

Leptin kan även ha betydelse för kärltillväxt i tumörer

Upptäckten av proteinet leptin är förmodligen en av decenniets intressantaste på grundforskningsnivå rörande fetma och ämnesomsättning. Studier på djurmodeller visar nu att leptin även har betydelse vid nybildningen av kärl, vilket har väckt en mängd hypoteser om proteinets roll.

En hypotes är att tumörceller eventuellt använder leptin för att utveckla kärl i tumörvävnad.

Vintern 1994 publicerades en artikel som beskrev det nyupptäckta proteinet leptin, vilket reglerar aptit och energiomsättning (Nature 1994: 372; 425–32). Dess receptor (OB-Rb) uttrycks huvudsakligen i hypothalamus.

Själva proteinet utsöndras från fettcellerna, och upptäckten av leptinet och dess receptor styrker hypotesen om att mängden fettvävnad regleras av ett protein som utsöndras av fettceller och sprids via blodomloppet.

Sedan 1994 har det kommit en stor mängd vetenskapliga artiklar rörande leptin.

Senast i raden publicerades nyligen en artikel i Science (1998: 281; 1683–6), i vilken en forskargrupp vid Yale University School of Medicine, USA, lägger fram resultat från in vivo och in vitro-försök som visar att även endotelceller uttrycker leptinreceptorer, samt har en angiogenetisk aktivitet.

Den amerikanska forskargruppen har därmed lyckats sammanföra två biomedicinska forskningsområden som idag väcker mycket stort intresse – angiogenes och fetma – till att kretsa kring en central faktor: leptin.

Oklar funktion hos människa

Leptinets funktion hos människa är inte helt klarlagd. Det har gjorts en mängd studier med till största delen djurmodeller, och resultaten är ofta svåra att överföra på människa.

Peter Arner, biträdande professor på institutionen för medicin, Huddinge sjukhus, har publicerat ett flertal studier rörande leptin.

– Det finns egentligen inga vetenskapliga studier om leptinets funktion på människa, annat än det som publicerats i abstraktform. Starka indirekta bevis talar dock för att leptin spelar en viktig roll för kroppsvikten. Bland annat har studier av mycket överviktiga barn, som antingen helt saknar leptin eller som har fel på leptinreceptorn, visat att behandling med leptin kan leda till en minskad vikt, säger Peter Arner.

– Men det finns djurstudier som vittnat om funktioner, som i vissa fall inte gått att visa hos människa. Bland dessa en som visade att leptin kan interagera med insulinreceptorn och hypotesen var att leptin därför kunde påverka insulin hos människa. Det visade sig dock vara mycket svårt att reproducera försöken på människa.

Uttrycks i endotelceller

Forskargruppen vid Yale University, ledd av biokemisten M Rocio Sierra-Honigmann, beskriver i Science hur man genomfört bland annat in vitro-försök med endotel från navelsträng för att testa om leptinreceptorn uttrycks i humana endotelceller.

Antikroppar riktades mot den intracellulära regionen av leptinreceptorn OB-Rb, samt mot extracellulära epitoper av samma receptor. Vid båda försöken påvisades tydliga signaler då resultatet studerades med immunfluorescenssteknik. Liknande mönster uppkom då endotelceller från andra källor användes, exempelvis endotel från human mikrovaskulatur.

Därefter undersöktes om leptin har angiogenetisk aktivitet, först in vitro och därefter in vivo på råttor.

In vitro användes åter odlad endotel från navelsträng. Då leptin tillfördes bildades cellformationer som påminde om det tidiga utvecklingsstadiet av blodkärl.

In vivo-försöken visade att leptin ger en kraftfull angiogenetisk respons i hornhinna från normal råtta, medan leptin inte har någon effekt på hornhinna från råtta med bristfällig leptinreceptor.

Slutsatsen är, enligt forskargruppen, att leptin inte bara utsöndras i blodomloppet. Det har förmodligen även en lokal aktivitet på endotelceller genom en

parakrin effekt, som leder till en ökad fettsyraoxidation och en angiogenetisk respons. På det sättet upprätthålls en balans mellan blodtillförsel och mängden fettvävnad.

Sierra-Honigmanns forskargrupp har i fortsatta experiment med leptin visat att proteinet kan hjälpa sår att läka snabbare. Resultaten är ännu preliminära och ej publicerade, men enligt Science (1998: 281; 1582) sker det genom ökad tillväxt av blodkärl.

Ett normalt sår i mus läker inom loppet av 5–7 dagar, men efter tillförsel av leptin minskade tiden för total sårsläkning till 3–4 dagar, uppger Sierra-Honigmann för Science.

Utnyttjas av tumörer

Kopplingen leptin-angiogenes har väckt flera hypoteser om proteinets dubbla roller. En är att leptin utnyttjas av vissa tumörer för att bilda blodkärl och därigenom öka tumörtillväxten. Om tumörceller tillverkar leptin skulle det kunna utgöra en ny angreppspunkt vid tumörbehandling.

Det finns också en möjlighet att leptin, om det tillverkas av cancerceller, medverkar till den försämrade aptit och viktminskning som drabbar cancerpatienter. Forskning rörande detta pågår för närvarande, bland annat vid Harvard Medical School i Boston.

Peter Arner på Huddinge sjukhus menar att man inte ska utesluta att leptin kan ha en koppling till tumörsjukdomar, men att skillnaden i antalet tumörpatienter och prognos mellan normalviktiga och överviktiga individer i så fall borde vara större.

– Man måste komma ihåg att överviktiga har enormt mycket mer leptin i kroppen än normalviktiga, inte minst av det fria leptinet som är det verksamma. Om leptin har denna betydelse så borde skillnaden vara betydligt större, säger Peter Arner.

– Överviktiga drabbas förvisso i större utsträckning än andra av vissa tumörsjukdomar. Men det handlar om individer som förutom leptin har betydligt mer av andra tillväxtfaktorer, insulin etc, än normalviktiga. Detta måste därför sättas in i ett större sammanhang.

Peter Örn