

Signalvegar ved akutt myelogen leukemi

Kunnskap om signalvegar i leukemiceller kan bidra til å optimalisere prognose og behandling.

Pasientar med akutt myelogen leukemi (AML) har ofte dårleg prognose til tross for intensiv behandling. Håkon Reikvam har i doktoravhandlinga si undersøkt korleis intracellulære signalvegar og ekstracellulære signalmolekyl kan gje informasjon om prognose og gje grunnlag for ny behandling. Metalloproteinase og inhibitorane deira er ekstracellulære molekul som regulerer angiogenese (nydanning av blodkar). Angiogenese er viktig for utviklinga av akutt myelogen leukemi.

– Vi fann at AML-celler frå pasientar skilte ut både metalloproteinase og inhibitorar. Celler frå pasientar med full hematologisk remisjon etter første cellegiftkur hadde i større grad ikkje målbare verdiar av metalloproteinase MMP-2, noko som tilseier ein prognostisk rolle for MMP-2 i akutt myelogen leukemi, seier Reikvam.

Han studerte også intracellulære signalvegar og protein, mellom anna varmesjokkprotein. Varmesjokkprotein bidrar til at protein

får rett form og funksjon. Dette kan særleg vere viktig for å stabilisere protein som er muterte og difor mindre stabile.

– Vi fann at nivået av varmesjokkprotein kan brukast til å klassifisere pasientar med akutt myelogen leukemi i undergrupper, og at høge nivå hang saman med mutasjonar i genet som kodar for FLT3. Pasientar med mutert FLT3 har dårlegare prognose. Hemming av eit av varmesjokkproteinane (HSP90) hemma proliferasjon og angiogenese samt fremma apoptose (programmert celledød) i AML-cellene, ein effekt som var mest uttalt i celler med FLT3-mutasjon, seier Reikvam.

Kristin Viste
kristin.viste@legeforeningen.no
Tidsskriftet



Håkon Reikvam,
foto privat

Disputas

Håkon Reikvam disputerte for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen 16.3. 2012. Tittelen på avhandlinga er *New therapeutic targets in human acute myeloid leukemia*.

Hva slags rolle har ulike proteiner i cellen?

Ny doktorgrad gir kunnskap om ALKBH1, et protein som er involvert i genregulering og utvikling av embryo, og ALKBH3, et protein som er involvert i reparasjon av skader på RNA-molekyler.

Alle levende celler utsettes for ulike agenser som kan gi skader i DNA, RNA eller proteiner. Ulike proteiner i cellen er spesialisert for å reparere ulike typer skader. Rune Ougland har beskrevet biokjemiske og biologiske egenskaper til to slike proteiner: AlkB-homologene 1 og 3 (ALKBH1 og ALKBH3). Begge tilhører en storfamilie av proteiner som er involvert i ulike reaksjoner, som modifisering av kollagen, DNA-reparasjon og genregulering.

– Vi har brukt bakterier og musemodeller for å studere hvordan disse to proteinene fungerer. Vi utfordrer tidligere hypoteser ved å vise at ALKBH1 er en histon H2A-demetylase, det vil si at den fjerner metylgrupper fra histonene, som er pakkeproteiner for DNA, sier Rune Ougland. – Vi viser for eksempel at mangel på ALKBH1-protein hos mus gir apoptose eller programmert celledød i testikler hos voksne individer. Når vi krysser to mus som mangler en kopi av ALKBH1-genet, får vi redusert antall avkom som mangler genet, sammenliknet med det vi skulle forvente ut fra vanlig men-

delsk arvegang. Vi ser også en sterk skjevfordeling mellom kjønn hos avkommet – det fødes en hunn per tre eller fire hannus. Vi tror at ALKBH1 er viktig for genregulering ved utvikling av sædceller, og essensiell for normal fordeling av kjønn og normal utviklingen av embryo, sier Ougland.

Ougland har vist at ALKBH3 har en rolle i reparasjon av RNA. RNA som er inaktivert ved kjemisk induert metylering, får tilbake sin opprinnelige biologiske funksjon etter å ha blitt inkubert med rekombinant ALKBH3-protein i reagensrøret. Overuttrykk av ALKBH3-protein kan også bidra til RNA-reparasjon i levende E coli-celler.

Anne Forus
anneforus@hotmail.com
Tidsskriftet



Rune Ougland.
Foto privat

Disputas

Rune Ougland disputerte for ph.d.-graden ved Universitetet i Oslo 29.3. 2012 med avhandlingen *Role of the mammalian AlkB homologs 1 and 3 in RNA repair and epigenetic regulation of stem cell differentiation and development*.

Ordforklaringer

AlkB: et DNA/RNA-reparasjonsenzym som kodes for av genet *AlkB* i E coli.

Rekombinant protein: Protein kodet av DNA fra ulike kilder som er satt inn i en vektor for å uttrykkes.