

Doktoravhandlinger



Induksjon av kreftcelledød

Naturlige drepeceller (natural killer (NK)-cells) utgjør en del av immunsystemet hos mennesket, og disse cellene kan drepe kreftceller og celler som er infisert av mikroorganismer. Gjennom studier av mekanismene bak kreftcelledød som er induisert av naturlige drepeceller, kan man eventuelt få frem nye metoder for kreftbehandling.

Fas-reseptoren kan starte programmert celledød hos kreftceller og aktiverte immunceller. I de senere år har man oppdaget nye molekyler som tilhører TNF (tumornekrosefaktor)-familien, FasL og TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand) som inducerer apoptose.

Den store interessen for apoptose i medisinsk forskning startet delvis nettopp i forbindelse med oppdagelsen av Fas-reseptoren og dens naturlige ligand, FasL. Kunnskap om mekanismene bak apoptose vil ha stor betydning for forståelsen av mange ulike sykdommer, også kreft.

I avhandlingen vises tilstedeværelse og regulering av disse molekylerne på naturlige drepeceller isolert fra friske blodgivere. Humane naturlige drepeceller uttrykker FasL og bruker dette molekylet til å indusere celledød hos kreftceller som uttrykker Fas. Tidligere kjente man til ulike granzymmer og perforiner som effektormolekyler.

Fas-reseptoren uttrykkes også på naturlige drepeceller, og aktivering av disse cellene kan gjøre dem følsomme for programmert celledød. FasL-Fas-systemet har potente reguleringsfunksjoner i lymfocythomøostasen i det normale immunsystemet. Uttrykk og regulering av TRAIL på naturlige drepeceller ble også studert og viser at TRAIL også anvendes for å drepe kreftceller.

Både FasL og TRAIL gir potent induksjon av apoptose i en rekke ulike typer av kreftceller, men også i flere typer av normale celler, slik som hepatocytter og aktiverte lymfocytter. Siden disse cellene er følsomme for slike molekyler, er det vanskelig å benytte FasL og TRAIL i systemisk kreftbehandling. Det har vist seg at signalveiene for apoptose er vel konserverte mellom ulike typer av organismer. Planter beskytter seg mot mikroorganismer og dyr med ulike typer substanser, slik som digitalis, som blant annet finnes i revebjelle og i huden på visse froskearter.

I avhandlingen vises det at digitalis også kan indusere programmert celledød i en rekke ulike typer av kreftceller i klinisk relevante kon-

sentrasjoner, som ikke heller endret levedyktigheten til aktiverte naturlige drepeceller. I tillegg til den velkjente hemning av $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ og de påfølgende ioneforandringene i cellene har digitalis mange andre cellulære effekter, og virkningsmekanismen for apoptoseinduksjon av digitoksin er meget kompleks. Ut fra et kreftbehandlingsperspektiv er selektiviteten av digitoksin mot en rekke ulike typer kreftceller mest interessant.

Avhandlingens tittel

Studies on cytotoxicity induced by human natural killer cells and digitoxin

Utgår fra

Institutt for kreftforskning og molekylærbiologi
Medisinsk Teknisk Senter
og
Kreftavdelingen
St. Olavs Hospital

Disputas 15.11. 2002

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Johan Haux

jhaux@operamail.com
Hematologisk avdeling
Kärnsjukhuset i Skövde – KSS
SE-541 85 Skövde



Svangerskapsutfall og familiedata

Målsettingen for denne avhandlingen har vært å utnytte informasjon om en kvinnes tidligere fødsler i vurderingen av et pågående svangerskap, for bedre å kunne predikere utfall og eventuell risiko som knytter seg til forskjellige svangerskapsutfall. De svangerskapsutfallene man har valgt å sette søkelyset på er fødselsvekt, svangerskapsalder, medfødte misdannelser og dødelighet.

Arbeidene benytter data fra Medisinsk fødselsregister i Norge fra 1967 til 1998. Enkeltfødsle ble analysert i søskenflokker, slik at analyseenheten var en mor med hennes barn. Ved denne analysemetoden finner man en klar sammenheng mellom søskens svangerskapsalder og mellom søskens fødselsvekt. Dette får innvirkning på dødelighet for barn som er født for tidlig eller har lavere vekt enn gjennomsnittet: For annenfødte barn som er moderat til litt for tidlig født (32–36 svangerskapsuger), finnes den laveste dødeligheten i de søskenflokkene der også det første barnet var litt for tidlig født. Det samme gjelder for fødselsvekt: Den laveste dødeligheten for barn som hadde lav

fødselsvekt, finnes der søsken også hadde lavere fødselsvekt enn gjennomsnittet. Denne sammenhengen ble ikke endret om vi tok hensyn til familiens sosiale klasse eller utviklingen i nyfødtdødelighet over tid. Vi konkluderer derfor med at når man skal vurdere risiko for nyfødte ut fra risikofaktorer som er basert på absolutt svangerskapsalder eller fødselsvekt, bør informasjon om søskens svangerskapsalder og fødselsvekt tas med i betraktningen.

Avhandlingen beskriver ellers at fødselsvekten blant overlevende søsken i søskenflokker der ett av barna dør rundt fødselen, er lavere enn fødselsvekten blant barn i søskenflokker der alle overlever. Dette gjelder både for søsken som fødes før og etter dødsfallet. Man finner imidlertid unntak dersom barnet dør som følge av en medfødt misdannelse. I disse tilfellene avviker ikke fødselsvekten til de overlevende søsknene fra det man finner i familier uten dødsfall. Barn som fødes med medfødte misdannelser, har i gjennomsnitt lavere fødselsvekt enn friske barn. Imidlertid finner vi at i en søskenflokk der ett eller flere barn har medfødte misdannelser, er fødselsvekten til ikke-misdannede søsken ikke forskjellig fra det man finner i søskenflokker uten misdannelser. Dette funnet var uventet, og taler imot at redusert fostervekst (som har en tendens til å gjenta seg i søskenflokker) er en primær årsak til utviklingen av en medfødt misdannelse.

Avhandlingens hovedbudskap understreker betydningen av at man både innen svangerskaps-/nyfødtsomsorg og innen perinatal forskning tar opplysninger en mor kan gi om sine tidligere svangerskap og fødsler med i betraktning.

Avhandlingens tittel

Pregnancy outcome and family data: heterogeneity of risk, and sibling dependencies. Epidemiological studies of births in Norway, 1967–1998

Utgår fra

Institutt for samfunnsmedisinske fag
Universitetet i Bergen
og
Medisinsk fødselsregister
og
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Disputas 20.5. 2003

Universitetet i Bergen

Kari Klungsøyr Melve

kari.melve@isf.uib.no
Seksjon for forebyggende medisin
Institutt for samfunnsmedisinske fag
Universitetet i Bergen
Kalfarveien 31
5018 Bergen