utveckling av armar, hjärta och bröstkörtlar. Det kom därför som en överraskning när forskarna i Cantùs laboratorium upptäckte att TBX3 även är aktivt i kolorektala cancerceller, där det gör dem mer benägna att bilda metastaser.

Tidigare studier har visat att TBX3 kan samarbeta med Wnt-signalering under embryonal utveckling, exempelvis vid bildningen av extremiteter. Det var utifrån denna observation som Amaia Jauregi-Miguel, Simon Söderholm och Tamina Weiss – försteförfattarna till studien som nu publicerats i PNAS – undersökte om TBX3 också kunde spela en roll i cancer. Kolorektal cancer var det mest logiska systemet att studera, givet Wnt-signaleringens betydelse.

Felaktig aktivering

Resultaten var övertygande: TBX3 uttrycks i humana kolorektala cancerceller, där det utövar en aberrant version av sin normala funktion. Det binder fysiskt till regulatoriska regioner i genomet och aktiverar gener involverade i cellrörelse – något som i cancer leder till metastasbildning. Gruppen upptäckte även hur detta går till: genen som kodar för TBX3 är ett Wnt-målgen. Det innebär att när Wnt-signaleringen är felaktigt aktiverad – som i kolorektala tumörer – produceras TBX3 i celler som normalt inte ska uttrycka det. Väl producerat utför TBX3 det den evolutionärt utvecklats för: det interagerar med andra genregulatorer för att aktivera specifika gener.

Cantùs laboratorium gjorde ytterligare en viktig upptäckt: de identifierade en liten sekvens i TBX3 kallad NPF-motivet (uppkallat efter de tre aminosyror-na som bildar sekvensen), som finns på proteinets yta

och medierar dess onkogen interaktioner med andra proteiner. I experimentella modeller visade forskarna att borttagning av NPF-sekvensen drastiskt försämrade TBX3:s förmåga att samverka med andra proteiner och eliminerade dess förstärkande effekt på Wnt-signaler-ingen.

Vägen mot nya terapier

Denna upptäckt är ett tydligt exempel på hur grundforskning – som syftar till att öka vår förståelse för hur levande system fungerar – kan öppna dörrar för utveckling av nya terapier. Frågan som Claudio Cantù och hans team nu undersöker är om det är möjligt att hämma TBX3 i cancerceller, kanske med småmolekylära substanser som riktar sig mot NPF-domänen – med målet att minska canceraggressivitet utan att skada patienten. En viktig nästa fråga är hur många andra cancerformer, utöver kolorektal cancer, som påverkas av TBX3. Det är centralt, eftersom många cancerformer direkt drivs av överaktiv Wnt-signalering.

Forskningsprojektet, som drivs av Linköpings universitet, är ett internationellt samarbete med forskare i Japan och Schweiz. Studien har finansierats med stöd från bland andra Cancerfonden, Vetenskapsrådet, Additional Ventures (USA), Joanna Coccozza Foundation for Children's Medical Research, Knut och Alice Wallenbergs stiftelse, Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) samt STINT – Stiftelsen för internationalisering av högre utbildning och forskning.



Text CLAUDIO CANTÙ

Professor i molekylär och utvecklingsbiologi, Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper (BKV), Linköpings universitet
claudio.cantu@liu.se