

lulært kompartment af ondartede celler, som deler sig, selvfornyr sig og differentierer uhæmmet og invasivt.

En hierarkisk model er beskrevet for maligne sygdomme eksemplificeret ved ALL og MM. Ifølge modellen indeholder den maligne klon umodne stamceller, som er til stede i den prolifererende marv. Disse prolifererende celler udvikles fra et ikkedelende kompartment af hvilende kræftstamceller, som kan være skyld i kemoterapieresistens og sygdomsrelaps efter behandling. Disse CSC er endnu ikke isoleret og karakteriseret.

Fremtidig identifikation og karakteristik af kræftstamcellers regulering vil sandsynligvis medvirke til at udvikle nye, potentielt kurative behandlinger til patienterne.

**KORRESPONDANCE:** Hans E. Johnsen, Forskningshus, Sdr. Skovvej 15, 9000 Aalborg. E-mail: haej@rn.dk

**ANTAGET:** 15. juli 2010

**INTERESSEKONFLIKT:** Ingen

#### LITTERATUR

1. Killmann SA. Acute leukaemia: development, remission/relapse pattern, relationship between normal and leukaemic haemopoiesis, and the 'sleep-to-feeder' stem cell hypothesis. *Baillieres Clin Haematol* 1991;4:577-98.

2. Main JM, Prehn RT. Successful skin homografts after the administration of high dosage X radiation and homologous bone marrow. *J Natl Cancer Inst* 1955;15:1023-9.
3. Morrison SJ, Weissman IL. The long-term repopulating subset of hematopoietic stem cells is deterministic and isolatable by phenotype. *Immunity* 1994;1:661-73.
4. Park CH, Bergsagel DE, McCulloch EA. Mouse myeloma tumor stem cells: a primary cell culture assay. *J Natl Cancer Inst* 1971;46:411-22.
5. Cox CV, Evely RS, Oakhill A et al. Characterization of acute lymphoblastic leukemia progenitor cells. *Blood* 2004;104:2919-25.
6. Guikema JE, Vellenga E, Bakkus MH et al. Myeloma clonotypic B cells are hampered in their ability to undergo B-cell differentiation in vitro. *Br J Haematol* 2002;119:54-61.
7. Rasmussen T, Haaber J, Dahl IM et al. Identification of translocation products but not K-RAS mutations in memory B cells from multiple myeloma patients. *Haematologica* 29. maj 2010.
8. Lessard J, Sauvageau G. Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. *Nature* 2003;423:255-60.
9. Lawrence HJ, Helgason CD, Sauvageau G et al. Mice bearing a targeted interruption of the homeobox gene HOXA9 have defects in myeloid, erythroid, and lymphoid hematopoiesis. *Blood* 1997;89:1922-30.
10. Reya T, Duncan AW, Ailles L et al. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature* 2003;423:409-14.
11. Stier S, Cheng T, Dombkowski D et al. Notch1 activation increases hematopoietic stem cell self-renewal in vivo and favors lymphoid over myeloid lineage outcome. *Blood* 2002;99:2369-78.
12. Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med* 2004;351:657-67.
13. Nakamura T, Largaespada DA, Lee MP et al. Fusion of the nucleoporin gene NUP98 to HOXA9 by the chromosome translocation t(7;11)(p15;p15) in human myeloid leukaemia. *Nat Genet* 1996;12:154-8.

## Basal stamcellebiologi og cancer

Lektor Bo T. Porse, professor Ole W. Petersen & professor Kristian Helin

### STATUSARTIKEL

Københavns Universitet,  
Biotech Research and  
Innovation Centre (BRIC)

De seneste års kræftforskning har resulteret i mange nye erkendelser, som giver os mulighed for bedre at forstå de underliggende mekanismer, der er ansvarlige for udviklingen af denne gruppe af sygdomme. En af de vigtigste, er den stigende erkendelse af, at nogle celler i tumoren deler egenskaber med normale stamceller, hvorfor studier inden for basal stamcellebiologi og kræft bør udføres i snævert samspil.

Vores organer er generelt opbygget i cellulære hierarkier [1-3]. I toppen af disse sidder de somatiske stamceller, som via adskillige differentieringstrin kan give ophav til alle »progenitor«- og modne celler i det pågældende organ (**Figur 1**). Disse stamceller er ansvarlige for den livslange vedligeholdelse af de fleste af kroppens organer, og forskningsresultater tyder på, at deres gradvist nedsatte evne til dette er en vigtig komponent i diverse aldringsprocesser. Somatiske stamceller skal således være både multipotente, dvs. de skal kunne give ophav til alle de forskellige celleder i det pågældende organ, og de skal endvidere kunne vedligeholde sig selv gennem det meste af livet.

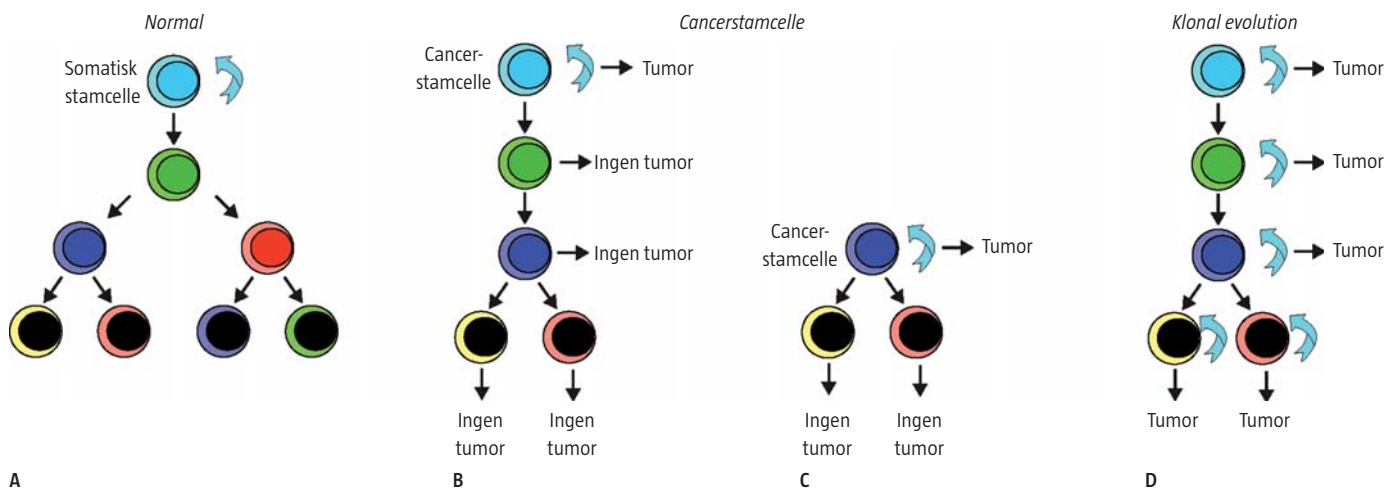
Ved hver enkelt celledeling står stamcellerne

altså overfor et valg om at dele sig med henblik på selvfornyelse, selvekspansion eller med henblik på at opfylde organets behov for modne celler. Desuden kan stamcellen undergå programmeret celledød, trække sig ud af celledyklus og gå i proliferativt hi, eller helt forlade den specialdesignede niche, som den normalt opholder sig i – alt sammen som svar på organets tilstand og krav [3].

Ikke overraskende er stamcellens mange muligheder under stram og kompleks regulatorisk kontrol – en regulering, som styres ved hjælp af såvel indre som ydre faktorer. Af ydre faktorer kan bl.a. nævnes stamcellernes interaktion med deres niche samt påvirkning fra cytokiner. Begge disse komponenter føder ind i selve stamcellen og er medvirkende til at påvirke dens genekspressionsprogrammer. Her styres bl.a. cellens transkriptionelle program både af transkriptionsfaktorer, som via deres direkte interaktion med DNA finder frem til de gener, som enten skal aktiveres eller undertrykkes. Et yderligere lag af regulering kommer fra kromatinbindende faktorer og ikkekodende ribonukleinsyre (RNA), som begge er

FIGUR 1

Cancerstamcellemodellen og den klonale evolutionsmodel. **A)** Normale organsystemer er opbygget som cellulære hierarkier, hvor kun den somatiske stamcelle er i stand til livslang selvfornyelse (blå pil). **B-C)** Cancerstamcellemodellen er en forklaringsmodel på den heterogenitet, man ser i tumorvæv. Her er tumoren ligeledes organiseret i et cellulært hierarki, hvor kun cancerstamcellen er i stand til selvfornyelse (blå pil) og dermed kan opretholde tumoren. Cancerstamcellerne er de eneste celler i tumoren, som kan regenerere denne, og de kan enten have umodne stamcellekaraktistika (B) eller mere modne progenitor karakteristika (C). **D)** Ifølge den klonale evolutionsmodel for tumorheterogenitet har alle cellerne selvfornylsessegenskaber (blå pil) og kan alle regenerere denne. Se tekst for yderligere detaljer.



involverede i at kontrollere individuelle geners overordnede epigenetiske konfiguration. Dette lag af regulering kontrollerer populært sagt de enkelte geners tilgængelighed ved hjælp af kemisk modifikation af DNA'et eller af histonproteiner. Da stamceller indeholder den samme genetiske information som kroppens øvrige celler, er en vigtig del af stamcellens biologi styret af netop disse epigenetiske mekanismer, som bl.a. medvirker til at give stamceller multipotente egenskaber.

De somatiske stamcellers unikke egenskaber har været under kraftig genetisk selektion under evolutionen, og fejl i disse processer kan have fatale konsekvenser for organismen. F.eks. er det vist, at både reduceret og øget vækst af hæmatopoietiske stamceller fører til tab af disse celler og dermed til knoglemarvskollaps [3].

Desuden er nedsat evne til eller aktiv blokering af celle-differentiering en vigtig komponent i udviklingen af kræft [4]. Endelig kan ændringer i stamcellernes mikromiljø, dvs. i deres niche, give anledning til forskellige dysplasier, uden at stamcellen nødvendigvis selv har været udsat for genetiske eller epigenetiske ændringer [5, 6].

Som nævnt ovenfor er vores organer opbygget som hierarkier, der består af flere forskellige celletyper. På samme måde indeholder tumorer også i varierende grad flere ikkeidentiske celler, og de minder dermed om de differentieringshierarkier, som findes i raskt væv [7]. Der er fremsat flere forskellige model-

ler til forklaring af den cellulære heterogenitet inden for en given tumor, hvoraf de to mest prominente er den klonale evolutionsmodel og cancerstamcelle (CSC)-modellen (Figur 1). I den første model postulerer man, at tumorheterogenitet skyldes underliggende genetisk eller epigenetisk variation mellem forskellige konkurrerende kræftcellepopulationer (kloner) inden for en given tumor [8-10]. Ifølge den klonale evolutionsmodel kan alle populationer, som man ikke får bugt med, i princippet gendanne tumoren. CSC-modellen forklarer derimod tumorens cellulære heterogenitet med et differentieringshierarki, som meget rammende er blevet beskrevet som en karikatur af det normale hierarki for det pågældende organ [9-12]. Variationen er epigenetisk betinget, idet alle kræftcellerne er genetisk identiske, og tumoren opretholdes af en lille population af såkaldte CSC'er som analogt med almindelige somatiske stamceller er nødvendige for at vedligeholde tumoren. Disse CSC'er behøver ikke nødvendigvis at være nært beslægtet med hverken normale stamceller eller med den celle, som har initieret tumoren (*cell of origin*) – det vigtige er her, at det kun er nogle af kræftcellerne, som er i stand til at vedligeholde tumoren, og at disse celler har stamcelleegenskaber. CSC-modellen udelukker i øvrigt ikke på nogen måde, at klonal evolution kan ske på CSC-niveau, altså at genetisk/epigenetiske distinkte cancerstamceller kan operere inden for den samme tumor og dermed undergå klonal evolution.

CSC-modellen fører til den eksperimentelt test-

bare hypotese, at kun nogle af kræftcellerne er i stand til at regenerere tumoren, og at man således bør være i stand til at berige disse ved celsorteringsteknikker baseret på udtryk af forskellige overflademærker. Da CSC'er er operationelt defineret ved deres unikke egenskab til at gendanne tumorer, kan human CSC-aktivitet kun testes ved at xenografte kræftceller til f.eks. mus med intet eller kun begrænset immunsystem (for at forhindre afstødning). Denne type forsøg har vist, at en stribe akutte leukæmier samt nogle solide kræftformer, bl.a. undertyper af brystkræft, nogle hjernetumorer samt tarmkræft lader til at følge CSC-modellen, idet det er muligt at isolere og berige for kræftceller, som – i modsætning til andre celler fra den samme tumor – er i stand til gendanne tumoren i mus [9, 10]. Resultater fra andre forsøg har dog lige så tydeligt vist, at ikke alle tumorer følger CSC-modellens forudsigelser og dermed bedst kan forklares med den klonale evolutionsmodel. Dette gælder f.eks. for maligne melanomer samt for nogle former for hjernetumorer [9, 10, 13]. På nuværende tidspunkt har vi ikke megen viden om, hvorfor nogle kræfttyper følger den klonale evolutionsmodel og nogle CSC-modellen. En mulig bestemmende faktor kunne være de specifikke genetiske eller epigenetiske forandringer, som udgør en underliggende årsag til cancer. Ligeledes kan det have betydning, hvorvidt the *cell of origin*, altså den celle i hvilken canceren er opstået, er en stamcelle eller en mere moden celletype.

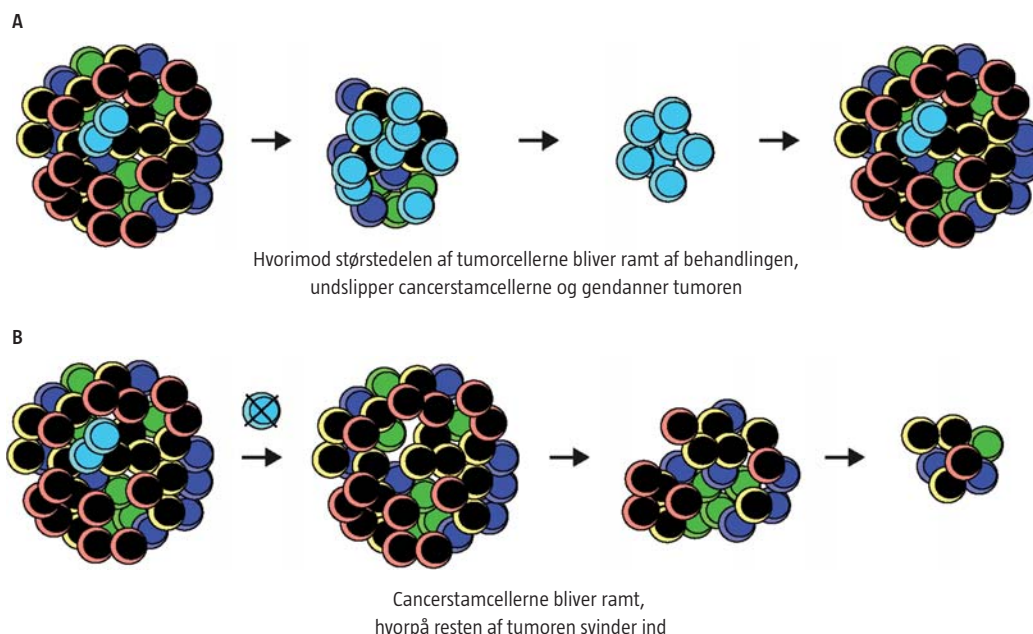
Har diskussionen om hvorvidt tumorer opfylder

den ene eller den anden model nogen som helst praktisk betydning? I høj grad, for CSC-modellen forudsiger, at al behandling, som ikke får bugt med CSC'erne, uvægerligt vil føre til tilbagefald (Figur 2). Desværre er traditionel kemoterapibaseret kræftbehandling ikke målrettet disse celler, men i stedet mod at få bugt med de mange voksende celler, som udgør størstedelen af tumoren. Dette medfører så, at tumoren initialt responderer med regression, men efterfølgende returnerer, fordi behandlingen ikke har været effektiv i forhold til CSC'erne, som derpå gendanner tumoren efter endt behandling. Helt galt går det, når CSC'erne begynder at akkumulere mutationer, som manifesterer sig som kemoterapiresistens i ikke-cancerstamceller, hvorfor kemoterapien også bliver ineffektiv mod disse.

Hvorvidt en given tumor følger den klonale evolutionsmodel eller CSC-modellen har således stor betydning for behandlingsresponsen på kemoterapi i al almindelighed. Følger tumoren den første model, vil det være nødvendigt at nå alle kræftceller, men hvis tumoren følger CSC-modellen, kan man i teorien »nøjes« med at ramme de sidste, hvorpå resten af tumoren ideelt set vil forsvinde (Figur 2). I praksis bør man dog også søge at ramme ikke-cancerstamcellerne i tumoren for at sikre et optimalt behandlingsrespons. For sidstnævnte tumorer er det derfor nødvendigt at udvikle eller identificere nye lægemidler, der er målrettet CSC'erne [14, 15]. Aktuelt går noget af den mest lovende forskning ud på at identificere og

FIGUR 2

Cancerstamcellemodellen har behandlingsmæssige konsekvenser. **A)** Konventionel behandling vil ikke eliminere cancerstamcellerne, som efterfølgende vil regenerere tumoren. **B)** Behandling, som er målrettet cancerstamcellerne, vil være effektiv, idet den fjerner de celler, som er nødvendige for tumorens opretholdelse. Se tekst for yderligere detaljer.





## FAKTABOKS

Vores organer er generelt opbygget som cellulære hierarkier med de somatiske stamceller placeret i toppen.

Mange tumorer er ligeledes opbygget som cellulære hierarkier.

Tumorheterogenitet kan forklares ved hjælp af to eksperimentelt testbare modeller: cancerstamcellemodellen og den klonale evolutionsmodel.

Hvorvidt tumorer følger den ene eller anden model har stor betydning for behandlingseffektiviteten.

Det er nødvendigt at udvikle nye lægemidler, som specifikt rammer cancerstamcellerne.

Studier af basal stamcellebiologi og cancer går hånd i hånd.

isolere de formodede CSC'er for at sammenligne dem med de tilsvarende normale celler, som ligner dem mest. Dette gøres for at identificere cancerstamcelle-relaterede egenskaber i et muligt behandlingsøjemed. For fremtidens kræftbehandling vil det derfor være essentielt at kunne identificere, hvorvidt en given kræftform eller subtype følger den ene eller anden model for på den måde at målrette behandlingsregimer mod de rigtige celler i tumoren.

Hvordan kan studier af basal stamcellebiologi bringe kræftforskning fremad, og omvendt? Uanset om kræften følger den ene eller anden model, deler nogle af cellerne i tumoren en af stamcellens helt basale egenskaber, nemlig evnen til selvfornyelse. Nyere forskning har f.eks. vist, at de CSC'er, som bedst kan sammenlignes med relativt modne »progenitor«-celler, netop adskiller sig fra disse ved aktive- ring af et stamcellelignende selvfornylsesprogram [16, 17]. CSC'erne »kaprer« med andre ord en af de helt centrale egenskaber ved normale stamceller. Så ved at studere de faktorer, som er nødvendige for selvfornyelse i normale stamceller, har vi gode chancer for at kunne forstå nogle af de mekanismer, som gør kræftceller ondartede. Dette kan også bruges den anden vej rundt, idet de gener, som henholdsvis virker som onkogener og tumorsuppressorgener (gener, som enten fremmer eller hæmmer kræft), i vid udstrækning kan grupperes som gener, der påvirker stamcelleselvfornyelse henholdsvis positivt og negativt. Derfor kan studier af gener, der er involveret i kræft lære os noget nyt om normale stamceller. En vigtig pointe er desuden, at det tætte overlap mellem kræft og basal stamcellebiologi ikke alene vedrører de tumorer, der følger cancerstamcellemodellen men også de kræftformer, som bedst kan beskrives ved en klonal evolutionsmodel. Her har kræftcellerne nemlig også erhvervet sig stamcellelignende selvfornylsesprogrammer.

Så fremtidig kræftforskning og basal stamcelle- forskning bør i videre udstrækning gå hånd i hånd for at lære af hinanden. Vi må ikke forsømme denne unikke chance til at udnytte ny stamcelleviden til gavn for kræftpatienterne.

**KORRESPONDANCE:** Bo T. Porse, Biotech Research and Innovation Centre, Københavns Universitet, Ole Maaløesvej 5, 2200 København N.

E-mail: bo.porse@bric.ku.dk

**ANTAGET:** 22. juni 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

## LITTERATUR

1. Visvader JE. Keeping abreast of the mammary epithelial hierarchy and breast tumorigenesis. *Genes Dev* 2009;23:2563-77.
2. van der Flier LG, Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol* 2009;71:241-60.
3. Oguro H, Iwama A. Life and death in hematopoietic stem cells. *Curr Opin Immunol* 2007;19:503-9.
4. Rosenbauer F, Tenen DG. Transcription factors in myeloid development: balancing differentiation with transformation. *Nat Rev Immunol* 2007;7:105-17.
5. Walkley CR, Olsen GH, Dworkin S et al. A microenvironment-induced myeloproliferative syndrome caused by retinoic acid receptor gamma deficiency. *Cell* 2007;129:1097-110.
6. Raaijmakers MH, Mukherjee S, Guo S et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia. *Nature* 2010;464:852-7.
7. Heppner GH, Miller BE. Tumor heterogeneity: biological implications and therapeutic consequences. *Cancer Metastasis Rev* 1983;2:5-23.
8. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194:23-8.
9. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008;8:755-68.
10. Shackleton M, Quintana E, Fearon ER et al. Heterogeneity in cancer: cancer stem cells versus clonal evolution. *Cell* 2009;138:822-9.
11. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997;3:730-7.
12. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001;414:105-11.
13. Quintana E, Shackleton M, Sabel MS et al. Efficient tumour formation by single human melanoma cells. *Nature* 2008;456:593-8.
14. Zhou BB, Zhang H, Damelin M et al. Tumour-initiating cells: challenges and opportunities for anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:806-23.
15. Park CY, Tseng D, Weissman IL. Cancer stem cell-directed therapies: recent data from the laboratory and clinic. *Mol Ther* 2009;17:219-30.
16. Kirstetter P, Schuster MB, Bereshchenko O et al. Modeling of C/EBPalpha mutant acute myeloid leukemia reveals a common expression signature of committed myeloid leukemia-initiating cells. *Cancer Cell* 2008;13:299-310.
17. Krivtsov AV, Twomey D, Feng Z et al. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature* 2006;442:818-22.