



## Insulinliknende vekstfaktor og brystkreft

Det insulinliknende vekstfaktor (IGF)-systemet er av stor betydning for normal vekst og utvikling hos mennesket. Insulinliknende vekstfaktor I er effektormolekyl for veksthormon, og stimulerer celledifferensiering, proteinsyntese og glukoseopptak i en rekke vev. Plasmanivået av denne vekstfaktoren øker gradvis inntil puberteten, og faller deretter sakte med økende alder. Et annet nær beslektet peptid, IGF-II, har effekter tilsvarende IGF-I men har lavere affinitet for type I-IGF-reseptoren som medierer de metabolske og mitogene effekter av vekstfaktorene. Flere andre komponenter i IGF-systemet, som IGF-bindingsproteiner, vil kunne påvirke den biologiske effekten av disse vekstfaktorene. Mesteparten av IGF-I og -II i plasma er bundet i et 150 kDa kompleks til IGF-bindingsprotein 3 (IGFBP-3) som en syrelabil enhet (ALS). Dette komplekset passerer ikke kapillærmembranen og utgjør et depot av vekstfaktorer i plasma. Det finnes imidlertid proteolytiske enzymer som modifierer IGFBP-3. Proteolyse av IGFBP-3 reduserer bindingsaffiniteten for IGF-I, som deretter kan bli frigjort til vevet.

I tillegg til de metabolske effektene er både IGF-I og -II potente vekststimulatorer for en rekke kreftceller i vitro. Antistoffer for type I-IGF-reseptoren som blokkerer binding av vekstfaktor kan gi regress av brystkreftsvulster i dyremodeller. Høye nivåer av IGF-I er også vist å øke risikoen for forskjellige cancerformer som brystkreft, tykktarmskreft, prostatakreft, samt lungekreft.

Studiene ble initiert for å undersøke hvorvidt forskjeller i påvirkning av IGF-systemet kunne være involvert i den mangel på kryssresistens vi finner ved ulike endokrine behandlingsregimer for brystkreft. I tillegg var det av interesse å undersøke om brystkreftsykdommen i seg selv ville kunne påvirke dette vekstfaktorsystemet.

Arbeidet viser at man ved forskjellige antihormonbehandlinger kan påvirke nivået av denne vekstfaktoren i blodet hos kvinner med spredning av brystkreft. Østrogenagonisten dietylstilbøstrol og de partielle østrogenagonistene, tamoksifen og droloksifen, reduserer begge plasmanivået av IGF-I. Den motsatte effekten finner man ved behandling med progesteronagonisten megestrolacetat. Dette medikamentet reduserer også proteolyse av IGFBP-3, som kan være en viktig del av mekanismen for økningen i IGF-I. Videre

viser man at kreftsykdommen i seg selv er assosiert med økning i protelytisk modifikasjon av IGFBP-3. Effektiv behandling av svulsten reduserte proteolysen av IGFBP-3.

Ut fra de funn som er gjort er det mindre sannsynlig at moderate endringer i plasma IGF-I er tilstrekkelig for å oppnå en antitumoreffekt ved brystkreft. Økningen av plasma IGF-I under behandling med megestrolacetat kan være en av mekanismene bak den anabole effekten av dette preparatet.

### Avhandlingens tittel

The insulin-like growth factor system in breast cancer – effects of endocrine treatment and alterations in tumor burden

### Utgår fra

Seksjon for onkologi  
Institutt for indremedisin

Disputas 14.6. 2001

Universitetet i Bergen

Svein Inge Helle  
Onkologisk avdeling  
Haukeland Sykehus  
5021 Bergen



## Multipel sklerose

Multipel sklerose (MS) er en inflammatorisk demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet som rammer unge voksne, oftest i en alder av 20–40 år. I Norge rammes 250–300 nye pasienter hvert år og totalt 6 000–8 000 pasienter har sykdommen. Årsaken til sykdommen er ukjent, men studier viser at den er immunmediert, utløst av eksogen(e) faktor(er) hos genetisk disponerte individer. Sykdomsforløpet er ofte uforutsigbart, og det finnes ingen kurativ behandling, men immunmodulerende medikamenter, som interferon, reduserer sykdomsaktiviteten og bremser utvikling av funksjonssvikt.

Avhandlingen omhandler studier av årsaksforhold, interferonbehandling, sykdomsforløp og prognostiske markører ved multipel sklerose. En populasjonsbasert studie fra Hordaland viste at en signifikant høyere andel av pasientene med multipel sklerose hadde gjennomgått Epstein-Barr-virus (EBV)-infeksjon, sammenliknet med en alders- og kjønnsjustert kontrollgruppe. I tillegg viste en høyere andel av slike pasienter tegn til reaktivering av latent infeksjon. Resultatene støtter funn fra andre studier og impliserer Epstein-Barr-virus som en aktuell eksogen faktor ved multipel sklerose.

Undersøkelse av sykdomsutvikling og prognostiske faktorer i samme pasientgrup-

pe viste at 40 % hadde permanent behov for ganghjelpemidler og 55 % hadde fått uføretrygd etter 15 års sykdom. Pasienter med initialt attackvis multipel sklerose (relapsing-remitting MS, RRMS) hadde en mindre alvorlig sykdomsutvikling enn dem med en gradvis, snikende sykdomsdebut (primær progredierende MS, PPMS). Lange intervaller mellom, og få angrep indikerte en bedre prognose blant RRMS-pasientene. Pasienter med langt intervall mellom symptomdebut og diagnose hadde best prognose i PPMS-gruppen. Ung alder og optikusnevritt eller sensibilitetsforstyrrelse ved debut indikerte en bedre prognose i hele gruppen pasienter med multipel sklerose, men disse variablene var assosiert til RRMS. Tilsvarende indikerte motoriske symptomer/pareser ved debut en dårlig prognose i hele gruppen pasienter med multipel sklerose, men dette var assosiert til PPMS. Pasientens kjønn og hvorvidt de hadde andre familiemedlemmer med sykdommen, influerte ikke på sykdomsutvikling/prognose.

Antistoffmedierte immunmekanismer er sentrale i sykdomsprosessen. Antistoff, oftest av immunglobulin (Ig) G-type, bindes til effektorcellene ved hjelp av en Ig-reseptor (Fc $\gamma$ R). Genetiske variasjoner (polymorfismer) påvirker bindingsevnen til disse reseptorene, og dette er vist å influere på sykdomsforløpet av infeksjon og autoimmune sykdommer. Distribusjonen av disse Fc $\gamma$ R-polymorfismene ble derfor studert i samme gruppe multipel sklerose-pasienter. Resultatene viste lik genotype og allelfrekvens i pasientgruppen og kontrollgruppene. Men pasienter med spesielle genotyper, særlig Fc $\gamma$ RIIB-NA1/NA1, men også Fc $\gamma$ RIIA-H/H, hadde en mindre alvorlig sykdomsutvikling. Mekanismen bak dette kan forklares ved at pasienter med disse genotypene binder mer effektivt IgG og immunkomplekser. Dette kan gi bedre immunkontroll ved infeksjoner og mer effektiv fjerning av ugunstige immunkomplekser fra sirkulasjon.

Effekt av immunmodulerende behandling ble også studert i avhandlingen. I en norsk multisenterstudie (nevrologiske avdelinger og røntgenavdelinger ved ni sykehus), ble 97 RRMS-pasienter behandlet i seks måneder med injeksjon av 9,0 eller 4,5 millioner internasjonale enheter (mIE) interferon- $\alpha$ -2a (IFN- $\alpha$ 2a), eller placebo. Pasientene ble fulgt med månedlige kliniske og MR-kontroller. Resultatene viste en klar dose-respons-effekt av IFN- $\alpha$ 2a, målt ved MR-sykdomsaktivitet, som forsvant etter avsluttet behandling. Ingen klinisk effekt ble påvist, men dette var sannsynligvis på grunn av den korte behandlingstiden. Om lag 30 % av pa-