

Prox1 promotes expansion of the colorectal cancer stem cell population to fuel tumor growth and ischemia resistance

Zoltan Wiener^{1,*}, Jenny Högström^{1,*}, Ville Hyvönen¹, Arja Band¹, Pauliina Kallio¹, Tanja Holopainen¹, Olli Dufva¹, Caj Haglund², Olli Kruuna², Guillermo Oliver³, Yinon Ben-Neriah⁴, Kari Alitalo^{1,5}

*Samanarvoinen osuus työhön.

Cell Rep, julkaistu verkossa 18.9.2014

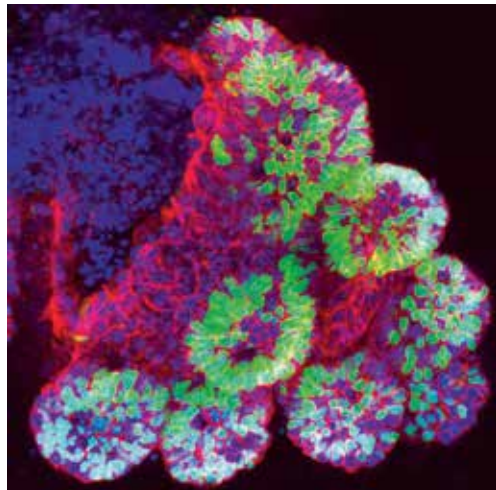
Prox1 lisää paksusuolisyövän kantasolujen määrää

Prox1-transkriptiotekijä lisää paksusuolen hyvän- ja pahanlaatuisten kasvaimien kantasolujen määrää ja edistää näin kasvaimien kasvua. Koska *Prox1*-geenillä ei näytä olevan merkitystä suolen normaalissa toiminnassa, se saattaa tarjota uuden hoitokohteen paksusuolen syöpään.

Kudosten kantasolujen tiedetään liittyvän läheisesti syövän kehitykseen ja lääkeresistenssiin. Myös paksusuolen syövässä kantasoluilla on osoitettu olevan merkittävä rooli, mutta kantasolujen säätely tunnetaan edelleen huonosti.

Tämän tutkimusryhmän aiemmassa tutkimuksessa on osoitettu, että elinten normaaliin kehittymiseen sikiöaikana osallistuva *Prox1*-geeni saa aikaan paksusuolen hyvinlaatuisissa adenoomissa pahanlaatuisia muutoksia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää eläinmallia ja potilasnäytteitä hyödyntämällä, millä mekanismilla *Prox1*-geeni edistää solujen muuttumista pahanlaatuisiksi.

Tuloksista ilmeni, että vaikka *Prox1* ei aktivoidu terveessä paksusuolella, toimii osa *Prox1*-positiivisista soluista kantasoluina paksusuolen hyvän- ja pahanlaatuisissa kasvaimissa. *Prox1*:n havaittiin aktivoituvan suolen kantasoluissa syöpäkasvun alkuvaiheessa pian *APC*-geenin mutaation jälkeen (KUVA). Hiirimalleissa sekä hiirten ja potilaiden syöpäsoluista muodostetuissa kolmiulotteisissa organoidiviljelmissä *Prox1*-geenin poistamisen havaittiin vähentävän syövän kantasolujen määrää sekä solujen lisääntymistä. Geenin poistaminen hidasti syöpäkasvaimen kasvua hiirissä käynnistämällä *annexin A1*-geenin ilmentymistä ja vähentämällä aktiinia sitovaa proteiinia filamin A:ta, joka on jo aiemmin tunnustettu paksusuolisyövän ennustekijäksi. *Prox1*-geenin poistaminen vähensi myös



KUVA. *Prox1*- (vihreällä) ja beetakarotenii-immuunivärjäys (punaisella) hiiren kolmiulotteisessa organoidissa *APC*-geenin poistamisen jälkeen. Tumavärjäys tehty DAPI:llä (sinisellä).

syöpäsolujen autofagiaa sekä hypoksisten kasvainsolujen selviytymistä kasvaimissa.

Tulokset ovat merkittävät, sillä syövän kantasolujen kasvun säätelystä on toivottu uusia avaimia syövän hoitoon. Tulokset osoittavat, että *Prox1* lisää paksusuolisyövän kantasolujen määrää muttei vaikuta paksusuolen normaaliin aineenvaihduntaan. Tulosten perusteella *Prox1*-geeni ja sen aineenvaihduntareitti ovatkin varteenotettavia uusia hoitokohteita paksusuolisyöpään. ■

¹Translationaalisen syöpäbiologian tutkimusohjelma; ²Kirurgian osasto, Helsingin yliopistollinen keskussairaala, Helsinki; ³Department of Genetics, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA; ⁴Lautenberg Center for Immunology, Hebrew University-Hadassah Medical School, Jerusalem, Israel; ⁵Wihurin tutkimuslaitos, Biomedicum Helsinki, Helsingin yliopisto