

Journal Scan

Identificatie van een kankerstemcel in humane hersentumoren

Bron: Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 63:5821-8.

Door: Prof. dr. F. Van Calenbergh, neurochirurg, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Leuven, België.

Samenvatting: Het meest recente onderzoek van humane hersentumoren is geconcentreerd op de moleculaire en cellulaire analyse van de totale tumormassa. Voor sommige maligniteiten is er echter overweldigend bewijs dat de tumorkloon heterogeen is wat betreft proliferatie en differentiatie. Bij humane leukemie is de tumorkloon hiërarchisch georganiseerd en is hij afkomstig van zeldzame leukemiestamcellen, die over een extensieve proliferatieve en zelfvernieuwende potentie beschikken en verantwoordelijk zijn voor het voortbestaan van de tumorkloon. In dit artikel wordt de identificatie en zuivering van een kankerstemcel beschreven uit humane hersentumoren van verschillende fenotypen die een opvallende mogelijkheid tot proliferatie, zelfvernieuwing en differentiatie bezitten. De toename van de zelfvernieuwende capaciteit van de hersentumorstemcel ('Brain Tumor Stem Cell'; BTSC) was het hoogst bij de stamcellen geïsoleerd uit de meest agressieve klinische monsters van medulloblastomen, in vergelijking met de stamcellen geïsoleerd uit laaggradige gliomen. De BTSC kan uitsluitend geïsoleerd worden uit de celfractie die de neurale stamcelmarker CD133 tot expressie brengt. De CD133-positieve cellen kunnen in kweek differentiëren naar tumorcellen, die fenotypisch op de tumor van de patiënt lijken. De identificatie van een BTSC levert een krachtig methode om het tumorgenetische proces in het centrale zenuwstelsel te bestuderen en voor de ontwikkeling van therapieën voor BTSC.

Commentaar:

Het stamcelonderzoek levert veelbelovende mogelijkheden op voor de behandeling van

hersentumoren. Er wordt onderzocht hoe neurale stamcellen gebruikt kunnen worden om allerlei producten in een tumor in te brengen: antitumorale stoffen, cytolytische virussen, genen voor antitumorale cytokines, et cetera. Er wordt ook gedacht aan de mogelijkheid om stamcellen te gebruiken bij het herstellen van de schade die de antitumorale therapie heeft veroorzaakt.

De Canadese onderzoekers hebben echter de omgekeerde redenering gemaakt en binnen de grote tumormassa cellen ontdekt die de kenmerken van stamcellen bezitten. Deze cellen konden eenvoudig worden geïsoleerd met de neurale stamcelmarker CD133. Het lijkt niet ondenkbaar dat deze stamcellen de enige cellen in de tumorpopulatie zijn die de groei en het minder of meer agressieve karakter van de tumor bepalen. Antitumorale therapie bleef tot op heden steeds gericht tegen de grote massa (bulk) van de tumor, zonder onderscheid te maken tussen de verschillende celtypes. Misschien opent de ontdekking van Singh *et al.* perspectieven om heel gericht alleen die cellen uit te schakelen die verantwoordelijk zijn voor de groei van de tumor.

Migraine als een risicofactor voor subklinische hersenlaesies

Bron: Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. *Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions.* *JAMA* 2004;291:427-34.

Door: Dr. S.F.T.M. de Bruijn, neuroloog, Ziekenhuis Leyenburg, Den Haag.

Doel: Klinische studies wijzen op een toename van de prevalentie van herseninfarcten en witte stoflaesies ('white matter lesions'; WML's) bij migrainepatiënten. Het is niet bekend of deze laesies wijdverspreid zijn in de totale migrainepatiëntenpopulatie. Het doel van de studie was de prevalentie van herseninfarcten en WML's bij migrainepatiënten en controles uit de totale bevolking te vergelijken. Ook werd gekeken naar de eventuele relatie tussen

hersenslaesies en aard (met en zonder aura) en frequentie van migraine.

Materiaal en methoden: Er werd gebruik gemaakt van een representatieve, prevalentiestudie gebaseerd op de bevolkingsgroep van Nederlandse ouderen, leeftijd 30-60 jaar. Geïnccludeerd werden willekeurig geselecteerde migrainepatiënten met aura (n=161), migrainepatiënten zonder aura (n=134) en controles (n=140). Controles waren gematcht voor leeftijd, geslacht en woonplaats van de patiënten. Bijna 50% van de migrainepatiënten was niet eerder gediagnosticeerd door een arts.

MRI's van de hersenen werden gescoord op infarcten (inclusief lokalisatie) en op wittestoflaesies (periventriculair en diep, respectievelijk PVWML's en DWML's). De 'Odds Ratio's' (OR's, inclusief 95% betrouwbaarheidsinterval; 95% BI) van de hersenslaesies bij patiënten ten opzichte van controles werden bepaald, inclusief migrainesubtype (met of zonder aura) en aanvalsfrequentie (<1 aanval versus 1 of meer aanvallen). Er werd gecontroleerd voor vasculaire risicofactoren en vasoconstrictieve migraine medicatie. Alle deelnemers ondergingen een standaard neurologisch onderzoek.

Resultaten: Bij het standaard neurologisch onderzoek rapporteerden geen van de deelnemers in het verleden een beroerte of een TIA te hebben gehad. De totale infarctprevalentie was niet significant verschillend tussen migrainepatiënten en controles (8,1 versus 5,0%). Migrainepatiënten hadden in het cerebellair gebied van de posterieure circulatie echter een hogere prevalentie voor infarcten dan de controles (5,4 versus 0,7%; p=0,02; aangepaste OR 7,1; 95% BI: 0,9-55). De aangepaste OR van posterieure infarcten varieerde voor migrainesubtype en aanvalsfrequentie. De aangepaste OR was 13,7 (95% BI: 1,7-112) voor migrainepatiënten met aura vergeleken met controles. Bij migrainepatiënten met een aanvalsfrequentie van 1 of meer aanvallen per maand was de aangepaste OR 9,3 (95% BI: 1,1-76). Het hoogste risico werd gevonden bij migrainepatiënten met aura en 1 of meer aanvallen per maand (OR 15,8; 95% BI: 1,8-140). Bij vrouwen nam het risico voor een hoge DWML-concentratie (top van de 20^{ste} percentiel van de verdeling van de DWML-concentratie versus lagere 80^{ste} percentiel) toe bij migrainepatiënten vergeleken met controles (OR 2,1; 95% BI: 1,0-4,1); dit risico nam toe met de aanvalsfrequentie (hoogste bij diegene met meer dan of 1 aanval per maand: OR 2,6; 95% BI: 1,2-5,7) maar was gelijk bij migrainepatiënten met of zonder aura. Bij mannen verschilden

controles en migrainepatiënten niet in de prevalentie van DWML's. Er was geen associatie tussen de ernst van de PVWML's en migraine, onafhankelijk van geslacht, aanvalsfrequentie of subtype.

Conclusie: De bevolkingsgebaseerde bevindingen suggereren dat sommige migrainepatiënten met en zonder aura een toegenomen risico hebben op subklinische laesies in bepaalde hersengebieden.

Commentaar:

Kruit *et al.* vinden een associatie tussen migraine en cerebellaire laesies gebaseerd op een prevalentiestudie in de algemene (niet-geselecteerde) bevolking. Methodologisch lijkt de studie goed opgezet. De migraine populatie lijkt representatief, de MRI-data zijn geblindeerd voor de diagnose verkregen, en er is gecontroleerd voor een aantal mogelijk versturende variabelen (vasculaire risicofactoren, migraine medicatie). Toch is het voorbarig nu de conclusie te trekken dat migraine dus tot hersenschade leidt. Een vergelijkende prevalentiestudie kan een dergelijke causale relatie niet aantonen, hoogstens aannemelijk maken. Er was geen absoluut verschil in het totale aantal hersenslaesies tussen migrainepatiënten en controles (8,1 versus 5,0%), maar alleen in de subgroep met cerebellaire laesies en dan ook nog maar bij 5,4% (versus 0,7% van de controles).

Een goede studie roept altijd meer vragen op dan ze beantwoordt. Vervolgstudies zijn nodig, ondermeer om te bepalen of er een subgroep van migrainepatiënten geïdentificeerd kan worden die een verhoogd risico lopen op hersenslaesies en wat de klinische relevantie is van deze laesies. Het is in ieder geval de verdienste van Kruit *et al.* dat door deze studie onderzoek naar migraine en de (profy lactische) behandeling een nieuwe impuls zal krijgen. De neuroloog kan hierbij vanzelfsprekend een belangrijke rol spelen.

Klinisch belang van neutraliserende antistoffen tegen interferon- β bij patiënten met ‘relapsing-remitting’ multiple sclerose

Bron: Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K, Frederiksen JL, Jensen K, et al. *Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet 2003;362:1184-91.*

Door: Dr. E.A.C.M. Sanders, neuroloog, Amphia Ziekenhuis locatie Molengracht, Breda.

Achtergrond: Interferon- β is de eerstelijnsbehandeling voor patiënten met ‘relapsing-remitting’ multiple sclerose (MS), maar het geneesmiddel kan neutraliserende antistoffen opwekken die de werkzaamheid kunnen reduceren. In dit artikel wordt het klinische effect van neutraliserende antistoffen onderzocht.

Methoden: Bij 541 MS-patiënten werden elke 12 tot 60 maanden neutraliserende antistoffen bepaald. De patiënten werden willekeurig geselecteerd uit alle patiënten bij wie interferon- β -behandeling werd gestart in de periode van 1996 tot 1999. Patiënten verlieten de studie als de therapie werd veranderd of gestopt. Antistoffen werden blind gemeten, gebruikmakend van antivirale neutraliserende biologische analyses met een hoge, gemiddelde en lage sensitiviteit. Bovendien werd gebruik gemaakt van verschillende neutraliserende capaciteiten als grenswaarde voor de definitie van een positief neutraliserend antistofresultaat.

Resultaten: Onafhankelijk van leeftijd, geslacht, ziekte duur en progressie-index bij de start van de behandeling ontwikkelden de patiënten neutraliserende antistoffen. De frequentie van terugvallen was significant hoger gedurende de antistofpositieve periode (0,64-0,70) dan gedurende de antistofnegatieve periode (0,43-0,46; $p < 0,03$). Indien het aantal terugvallen in de neutraliserende antistofpositieve en neutraliserende antistofnegatieve perioden vergeleken werd, werd een ‘Odds Ratio’ gevonden tussen 1,51-1,58 ($p < 0,03$). De tijd tot de eerste terugval was significant toegenomen met 244 dagen bij patiënten die antistofnegatief waren na 12 maanden (‘Log Rank Test’ 6,83; $p = 0,009$). Gedurende deze kortetermijnstudie werd de aanwezigheid van neutraliserende antistoffen niet beïnvloed door ziekte-

progressie, gemeten met de ‘Expanded Disability Status Scale’.

Conclusie: De in dit artikel gepresenteerde bevindingen suggereren dat de aanwezigheid van neutraliserende antistoffen tegen interferon- β het klinische effect van het geneesmiddel reduceert. Bij patiënten die niet goed reageren op interferon- β zou bij de aanwezigheid van neutraliserende antistoffen verandering van behandeling overwogen moeten worden.

Commentaar:

De studie van Sorensen *et al.* is uniek omdat van alle MS-patiënten die interferon- β gebruiken op dezelfde wijze neutraliserende antilichamen (NAB) zijn bepaald. Dit betekent dat de bepaling van de NAB's in een onafhankelijk laboratorium heeft plaatsgevonden. Uit de Sorensen-studie blijkt dat van de onderzochte preparaten interferon- β -1a één keer per week 30 μg intramusculair de minste NAB-vorming veroorzaakt en interferon- β -1a drie keer per week 22 μg subcutaan de meeste NAB-vorming. Indien NAB's ontstonden bij subcutane behandeling met interferon- β -1b dan verdwenen deze ook weer bij een aantal patiënten in de loop van de tijd. De NAB's ontstonden onafhankelijk van geslacht, ziekte duur van MS, vorm van MS, aantal momenten van verslechtering en mate van progressie van MS. De aanwezigheid van NAB's is ook niet afhankelijk van de duur van de interferon- β -behandeling. Het voorkomen van NAB's is geassocieerd met het sneller optreden van de volgende verslechtering en snellere progressie. Sorensen *et al.* adviseren bij de aanwezigheid van NAB's en slecht verlopende MS te overwegen de interferon- β -behandeling te staken.

Dit is de eerste studie waar dit met onafhankelijk laboratoriumonderzoek voor alle interferonen is aangetoond.