

Bedret kreftbehandling ved å hemme flere signalveier samtidig

Flere reseptortyrosinkinaser koaktiveres i glioblastom. Effektiv terapi ved denne kreftformen bør derfor inkludere flere hemmere samtidig.

Medikamenter som hemmer reseptortyrosinkinaser (RTK) har vist seg å være lovende i kreftterapi. Imidlertid har effekten av reseptortyrosinaseinhibitorer vært beskrevet for glioblastom og andre solide svulster. Reseptortyrosinkinaser stimulerer vekstfremmende signalveier via blant annet fosfatidylinositol-3-kinase (PIK3). Nå har amerikanske forskere studert om flere fosfatidylinositol-3-kinase-aktivatorer opptre samtidig i gliomaceller (1).

Aktivisering av reseptortyrosinkinaser ble undersøkt i gliomacellelinjer og i primær glioblastom. Resultatene viste koaktivisering av flere reseptortyrosinkinaser i både cellelinjer og primærsvulster. Videre ble det vist at kombinasjon av flere reseptortyrosinasehemmere førte til redusert fosfatidylinositol-3-kinase-signaler og redusert cellevekst.

– Denne studien viser viktigheten av å angripe svulstcellene på forskjellige

måter. Det er kjent at ulike vekstfremmende signalveier kan kommunisere, og hvis én vei blokkeres, vil ofte en annen kunne ta over. Hemming av flere reseptortyrosinkinaser, og dermed flere signalveier, øker derfor muligheten for behandlingseffekt, sier professor Vivi Ann Flørenes ved Avdeling for patologi, Radiumhospitalet.

– Dessverre er det imidlertid også slik at en signalvei kan bli aktivert som følge av for eksempel en mutasjon i en nedstrømskomponent i signalveien, noe som kan gjøre svulsten uavhengig av reseptoren. For å kunne tilby en målrettet terapi er det derfor viktig å kartlegge ikke bare hvilke reseptortyrosinkinaser som er aktive, men kanskje vel så viktig hvilke signalveier som er aktive, og hvorfor de er aktive, sier Flørenes.

Trine B. Haugen
trine.b.haugen@hf.hio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Stommel JM, Kimmelman AC, Ying H et al. Coactivation of receptor tyrosine kinases affects the response of tumor cells to targeted therapies. *Science* 2007; 318: 287–90.

Hva skyldes kreftindusert kakeksi?

Nye forskningsresultater tyder på at cytokinet MIC-1 produseres av svulster og induserer både anoreksi og vekttap.

Anoreksi og vekttap er vanlig ved avansert kreftsykdom og er ofte et dårlig prognostisk tegn. Kakeksi er forårsaket av en kompleks interaksjon mellom vert og tumor, der bl.a. cytokiner produsert av kreftcellene eller de omliggende cellene deltar.

Ny forskning tyder på at cytokinet MIC-1 spiller en rolle i appetitt- og vektregulering (1). MIC-1 er normalt ikke uttrykt, men proteinet blir produsert ved inflammasjon, vevsskade og kreftsykdom. Forskningsgruppen fra Australia har undersøkt serum fra pasienter med avansert prostatakreft og påvist en direkte sammenheng mellom MIC-1-nivået i serum og kreftassosiert vekttap. I musemodeller har de også funnet sammenhengen mellom MIC-1-nivå og vekttap og at dette kan reverseres med MIC-1-antistoff. I dyremodellene er også virkningsmekanismene bak vekttapet undersøkt.

– Det forskes mye på kakeksi hos kreftpasienter, men vår forståelse av de patofysiologiske mekanismene har vært begren-

sede, sier overlege Anne Kvikstad ved St. Olavs Hospital.

– Tidligere studier viser den store kompleksiteten som foreligger mellom proteiner produsert av tumor og fra verten, men der også faktorer som alder og nivå av fysisk aktivitet er av betydning (2). Kenneth Fearon, en av foreleserne på et kakeksiseminar i Trondheim i november 2007, har informert om at det er gjort flere studier om MIC-1 hos kreftpasienter i Storbritannia, uten at de samme positive sammenhenger med vekttap er funnet. Den kliniske betydning av MIC-1 vil sannsynligvis være usikker i lang tid fremover, og dette cytokinet vil mest sannsynlig kun være ett av flere angrepspunkt i behandlingen av kreftrelatert kakeksi, sier Kvikstad.

Åslaug Helland
aslaug.helland@gmail.com
Tidsskriftet

Litteratur

1. Jone H, Lin S, Kuffner T et al. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF- β superfamily cytokine MIC-1. *Nat Med* 2007; 13: 1333–40.
2. Skipworth RJ, Grant DS, Dejong CH et al. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr* 2007; 26: 667–76.

Malariaparasittens første møte med immunforsvaret

Malaria forårsakes av en parasitt overført ved myggstikk. Man har trodd at det første møtet mellom immunforsvaret og parasitten var i lever, og til tross for at man lenge har forsket på immunologiske prosesser knyttet til malarieutvikling, vet man lite om mekanismene bak immunresponsen.

Ny forskning tyder på at lymfeknuter i huden er viktige i denne sammenheng (*Nat Med* 2007; 13: 1033–9). Ved å bruke bestrålte parasitter og musemodeller demonstrerte nylig forskere at parasittens første møte med CD8-positive T-celler skjer i dendritiske celler i hudens lymfeknuter. Fjerning av disse lymfeknutene reduserer immunresponsen betraktelig. Dette funnet kan utnyttes i vaksineutvikling.

D-vitamin reduserer dødelighet ved kolorektal kreft

D-vitamin reduserer dødeligheten assosiert med kolorektal kreft, men ikke dødeligheten ved andre tumortyper. Det er konklusjonen i en studie med 17 000 mennesker som ble fulgt opp i ca. ti år (*J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1594–602).

Det ble konstatert 536 kreftrelaterte dødsfall. De som hadde en serumkonsentrasjon av D-vitamin > 80 nmol/l ved starten av oppfølgingen, hadde en lavere dødelighet av kolorektal kreft enn dem som hadde konsentrasjoner < 50 nmol/l. Kreftdødelighet uansett tumortype var ikke forbundet med D-vitaminkonsentrasjoner, heller ikke når forskerne undersøkte undergrupper.

Fedme reduserer funksjonsnivå hos eldre

Overvektige eldre i USA har fått redusert mobilitetsevne. Det er konklusjonen i en artikkel der man har sett på data fra to amerikanske landsomfattende tverrsnittsundersøkelser (*JAMA* 2007; 298: 2020–7).

Data ble innsamlet via intervju og måling av kroppsmasseindeks i to faser over en 16-årsperiode – i 1988–94 (5 700 personer) og 1999–2004 (5 000 personer). Forfatterne sammenliknet data for fysisk funksjonsnivå (f.eks. gangfunksjon) og daglige aktiviteter som å spise og kle på seg (ADL) blant personer med BMI > 30.

Prevalens av nedsatt mobilitetsevne steg fra 37 % til 42 %, og risikoen for nedsatt funksjonsnivå i forhold til normalvektige personer steg med 43 % (OR 1,43). Prevalensen av nedsatt ADL var uendret i perioden, men i forhold til normalvektige personer var risikoen for tap i ADL-nivå dobbelt så stort.