

Stamceller og brystkreft

Brystkreft er en av de vanligste kreftformer hos kvinner. Ny forskning viser at normale stamceller ser ut til å oppfatte kreftsvulstene som vevsskade. Dermed sender de ut de samme signalene til kreftcellene som ved reparasjon av skade i kroppen, noe som fører til at kreftsvulsten vokser. Slik detaljkunnskap er viktig for å forstå kreftutvikling.

Sissel Rogne

Kreft er ukontrollert cellevekst, og kreftceller har endringer i arvestoffet sitt. Når kreftceller deler seg, vil de gi datterceller med de samme endringene. Den ukontrollerte celleveksten skyldes at kreftceller ikke følger det strengt regulerte og kompliserte systemet med biokjemiske signaler som vanlige celler gjør.

Signalsystemer må forstås

Disse komplekse systemene for signalisering cellene imellom er vesentlig for å sikre at cellene innbyrdes gjør en skikkelig jobb i kroppen. Ved reparasjon av skader i kroppen, eller når vi vokser, sendes det ut signalstoffer som får bestemte celler til å vokse og ikke minst til å stoppe veksten når "jobben er utført".

Dersom man kjente mer til hvordan

cellene signaliserer til hverandre, både under normale forhold og ved kreft, ville det være lettere å finne behandling for så vel kreft som for å reparere skader. Nå har vi fått slik ny kunnskap om detaljene i det spennende kjemiske samspillet mellom cellene som ser ut til forklare hvordan kreft utvikler metastaser, det vil si sprer seg.

Viktig rolle for normale stamceller

En gruppe normale stamceller, mesenkymale stamceller, ser ut til å spille en aktiv rolle i utviklingen av alvorlig kreft. Antoine Karnoub og medarbeidere i Robert Weinbergs laboratorium ved Massachusetts Institute of Technology i USA har benyttet mus for å kunne studere mekanismene ved brystkreftutvikling. De har studert normale mesenkymale stamceller fra mennesker.

Mesenkymale stamceller finnes hovedsakelig i benmargen. Ved større skader i kroppen sendes det ut spesielle kjemiske stoffer fra de skadede cellene som følger blodbanene til benmargen. Dette er signaler som får de mesenkymale stamcellene til å reagere. De begynner sin vandring mot skadestedet for å begynne reparasjonen i vev som ben, brusk, bindevev, muskler og fettvev. Det som skjer hos mus, er det samme som skjer hos oss mennesker. Vi ser derfor resultatet av mesenkymale stamceller når vi ser på arret etter en operasjon eller betennelse.

Da forskere studerte de mesenkymale cellene i dyr med brystkreft, fant de ut at stamcellene vandret inn i brystkreftsvulstene og bidro der til kreftutviklingen ved at de på mange måter fulgte sitt program for sårheling. Når de

Faktaboks:

Bruk av mus i kreftforskning: Xenograft

Mange forsøk kan gjøres på cellekulturer, men ikke studier av hvordan svulster oppfører seg i kroppen (tumorbiologi). Mange er imot bruk av dyr i forskning. Heller ikke forskerne trives med dette. Men det er vanskelig å tenke seg medisinsk forskning uten. Mus har mange av de samme sykdommer som oss og kan være modeller for sykdomsutvikling og behandling for mennesker.

Dersom mus med manglende immunsystem får transplantert celler fra mennesker (såkalt xenograft), kan man studere kreft fra mennesker i disse musene, eller forskjellige nye behandlinger. Xenograft setter en derfor i stand til å studere hvordan kreftcellene samspiller med omliggende normalvev, eller reagerer på eksperimentell behandling som man ikke kan gi til mennesker uten å kjenne

effekten eller bivirkningene. På denne måten kan man finne ut om ny terapi virker. Fordi forsøksmusene er genetisk identiske, og mange mus kan transplanteres med samme svulst, kan man gjøre svært godt kontrollerte forsøk.

Også musestammer som har fått visse gener modifisert, er viktige. Der kan man nemlig studere hvordan dette påvirker tendensen til å utvikle kreft, som modell for arvelig kreft eller for å studere hvilke mekanismer som fører til utvikling av kreft.

mesenkymale stamcellene dukker opp på "sårstedet", det vil si i kreftsvulsten, begynner de å sende ut kjemiske substanser som til vanlig skal bidra til reparasjon og sårheling. Men i kreftsvulsten bidrar disse signalene til å utvikle kreftsvulsten ved at den vokser, og samtidig utvikler kreftcellene evne til å danne nye svulster på andre steder, såkalte metastaser. Det har tidligere vært rapportert at de mesenkymale stamcellene kunne gjøre eksempelvis endetarm-, eggstokk- og føflekkreft mer aggressiv, men det som er nytt, er kunnskap om detaljene som gir mulige forklaringer på hvorledes dette skjer ved brystkreft.

Hvordan bidrar mesenkymale stamceller til kreftutvikling?

For å reparere skadet vev, må det eksempelvis utvikles nye blodårer. For å få til en velorganisert vevsoppbygging er det en kontrollert blanding av spesielle kjemiske stoffer som styrer spesielle prosesser. I en kreftsvulst vil mesenkymale stamceller sende ut kjemiske signaler som bidrar til å få andre celler til å vandre inn i svulsten for å danne blodårer, noe som er avgjørende for at kreftsvulsten skal få en størrelse av betydning.

Ved de mesenkymale stamcellenes nærvær i primærsvulsten vil kreftcellene kunne metastasere mer effektivt. Denne nye egenskapen skyldes at de blir bedre i stand til å etablere seg i "nye omgivelser". Forsøkene viste også at det ikke er en spesiell gruppe av kreftcellene som har denne metastaseegenskapen, men at denne evnen til metastasering er avhengig av om kreftcellene har mesenkymale stamceller i sitt umiddelbare nabolag i primærsvulsten. Her kan vi virkelig snakke om dårlig naboskap. Spesielt interessant er det at det ser ut som om evnen til å lage metastaser ikke er en varig ny egenskap, men at den kan reverseres, det vil si bli borte igjen.

Hvordan er mesenkymale stamceller dårlige naboer for kreftceller?

For å finne ut hvorfor de mesenkymale stamcellene er dårlige naboer, dyrket forskerne forskjellige blandinger av kreftcellelinjer og mesenkymale stam-



Mus er et viktig forsøksdyr når mekanismene for brystkreftutvikling studeres. Foto: Holger Winkler/Scanpix.

celler sammen. De studerte alle stoffene som ble utskilt fra cellene. De fant at det var ett stoff som gikk igjen. Det var et signalstoff, et såkalt kjemokin kalt CCL5. Dette stoffet var også tidligere målt i blodet hos brystkreftpasienter, og jo mer av dette stoffet i blodet, dess dårlige utfall for pasienten. Ved å studere kreftceller i mus og i cellekulturer i laboratoriet fant forskerne ut at med CCL5 til stede, hadde kreftcellene mer enn fem ganger så stor evne til å danne metastaser. Den økte evnen skyldtes ikke økt celledeling (det vil si at kreftcellene vokste raskere), men økt evne til å krabbe ut av blodårene, overleve blodtransporten og deretter vandringen inn i vev. Der delte de seg og ga opphav til nye svulster, metastasene. For brystkreft ser man spesielt på egenskapen til å danne metastaser i lungene.

Signalstoff

Siden CCL5 er et signalstoff, var det naturlig for forskerne å lete etter en reseptor eller mottaker for CCL5 på brystkreftcellene. Og det fant de; reseptoren eller mottagerproteinet CCR5. Denne reseptoren (CCR5) er den samme reseptoren som faktisk transporterer hiv (viruset som gir aids) inn i cellene! Dermed fikk forskerne nye

verktøy, nemlig spesielle stoffer som var testet ut for å blokkere opptak av hiv. Ved å bruke slike hiv-medisiner viste forskerne at kreftcellelinjer mistet evnen til å lage metastaser i mus. Dermed hadde de også vist at det virkelig var CCL5 som var ett av stoffene som virket som et viktig signal fra mesenkymale stamceller til kreftcellene.

Forskerne har også benyttet kreftsvulster fra mennesker transplantert til mus (xenograft, se faktaboks), og derfor kjenner man nå noen av mekanismene for hvorledes brystkreftceller hos mennesker kan bli forandret og danne metastaser rundt i kroppen, særlig i lungene. Spesielt var det positivt at forskere fant ut at også brystkreftcellene fra mennesker hadde de samme egenskaper som musecellene. Særlig betydningsfullt er det at evnen til å danne metastaser ikke ser ut til å være en varig forandring, men at egenskapen kan reverseres. Viktig og interessant er det at de medisiner som utvikles for hiv, også kan være nyttig for kreftbehandling. Dette vil øke muligheten for å finne flere alternative medisiner til behandling.

Kilde:

Nature, 4. oktober 2007, 449, s. 557–563.