

Populärvetenskaplig sammanfattning

Glioblastom är en typ av hjärntumör som oftast drabbar vuxna. Det är en av de allvarligaste typerna av cancer och även om patienter behandlas intensivt med kirurgi, strålning, cellgifter, och tumor-treating fields, är den genomsnittliga överlevnaden endast ca 15 månader efter diagnos. Det finns därmed ett akut behov för nya behandlingsstrategier för att bota patienter med glioblastom.

Glioblastom är en samling av cancerceller och ”normala/friska” celler som finns runt och inom tumören. Dessa ”normala” celler påverkas av cancercellerna och även av behandlingarna. Förhållandet mellan alla dessa celltyper och miljön där tumören finns hjälper cancercellerna att växa, bli resistent mot behandlingar, och även expandera till den normala hjärnan. Dessutom är cancercellerna en heterogen cellgrupp som kan delas upp i olika grupper med olika egenskaper, baserat på genetik och cellernas placering inom tumören. En av dessa grupper som kallas för glioblastom stamceller, har unika egenskaper, som till exempel extrem resistens mot strålning och cellgifter. Glioblastom stamcellerna är även mer aggressiva än andra celler och kan ge upphov till tumörer efter den primära tumören har behandlats bort. Det är uppmärksamt att dessa celler finns både bredvid blodkärl, där finns tillräcklig med syre, och även nära tumörens kärna, där finns det nästan inget syre. I båda fall aktiveras en respons till låg syrehalt hos glioblastom stamcellerna och de producerar två proteiner som organiserar denna respons, hypoxi inducerade faktorer (HIF) 1α och 2α .

Syftet med denna avhandling var att studera förhållandet mellan glioblastom stamcellerna och vanliga hjärncellerna under specifika miljöförhållanden. Detta kommer hjälpa oss att bättre förstå hur glioblastom stamcellerna ändras under dessa miljöförhållanden. Jag har använt mig av musmodeller av glioblastom, samt cellodlingar av normala celler och cancerceller. Avhandlingen innehåller fyra delarbeten.

I Delarbete I visade vi att astrocyter (stjärnceller), normala celler som finns runt och inom glioblastom, påverkas av strålningen och aktiveras. Aktiverade astrocyter producerar TGM2, ett protein som ökar antalet glioblastom stamceller. Vi föreslår att TGM2 som kommer från bestrålade astrocyter leder till att tumörer kommer tillbaka efter behandlingar. I Delarbete II visade vi att astrocyter aktiveras när de finns i låg syrehalt, en vanlig förekomst i glioblastom. Vid låg syrehalt visar vi att astrocyter producerar flera proteiner som har tidigare förknippas med glioblastom tillväxt. Våra resultat visade att aktiverade astrocyter producerar ett nätverk av proteiner som hjälper glioblastom celler att expandera och även att utvecklas till glioblastom stamceller. Båda studierna visar att astrocyter påverkas av bestrålning och låg syrehalt, två förhållanden som ofta uppstår i glioblastom. Vi föreslår att vi kan hjälpa patienter med glioblastom genom att rikta behandling aktiverade astrocyter.

I Delarbete III studerade vi hur CD44, ett protein som glioblastom stamcellerna producerar, hjälper dem att överleva och växa. Vi visade att CD44 interagerar med HIF2a men inte HIF1a, och interaktionen leder till ett större mängde glioblastom stamceller. Vi visade även att när man blockerar signalen från CD44 så minskade mängden glioblastom stamceller. I Delarbete IV studerade vi vilken roll proteinet $p75^{\text{NTR}}$ har vid låg syrehalt i glioblastom. Vi visade att $p75^{\text{NTR}}$ reglerar interaktionen mellan HIF1a och HIF2a, och att $p75^{\text{NTR}}$ är förknippat med ökat antal glioblastom stamceller. När vi blockerade signalen från $p75^{\text{NTR}}$ vid låg syrehalt såg vi en reduktion i mängden glioblastom stamceller och migration av glioblastom celler.

Sammanfattningsvis visar vi att astrocyter, normala celler i hjärnan, påverkas av behandlingar, som till exempel strålning, samt av specifika miljöförhållanden, som till exempel låg syrehalt (Delarbete I och II). Aktiverade astrocyter leder till ökade mängden glioblastom stamceller. Dessutom visar vi att blockering av specifika signaler, som till exempel genom CD44 eller $p75^{\text{NTR}}$, vid låg syrehalt, kan minska mängden glioblastom stamceller (Delarbete III och IV). Vår studie visar att vi inte bara behöver

behandla glioblastom celler och stamcellerna utan även ”normala” celler i hjärnan som påverkas av tumören eller behandlingarna. Genom att utveckla nya behandlingar kommer vi förlänga och förbättra patienternas liv.