

Epitelial-mesenkymal transisjon og prostatakreft

Sammendrag

Bakgrunn. Prostatakreft forekommer hyppig og er en vanlig dødsårsak blant menn. Som for de fleste kreftsykdommer er det metastasene som bestemmer utfallet. Fremtidig medikamentell behandling av prostatakreft bør ta sikte på å hindre kreftcellene i å infiltrere omliggende vev og å danne metastaser. For å kunne utvikle slik terapi, er det viktig med kjennskap til hvilke mekanismer som fører til en invasiv fenotype. Man vet i dag at mange av de endringene som tumorceller gjennomgår når de blir invasive, likner prosesser som skjer under embryoperioden i fosterlivet.

Materiale og metode. Denne oversiktsartikkelen baserer seg på artikler publisert i internasjonalt anerkjente tidsskrifter. Noen betraktninger tar utgangspunkt i forfatternes egen erfaring fra klinisk arbeid og basalforskning.

Resultater. Gastrulasjonen er den prosessen hvor de tre vevene av stamceller beveger seg mot sine ulike områder i fosteret (morfogenetisk bevegelse) hvor de gir opphav til de ulike vev og organer. Nylig publiserte studier gir et klart bilde av at både fenotypiske og genotypiske endringer som skjer under utviklingen av karsinomer, er forbløffende lik de endringer som skjer under gastrulasjonen.

Fortolkning. Den viten vi har om gastrulasjonen, kan gi ny innsikt i hvordan kreftceller infiltrerer og metastaserer. Slik kunnskap kan igjen gi muligheter til å utvikle medikamenter med antiinvasiv virkning, noe som ville vært revolusjonerende i behandlingen av bl.a. prostatakreft.

> Se også side 1270

Haakon Skogseth

haakon.skogseth@ntnu.no
Institutt for laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
Det medisinske fakultet
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7491 Trondheim

Helena Bertilsson

Urologisk seksjon
St. Olavs Hospital

Jostein Halgunset

Avdeling for patologi og medisinsk genetik
St. Olavs Hospital
og
Institutt for laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
Det medisinske fakultet
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Prostatakreft er den vanligste kreftformen blant menn i Norge, over 3 600 nye tilfeller i 2005, og representerer en stor medisinsk utfordring (1). Prostatakreft utgjør 11 % av all kreft blant menn i Europa, og 27 % i Norge (2). En stor andel av kreftforandringene i prostatakjertelen vil imidlertid ikke utvikle seg til klinisk erkjennbar sykdom (3). Ut ifra dagens insidensrater (2004) og dødelighetsrater (2003) har man en 12 % livstidsrisiko for å bli diagnostisert for prostatakreft og 1,7 % livstidsrisiko for å dø av denne sykdommen (4). Tumorstadium, svulstens vekstmønster (Gleason-skåre) og serumnivå av prostataspesifikt antigen (PSA) er de mest anvendte prognostiske indikatorene. De mikroskopiske vevsforandringene ved prostatakreft er ofte multifokale og heterogene. Vekstmønsteret i biopsiene vil derfor ha begrenset prognostisk verdi. Hos den enkelte pasient vil sykdomsutviklingen være uforutsigbar, alt fra langsom utvikling til et svært aggressivt klinisk forløp.

Histologisk består prostatakjertelen av kjertelepitel og et stroma bestående av bindevev med myofibroblaster. Epitelet danner et organisert lag, der cellene nærmest lumen er sekretoriske og skiller ut et basisk sekret som er en hovedbestanddel i sædvæsken. Epitelcellene har tydelig polarisering med forankring til basalmembranen via basalfalten, og til andre epitelceller via lateralfalten. Epitelcellenes orientering henger sammen med en asymmetrisk fordeling av ulike festemolekyler (adhesjonsmolekyler). Disse molekylerne binder cellene sammen og forankrer dem til den underliggende basalmembranen. Best kjent er såkalte tette celleforbindelser (tight junctions) og des-

mosomer, men det finnes også en rekke andre typer adhesjonsmolekyler som bidrar til at cellene beholder sin orientering. Feste-molekylerne holder epitelcellene sammen, og gjør at de er lite bevegelige.

Målsettingen med denne artikkelen er å vise at det finnes likhetstrekk mellom normale prosesser i fosterutviklingen og utviklingen av karsinomer.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på litteratursøk i PubMed. Det er ikke gjennomført en fullstendig, systematisk gjennomgang av all tilgjengelig litteratur. Et skjønsmessig utvalg av artikler ligger til grunn for dette arbeidet. Følgende søkeord ble brukt: «EMT», «EMT AND prostate cancer» og «TWIST». Utvelgelse av artikler er gjort på grunnlag av at studiene er publisert i anerkjente tidsskrifter, og at de ikke er basert på enkeltstående funn. Det er lagt vekt på oversiktsartikler som løfter frem epitelial-mesenkymal transisjon som forklaringsmodell for malign atferd. Erfaringer fra egen forskning farger i noen grad fremstillingen.

Epitelial-mesenkymal transisjon

Et kjennetegn ved karsinomer er at cellene har ervervet en evne til å infiltrere omliggende vev, migrere og danne metastaser på et nytt sted. Mange forskere er i dag opptatt av hva som utløser denne endrede fenotypien hos karsinomceller. Man har funnet at flere av de molekylærbiologiske endringene som disse cellene har gjennomgått, er forbløffende lik de endringene som skjer når mesoderm dannes mellom ektoderm og endoderm under embryogenesen, en prosess som danner den grunnleggende organiseringen av embryo (5). Denne prosessen er karakterisert ved at celler nær midtlinjen i epiblast, det senere ektoderm, får motile egenskaper og vandrer inn mot sentrum i embryoet for å danne mesoderm, som etter hvert gir opphav til mesenkym. Ofte omtales denne fenotypiske endringen som «epitelial-mesenkymal transisjon» (6).

Hovedbudskap

- Karsinomutviklingen har fellestrekk med gastrulasjonsfasen i embryogenesen
- Gastrulasjonen kan gi forskere ny viten om metastaseringsprosessen

Ramme 1

Karakteristika ved epitelial-mesenkymal transisjon. Markørene som undertrykkes er typiske for epiteliale celler, mens markørene som indueres kjennetegner mesenkymale celler

- Markører som undertrykkes
 - E-cadherin
 - Cytokeratin
 - γ -catenin
 - Endringer i β -catenin
- Markører som indueres
 - Vimentin
 - Fibronektin
 - N-cadherin
 - Proteaser

Spesielt kan de molekylærbiologiske endringene under epitelial-mesenkymal transisjon karakteriseres ved at koblingene mellom epitelcellene svekkes slik at cellene mister sin polaritet (ramme 1). Den polariserte fordelingen av cytoskjelett og organeller endres også, samt at cellene erverver seg en migrerende fenotype (7, 8). I prostatakreft ses ofte molekylære endringer som innebærer redusert uttrykk av epiteliale markører, til fordel for et sett av mesenkymale karakteristika. For eksempel viser mange karsinomer redusert mengde av celle-til-celle-adhesjonsmolekylet epitelialt cadherin (E-cadherin), mens de heller uttrykker ikke-epitelialt, nevralt cadherin (N-cadherin), som er typisk for celler i stroma (9). På den cytoplasmatiske siden i cellen er E-cadherin forbundet til cytoskjelettet via en gruppe proteiner som kalles cateniner. Man ser ofte at også disse molekylene er nedregulert i prostatakreft. Vanligvis klassifiseres cateninene i tre grupper: α -, β - og γ -cateniner. Deres hovedfunksjon i cellen er å forankre cadherindimerer til aktinfilamentene i cellens cytoskjelett, men nyere forskning har vist at disse molekylene også deltar i signalprosesser som regulerer celler vekst og differensiering (10). Spesielt er β -catenins rolle i utviklingen av adenomatøs polyposis blitt godt kartlagt. Ved denne tilstanden er β -catenin vist å påvirke transkripsjonsfaktorer som regulerer celleproliferasjon og differensiering i tarmepitelet (11). Plakoglobin (γ -catenin) er et cytoplasmisk protein som interagerer med desmosomale cadheriner. Dysfunksjonalitet i disse adhesjonskompleksene kan føre til at γ -catenin frigjøres, og kan delta i de samme signalprosessene som β -cateniner gjør, ofte omtalt som Wnt/ β -catenin-signalveien. Likevel synes de to ovennevnte cateninene å delta i disse prosessene på litt forskjellige måter. Det er holdepunkter for at γ -catenin stimulerer Wnt/ β -catenin-signalveien indirekte ved å motvirke degradering av β -catenin.

Andre endringer som ses under karsinomutviklingen, er at den epiteliale cytoskjelett-

komponenten cytotkeratin forsvinner til fordel for vimentin, som er en markør for motile celler. Infiltrerende karsinomceller kan dessuten syntetisere fibronektin, noe som ellers er typisk for stromaceller (12). Bortfall av adhesjonsmolekylet c-CAM har vist seg å være en spesifikk markør for overgangen fra høyt til lavt differensiert prostatakreft (13).

Faktorer som påvirker epitelial-mesenkymal transisjon

En rekke transkripsjonelle og translasjonelle endringer kan spille viktige roller i den epitelial-mesenkymale transisjonen, men hvilke mekanismer som igangsetter disse endringene er uklart (14). Oppmerksomheten har vært rettet mot flere transkripsjonsfaktorer, spesielt repressorer av E-cadherin-ekspressjon. Twist er en slik transkripsjonell repressor som er funnet å være mye uttrykt i kreftceller som overuttrykker bl.a epidermal vekstfaktorreseptor (15). Twist er en basisk heliks-løkke-heliks (helix-loop-helix) transkripsjonsfaktor som spiller en viktig rolle i cellulær kommunikasjon og translokasjon under embryonal utvikling. Også andre repressorer av E-cadherinproduksjonen som Slug og Snail kan spille roller i epitelial-mesenkymal transisjon (16). Det har også vært diskutert hvorvidt endringer i epitelcellens polaritet kan påvirkes av kronisk inflammasjon. Særlig er dette satt i sammenheng med høygradige preneoplastiske intraepiteliale forandringer, som oppfattes som histologiske mellomtrinn i utviklingen av prostatakreft. Ofte ses inflammatoriske områder i tilknytning til slike lesjoner. Det kan derfor tenkes at kjemotaktiske stoffer som cytokiner kan påvirke epitelcellenes orientering og migrasjonsevne. To nylig oppdagede cellepolaritetskomplekser kan gi forskere ny innsikt i hvordan epitelceller opprettholder sin polarisering (17). Det er også holdepunkter for at substanser produsert av stroma kan påvirke epitelet til å endre fenotype i mesenkymal retning. Spesielt har vekstfaktoren TGF- β vist seg å kunne påvirke epitelcellens fenotype (18). Særlig interessant, og av potensielt stor terapeutisk interesse, er nylig publiserte observasjoner som tyder på at epitelial-mesenkymal transisjon også kan reverseres, sannsynligvis ved påvirkning av komponenter i cellenes mikromiljø (19). Disse funnene er på mange måter forenlig med «seed and soil»-hypotesen, først fremst av Steven Paget. Pagets modell sammenlikner kreftcellene med frø, og miljøet de vokser i med jordsmonnet. «Frøene» spirer såfremt det er et positivt samvirke mellom kreftcellene og vevet på metastasestedet. Et resultat av slikt samvirke kan også være at epitelceller med mesenkymale egenskaper endrer fenotype tilbake i epitelial retning ved etableringen av metastase. Signaler som påvirker epitelceller til å endre epitelial-mesenkymal transisjonsstatus kan tenkes å være godt egnede angrepspunkter for medikamenter med antiinvasivt potensial.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Cancer in Norway 2005. Oslo: Kreftregisteret, 2005. www.kreftregisteret.no/forekomst_og_overlevelse_2005/cin2005.pdf [7.4.2008].
2. Bray F, Sankila R, Ferlay J et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38: 99–116.
3. Breslow N, Chan CW, Dhom G et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 1977; 20: 680–8.
4. Kvåle R, Auvinen A, Adami HO et al. Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality in five Nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1881–7.
5. Keller R. Cell migration during gastrulation. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 533–41.
6. Lee JM, Dedhar S, Kalluri R et al. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol* 2006; 172: 973–81.
7. Fish EM, Molitor BA. Alterations in epithelial polarity and the pathogenesis of disease states. *N Engl J Med* 1994; 330: 1580–8.
8. Boyer B, Valles AM, Edme N. Induction and regulation of epithelial-mesenchymal transitions. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1091–9.
9. Jaggi M, Nazemi T, Abrahams NA et al. N-cadherin switching occurs in high Gleason grade prostate cancer. *Prostate* 2006; 66: 193–9.
10. Jaggi M, Johansson SL, Baker JJ et al. Aberrant expression of E-cadherin and beta-catenin in human prostate cancer. *Urol Oncol* 2005; 23: 402–6.
11. Aoki K, Taketo MM. Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene. *J Cell Sci* 2007; 120: 3327–35.
12. Singh S, Sadacharan S, Su S et al. Overexpression of vimentin: role in the invasive phenotype in an androgen-independent model of prostate cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 2306–11.
13. Busch C, Hanssen TA, Wagener C et al. Down-regulation of CEACAM1 in human prostate cancer: correlation with loss of cell polarity, increased proliferation rate, and Gleason grade 3 to 4 transition. *Hum Pathol* 2002; 33: 290–8.
14. Hugo H, Ackland ML, Blick T et al. Epithelial mesenchymal and mesenchymal epithelial transitions in carcinoma progression. *J Cell Physiol* 2007; 213: 374–83.
15. Hui-Wen L, Sheng-Chieh H, Weiya X. Epidermal growth factor receptor cooperates with signal transducer and activator of transcription 3 to induce epithelial-mesenchymal transition in cancer cells via up-regulation of TWIST gene expression. *Cancer Res* 2007; 67: 9066–76.
16. Bolós V, Peinado H, Pérez-Moreno MA. The transcription factor Slug represses E-cadherin expression and induces epithelial to mesenchymal transitions: a comparison with Snail and E47 repressors. *J Cell Sci* 2003; 116: 499–511.
17. Humbert PO, Dow LE, Russell SM. The Scribble and Par complexes in polarity and migration: friends or foes? *Trends Cell Biol* 2006; 16: 622–30.
18. Li H, Fan X, Houghton J. Tumor microenvironment: the role of the tumor stroma in cancer. *J Cell Biochem* 2007; 101: 805–15.
19. Guarino M, Rubino B, Ballabio G. The role of epithelial-mesenchymal transition in cancer pathology. *Pathology* 2007; 39: 305–18.

Manuskriptet ble mottatt 28.8.2007 og godkjent 23.1.2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.