



Hemning av tumorvekst ved ødeleggelse av blodforsyning

Solide kreftsvulster er avhengig av innvekst av blodkar for å vokse utover 0,1–1 mm i diameter. Et nettverk av kaotisk organiserte blodkar forsyner svulstene med næring og oksygen, og i de senere årene har det vært stor interesse for utvikling av behandlingsformer som kan ødelegge slike blodkar og dermed hemme svulstveksten. Man har oppdaget at skade på blodkar i solide svulster er en vanlig bieffekt ved kreftbehandling, bl.a. ved bruk av lokal hypertermi (43–44 °C) og enkelte typer cytostatika. En slik karødeleggende (antivaskulær) effekt bidrar sannsynligvis til hemning av tumorvekst, ved å stanse tilførsel av næringsstoffer og oksygen via blodbanen.

Målsettingen med dette doktorgradsarbeidet var å studere hvorvidt vaskulære toksiner (antivaskulære og angiogeneshemmende medikamenter) kunne forsterke den karødeleggende effekten av lokal hypertermi i BT₄An-gliomer implantert subkutan på rotter. Det er kjent at tubulinødeleggende cytostatika, som vinblastin og combretastatin A-4 (CA-4), har en potent antivaskulær effekt i eksperimentelle tumormodeller, mens matriks metalloproteinasehemmeren batimastat blokkerer tumorangiogenese ved å hemme nedbrytningen av ekstracellulær matriks rundt invaderende blodkar. Disse stoffene ble derfor kombinert med lokal oppvarming av tumor (vannbad, 44 °C i 60 min). Virkningen av behandlingen ble studert med henblikk på tumorvekst, karskade, blodgjennomstrømning og oksygeninnhold i tumor, interstitielt tumortrykk m.m.

Både CA-4 og vinblastin reduserte blodstrømmen i BT₄An-svulstene med 30–50 % i løpet av 2–3 timer. Effekten av cellegift alene var liten, men kombinasjonsbehandling med lokal oppvarming av svulstvevet resulterte i uttalt skade på karsengen i tumor og forsinket tumorvekst. Tidsintervallet mellom injeksjon av cytostatika og oppstart av hypertermibehandlingen var svært viktig for å oppnå behandlingseffekt. Vinblastin og hypertermi gav mer karskade i store (200 mm³) enn i små (100 mm³) svulster og dette korrelerte med et økt innhold av umodne og strukturelt ustabile blodkar i de største BT₄An-svulstene. Videre økte vinblastin interstitielt væsketrykk i svulstene, mens CA-4 ikke påvirket denne parameteren. Hypertermi alene førte til 50 % reduksjon av blodstrømmen i tumor, og denne reduksjonen vedvarte utover 24 timer. Varmerbehandling gav også i seg selv moderat karskade i svulstene. Selv om tidligere studier i andre tumormodeller har vist at angiogeneshemmende stoffer kan forsterke effekten av hypertermi, ble det ikke funnet noen tilleggs-effekt av batimastat i BT₄An-svulstene, utover hypertermi alene. Batimastat

synes således uvirksom i denne tumormodellen.

Avhandlingen viser at tubulinødeleggende cytostatika, som CA-4 og vinblastin, kan redusere blodstrømmen i solide svulster, hvilket har betydning dersom andre medikamenter eller behandlingsmodaliteter blir tilført etterpå. Videre viser arbeidet at denne typen cellegift kan brukes til å forsterke effekten av lokal hypertermi ved behandling av solide svulster, og at slik kombinasjonsbehandling har en uttalt antivaskulær effekt i BT₄An-svulster.

Avhandlingens tittel

The interaction of local hyperthermia and vascular toxins in an experimental brain tumor model – with emphasis on anti-vascular effects

Utgår fra

Onkologisk avdeling
Institutt for indremedisin
Haukeland Sykehus

Disputas 28.5. 2002

Universitetet i Bergen

Hans Petter Eikesdal

hans_eikesdal@hotmail.com
Onkologisk avdeling
Haukeland Sykehus
5021 Bergen



Asthma bronchiale og endotelin

Astma er en sykdomstilstand som øker i betydelig grad hos både barn og voksne. Årsaken til astma er fortsatt ikke fullt klarlagt. Over de siste 15 årene er det blitt erkjent at astma er en inflammatorisk sykdom i luftveiene. Den inflammatoriske prosessen fører til bronkial hyperreaktivitet, bronkokonstriksjon, slimhinneødem, mucus hypersekresjon og remodelering, etter hvert med utvikling av irreversible forandringer i luftveiene. Den typiske astmatiske inflammasjon domineres av eosinofile leukocytter. Dette er et resultat av interaksjoner mellom en rekke inflammatoriske celler, cytokiner og andre mediatorsubstanser, men hva som initierer og styrer denne eosinofile inflammasjonen er ukjent.

Hormonet endotelin-1 (ET-1) er den sterkeste vasokonstriktor som er kjent. I tillegg er ET-1 en svært potent bronkokonstriktor og synes å kunne ha egenskaper som kan ha betydning ved utviklingen av astma. Hovedmålene med avhandlingen var å undersøke hvilken rolle ET-1 har ved utviklingen av inflammasjon i luftveiene og undersøke mulige effekter av ET-1-blokade på den eosinofile inflammatoriske responsen.

I studiene ble det induert en eosinofil inflammasjon hos allergiske rotter ved intratrakeal provokasjon med sephadex. Ved forskjellige tidspunkter etter provokasjon (fra 15 minutter til 14 dager) ble det utført bron-

koalveolær skylling for å vurdere inflammasjonsresponsen ved undersøkelse av cellebildet, konsentrasjoner av ET-1 og andre cytokiner og dessuten histologi. Immunhistokjemi ble benyttet for å lokalisere ET-1 til de enkelte celletyper i luftveiene, Northern blot for å måle endringer i genekspresjonen, og in situ-hybridisering for å lokalisere denne mRNA-syntesen.

Avhandlingen viser:

– Konsentrasjon av ET-1 i bronkial skyllevæske øker kraftig i løpet av akuttfasen av den eosinofile inflammasjonen. Dette skjer samtidig med økt ET-1 immunfarging lokalisert til bronkialepitelet og makrofager.

– Behandling med endotelinblokkeren bosentan hemmer den inflammatoriske responsen.

– ET-1-mRNA syntetiseres i bronkiale epitelceller og makrofager, celler som først blir angrepet ved inhalasjon av partikler til nedre luftveier. Syntesen initieres svært tidlig, innen 15 minutter etter provokasjon.

– Økt konsentrasjon av ET-1 i lungevevet påvises før influks av inflammatoriske celler til luftveiene, noe som støtter hypotesen om at ET-1 kan rekruttere inflammatoriske celler.

– Syntesen av ET-1 indueres ikke ved intratrakeal instillasjon av lipopolysakkarid som fører til en nøytrofil inflammasjon, hvilket indikerer en spesifikk rolle for ET-1 ved eosinofil inflammasjon.

– ET-1-mRNA-syntesen initieres før andre mediatorsubstanser av betydning ved astma.

– Endotelinreseptorblokade hemmer produksjonen av TNF- α , IL-1 β , IL-4 og IFN- γ .

– Leukotrienreseptorantagonisten montelukast hemmer den eosinofile inflammasjonen og ET-1-produksjonen.

De dyreeksperimentelle studiene tyder på at inhalasjon/provokasjon av partikler til nedre luftveier i løpet av få minutter fører til en kraftig økt ekspresjon av ET-1-mRNA med produksjon av ET-1 i bronkialt epitel og makrofager. Derpå kan ET-1 mulig virke som en kjemoattraktant og stimulere dannelsen av andre proinflammatoriske mediatorene og derved initiere selve inflammasjonen. Den anti-inflammatoriske effekten av ET-1-blokade indikerer at ET-1 spiller en kausal rolle ved eosinofil astmatisk inflammasjon.

Avhandlingens tittel

The role of endothelin-1 in an experimental asthma-like airway inflammation

Utgår fra

Lungemedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus
og
Institutt for eksperimentell medisinsk forskning

Disputas 30.11. 2001

Universitetet i Oslo

Finn Finsnes jr.

finn@finsnes.no
Skagen 18
4006 Stavanger