

Apoptosemekanismen – mulige vinklinger for kreftbehandling

TEMA

STEIN OVE DØSKELAND

BJØRN TORE GJERTSEN

Institutt for anatomi og cellebiologi
Universitetet i Bergen
Årstadveien 19
5009 Bergen

Løberg og medarbeidere (1) har gitt en oversikt over regulert celledød (apoptose), og pekt på den voldsomme forskningsaktiviteten på feltet. Allerede med dagens kunnskap kan man utpeke apoptotisk død til en av de mest komplekse prosessene i celler. Dette er ikke så uventet, siden beslutningen om å ta sitt eget liv er ugjenkallelig, også på cellenivå. En stor del av farmasøytisk industri søker etter midler som enten skal hindre celledød (begrense celletap ved hypoksi og tap av nevroner ved demens) eller fremme den, f.eks. ved cancer. Kreftbehandling bygd på kunnskap om apoptose kan skje på flere nivåer:

–Cellenes egne dødskoblete overflatereseptorer av type TNF-reseptor/FAS kan aktiveres. Det viser seg at en komponent av virkningen av dagens cytostatika (eksempel daunorubicin) nettopp er å øke tettheten av slike dødsreseptorer på celleoverflaten (2).

–De intracellulære proteaser i caspasefamilien kan aktiveres og dermed gi apoptose. Slik aktivering er nylig vist ved bruk av et kort, syntetisk peptid som penetrerer visse celler og aktiverer caspase ved direkte binding (3).

–En nyoppdaget, om enn fylogenetisk gammel faktor (AIF) induserer apoptose uavhengig av caspaser og medfører oksidoreduktaseaktivitet. Denne kan være et mål for apoptosemodulerende terapi (4).

–Kanskje det mest lovende feltet med hensyn til farmakologisk intervensjon og genterapi er alle de kontrollsystemene som fornermer celledød, modulerer apoptoseinitiering og påvirker apoptosemaskineriet. I denne gruppen finner man medlemmer av Bcl-2-familien, p53, varmesjokkproteiner, nitrogenoksid (NO)-modulatorer og en rekke proteinkinaser og

proteinfosfataser. Kinaser og fosfataser kan vise seg å være de viktigste (5), da så godt som alle apoptosefaktorer har vist seg å være under fosforyleringskontroll.

–Apoptose blir ikke bare brått induisert via aktivering av dødsreseptorer eller celledøde, det kan også være et resultat av terminal differensiering. Ved en form for akutt promyelocytær leukemi med endret ekspresjon av retinsyrereseptor grunnet kromosomtranslokasjon vil differensierende retinsyrebehandling føre til død av de fleste leukemicellene og sammen med moderat cytostatikabehandling gi full helbredelse. Ny innsikt i hvordan andre umodne kreftceller kan induiseres til differensiering/apoptose vil kunne gi flere slike lavtoksiske behandlingsregimer.

–Et hovedproblem ved kreftbehandling er resistensutvikling, som ofte skyldes at en fraksjon av svulstcellene har ervervet en defekt i en eller flere apoptoseveier. Kreftceller har nesten alltid defekter i en eller flere apoptoseveier, visse cancercellelinjer mangler f.eks. caspase 3 (3), og mange har p53-endringer. Man kan da satse på å aktivere de av svulstcellenes apoptoseveier som fremdeles er intakte eller rette opp defektene i apoptoseveiene. De første spede forsøk med generapi (f.eks. med p53) er dels tenkt å gjenopprette apoptosefølsomheten. Men medikamenter som virker på budbringernivå i cellens signalomforming kan sannsynligvis også senke apoptoseterskelen hvis de blir gitt sammen med tradisjonelle cytostatika. Et mulig eksempel på dette kan være de lovende observasjoner med teofyllinbehandling av kronisk lymfatisk leukemi (6, 7), en tradisjonelt behandlingsresistent leukemiiform.

–Det skal ikke glemmes at kreftbehandling kan gjøres mer effektiv hvis normale organer kan beskyttes selektivt. Flere vanlige cytostatika inducerer apoptose i normale celler, bl.a. ved å øke permeabiliteten av mitokondriemembranen, med lekkasje av apoptogent cytokrom c og andre mitokondrieproteiner ut i cytoplasma. Mange svulsttyper har mindre mitokondriemasse enn normalvev (f.eks. i hjerteceller), og man kan tenke seg forskning rettet mot stabilisering av mitokondrier for å redusere apoptotisk bivirkning av cytostatika i normalvev.

Fremtidsdrømmen er at nettopp den kompleksiteten og diversiteten av apoptotisk celledød som i dag gir oss forskere utfordringer, vil gi nye, fruktbare vinkler for både monoterapi og kombinasjonsterapi. Det er derfor svært usannsynlig om det ikke, basert på nåværende og ny kunnskap om apoptose, vil skje betydelig fremgang i kreftbehandlingen allerede i det første tiår av det nye millenium. Det trengs hardt arbeid, gode materielle ressurser og kløkt for både å øke kunnskapen og for å kunne høste de terapeutiske fruktene av denne.

LITTERATUR:

1. Løberg EM, Lømo J, Mæhlen J. Vil kunnskapsrevolusjonen om apoptose få medisinsk betydning? Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 57 – 61.
2. Friesen C, Herr I, Krammer PH, Debatin KM. Involvement of the CD95 (APO-1/FAS) receptor/ligand system in drug-induced apoptosis in leukemia cells. Nat Med 1996; 2: 574 – 7.
3. Buckley CD, Pilling D, Henriquez NV, Parsonage G, Threlfall K, Scheel-Toellner D et al. RGD peptides induce apoptosis by direct caspase-3 activation. Nature 1999; 397: 534 – 9.
4. Lorenzo HK, Susin SA, Penninger J, Kroemer G. Apoptosis inducing factor (AIF): a phylogenetically old, caspase-independent effector of cell death. Cell Death Differ 1999; 6: 516 – 24.
5. Gjertsen BT, Døskeland SO. Protein phosphorylation in apoptosis. Biochim Biophys Acta 1995; 1269: 187 – 99.
6. Mentz F, Mossalayi MD, Ouaz F, Baudet S, Issaly F, Ktorza S et al. Theophylline synergizes with chlorambucil in inducing apoptosis of B-chronic lymphocytic leukemia cells. Blood 1996; 88: 2172 – 82.
7. Makower D, Malik U, Novik Y, Wiernik PH. Therapeutic efficacy of theophylline in chronic lymphocytic leukemia. Med Oncol 1999; 16: 69 – 71.

