

Anomalous brain development and stem cell involvement as potential contributors to cognitive decline in glioma

William Weiss

Professor of Neurology, Pediatrics and Neurological Surgery
University of California, San Francisco

Brain cancers are relatively rare, often lethal diseases, whose poor prognosis is mainly due to the localization in an organ, where surgery and therapies are frequently not an effective or feasible option. Among brain cancers, glioma is one of the most common diseases. All brain tumors, including gliomas, show profound effects on cognition, presumably affecting brain function through pressure on - or invasion of - normal structures. However, the cells that originate the diseases, and the mechanism that affect cognition, have not been identified yet. New data, obtained in my lab and labs of others, show that normal adult neural stem cells in mice are able to give rise to some types of gliomas. Surprisingly, while such stem cells normally give rise to both neurons and glial cells, we observed a progressive loss of normal neuronal development in the affected animals, accompanied by the expansion of a normally rare population of immature glial cells. These observations demonstrate that gliomas can arise from glial cells that acquire stem cell like features, and do so through disruption of normal development. Interestingly, these isolated glioma cells, which are similar to stem cells, were still sensitive to pharmacological intervention. The good news is that we were able to treat the mice and restore normal brain development, through the use of inhibitors of a prominent molecular pathway (the so called MAP kinase pathway), known to be involved in this pathological process. This is relevant to human glioma, as we showed that human glioma cells treated with the same inhibitors demonstrated an analogous reduction in proliferation and increased normal differentiation. These findings have broad relevance to both cancer research and stem cell biology, as they provide a model explaining how stem cells may give origin to cancer and at the same time disrupt normal brain development. That brain tumors disrupt normal neural development may in-part underlie the cognitive difficulties observed in patients with brain tumors.

Sviluppo anomalo del cervello e possibile ruolo delle cellule staminali nell'aggravare il declino cognitivo nei gliomi

I tumori cerebrali sono malattie relativamente rare ma spesso letali, la cui prognosi sfavorevole è dovuta principalmente al fatto che la natura dell'organo colpito rende poco efficaci o fattibili la chirurgia e varie terapie. Uno dei tumori cerebrali più comuni è il glioma. Tutti i tumori cerebrali, inclusi i gliomi, hanno profondi effetti sulla cognizione: il motivo probabile per cui influiscono sul funzionamento del cervello è che esercitano una pressione sulle strutture normali, o arrivano a invaderle. Tuttavia non abbiamo ancora identificato le cellule che danno origine a queste malattie, né i meccanismi che influenzano la cognizione. Nuovi dati ottenuti nel mio laboratorio e in altri mostrano che le ordinarie cellule staminali neurali adulte dei topi sono in grado di dar luogo ad alcuni tipi di glioma. Abbiamo osservato un fenomeno sorprendente: mentre di solito queste cellule staminali formano sia i neuroni sia le cellule gliali, gli animali colpiti subiscono un calo progressivo del normale sviluppo neuronale, e l'aumento di una popolazione di cellule gliali immature solitamente rara. Queste osservazioni dimostrano che i gliomi possono avere origine da cellule gliali che acquisiscono caratteristiche tipiche delle cellule staminali tramite disfunzioni nello sviluppo normale. È interessante notare che queste cellule isolate del glioma, simili a cellule staminali, sono comunque sensibili all'intervento farmacologico. La buona notizia è che siamo riusciti a curare i topi e a ricostituire il normale sviluppo cerebrale usando inibitori di una delle principali vie molecolari, la cosiddetta via delle MAP chinasi, che ha un ruolo noto in questo processo patologico. La scoperta è applicabile ai tumori umani: come abbiamo mostrato, gli stessi inibitori provocano nelle cellule dei gliomi umani un simile calo nella proliferazione e un aumento della normale differenziazione. Questi risultati sono rilevanti in vari campi, dalle ricerche sul cancro alla biologia delle cellule staminali, poiché forniscono un modello in grado di spiegare come le cellule staminali possano dare origine ai tumori e allo stesso tempo intralciare il normale sviluppo cerebrale. Il fatto che i tumori cerebrali interferiscano con lo sviluppo neurale ordinario potrebbe spiegare in parte le difficoltà cognitive osservate negli individui colpiti.