

Upptäckt som kan leda till nya terapier

Enzymet telomeras en viktig faktor vid cancerutveckling

För första gången har forskare lyckats få en normal human cell att i provrör omvandlas fullt ut till en cancercell. Resultatet visar att enzymet telomeras, som upprätthåller telomerernas skyddande struktur på kromosomändarna, är en viktig pusselbit då en cancercell utvecklas.

– Kunskapen om telomeraset öppnar nya teoretiska möjligheter att behandla tumörer, kommenterar Ingemar Ernberg, professor i tumörbiologi vid Mikrobiologiskt och tumörbiologiskt centrum (MTC), Karolinska institutet, de nya amerikanska forskningsrönen.

Telomererna, den struktur av nukleotidsekvenser och proteiner som sitter vid kromosomernas ändar och skyddar arvsmassan, blir i takt med ökad cellålder allt kortare.

Arvsmassan har på så sätt en inbyggd föråldringsmekanism utöver den programmerade celledöden, apoptosen. De enda celler som vid celledelning inte tappar en bit av telomererna är könsceller och tumörceller.

Telomeraset är det enzym som bygger upp telomererna och det uttrycks framför allt under den embryonala utvecklingen. I celler hos vuxna individer är det oftast inaktivt.

En amerikansk forskargrupp har med hjälp av att tillsätta telomeras tillsammans med två onkogener, för första gången lyckats omvandla normala humana celler till cancerceller i provrör (Nature 1999; 400: 464-468).

Starkare kontroll av arvsmassan

Celler från mus är ganska lätta att i provrör omvandla till tumörceller med hjälp av samverkande onkogener. Motsvarande försök på normala humana celler har dock varit svåra att lyckas med.

Det finns exempel på lyckade in vitro-försök att styra humana celler mot cancerliknande celler med hjälp av onkogener. Men då har det krävts kemiska

tillsatser (mutagener), tillförsel av kompletta virusgener samt att man använt celler utvalda från vävnader som lättare än andra omvandlas.

– Den stora skillnaden mellan humana celler och celler från mus är att humana celler nästan aldrig spontanomvandlas till cancerliknande celler in vitro, medan musceller gör det. Människan har en starkare kontroll av arvsmassan kopplad till vår långa livslängd, säger professor Ingemar Ernberg.

Det är sedan länge känt att det finns en negativ koppling mellan cellernas åldrande och utveckling av tumörceller och de senaste sex-sju åren har telomerernas betydelse diskuterats på allvar. Det finns studier som visat att samtliga celler från en tumör innehåller telomeras, medan celler från motsvarande friska organ helt saknar enzymet.

Principen med telomeras i kombination med onkogener för att skapa en tumörcell har redan kunnat beskrivas – i teorin. Men nu har forskare för första gången visat att det verkligen förhåller sig så med normala humana celler in vitro.

Hindrade åldringsfasen

Den amerikanska forskargruppen använde normala epitel- och fibroblastceller i försöken. För att förhindra att telomeren tappade sekvenser vid celledelning – normalt förlorar strukturen en eller flera repetitioner av basparssekvenserna vid celledelning – och för att inte cellen skulle gå in i åldringsfas tillfördes hTERT, som har en katalyserande funktion i enzymet telomeras.

Sedan tidigare är det känt att hTERT kan bidra till att stoppa humana cellers åldrande.

För att cellen sedan skulle genomgå de faser som leder till tumörcell uttrycktes dessutom på artificiell väg två kända onkogener i cellen, gener som är centrala för kontrollen av celltillväxt men som i muterade tillstånd kan bidra till uppkomst av cancer.

Den ena onkogenen var ras-onkogenen, vilken är muterad i ett flertal tumörsjukdomar hos människa. Men enbart ras-onkogenen tillsammans med hTERT ledde inte till tumörcellsomvandling.

Den andra onkogenen var det stora T-antigenet (Large-T), ett protein som hämmar funktionen av tumörsuppressorgenen p53 samt retinoblastomgenen (pRb). Celler som uttryckte såväl hTERT som stora T-antigenet hamnade i den fas där åldrandet stoppas, och när därefter ras-onkogenen uttrycktes såg forskarna hur cellerna började växa.

För att bekräfta att cellerna verkligen hade omvandlats till tumörceller injicerades dessa i s k nakna möss. Dessa möss har ett defekt immunsystem vilket gör det möjligt att testa tumörceller från människa trots artbarriären.

Resultatet visade att cellerna kunde leda till tumörtillväxt hos mössen i de fall då samtliga tre faktorer samverkade.

Det är dock mycket tveksamt om en tumör skulle utvecklas om samma celler hade injicerats i en människa, menar professor Ingemar Ernberg.

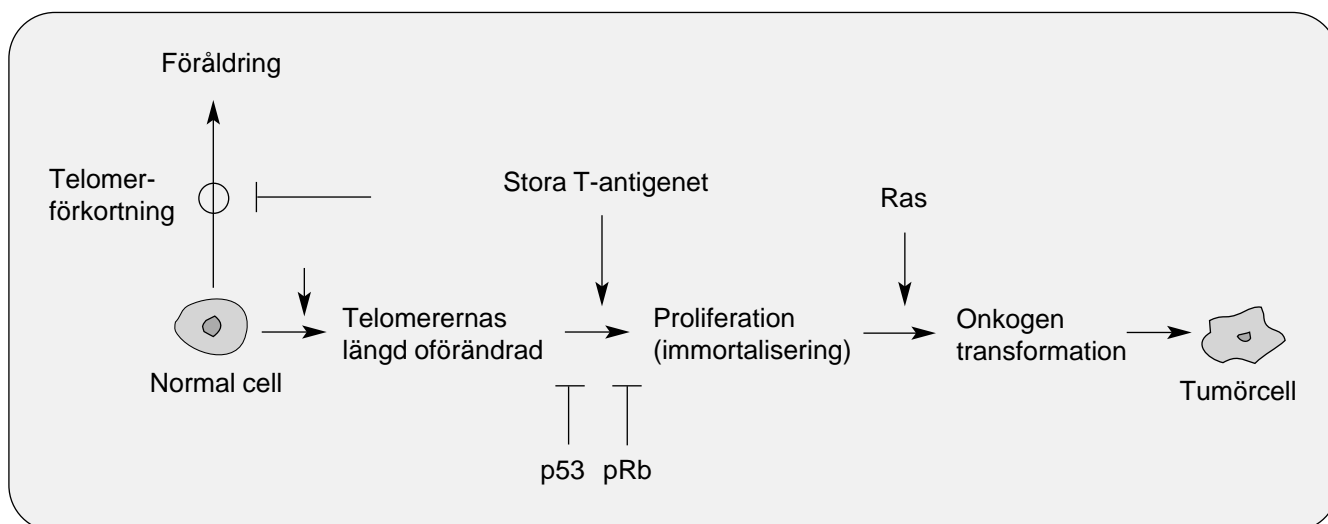
– Det är förvisso ett mycket elegant experimentellt system som nu presenterats, men skulle cellerna överleva i människans mikromiljö krävs ytterligare faktorer, bland annat komponenter som gör att de kan undvika immunförsvarets angrepp, säger Ingemar Ernberg.

Resultatet av telomerasstudien visar att det krävs åtminstone fyra genetiska faktorer i samverkan för att en normal human cell ska förvandlas till en cancercell in vitro: stora T-antigenet som reglerar celcykeln genom påverkan på såväl p53-proteinet som retinoblastomproteinet, ras-onkogenen som inducerar en fas med ohämmad celltillväxt, samt den katalyserande delen av telomeras, hTERT.

En kedja av händelser

Att telomeras inte bara förekommer vid tumörutveckling, utan att enzymet dessutom är en förutsättning för den, är en ny princip som läggs ovanpå en serie redan kända rörande cellens omvandling till tumörcell.

Från steg ett, då någon molekylär händelse i cellen sätter igång proliferation och/eller blockerar apoptos, till själva transformationen då cellen blir malign och uppnår ett samspel med omgivningen genom bland annat angioge-



nes, avverkas en kedja av faser som samtliga är nödvändiga för att en tumörcell ska utvecklas.

Förutsättningarna kan vara något olika i olika vävnader; för exempelvis blodceller som omvandlas till cancer-celler vid leukemi är inte angiogenes nödvändig.

Vissa förutsättningar tycks dock vara nödvändiga för samtliga cancersjukdomar, och telomeraset hör sannolikt till dessa. För att förstå hur en tumörcell uppstår var telomeraset förmodligen en av de sista centrala principerna i omvandlingsprocessen som fanns kvar att upptäcka, tror Ingemar Ernberg.

– De senaste 15 åren har huvudkomponenterna i tumörutvecklingen kartlagts och jag skulle vilja påstå att upptäckten av telomerasetts roll är lika viktig som upptäckten av onkogener, suppressorgener eller angiogenes.

– Cancerns gåta är egentligen löst, vi vet hur cancer uppstår in vitro och varje steg i processen kan teoretiskt angripas på olika sätt. Men vi har trots den kunskapen ännu lång väg att gå innan vi förstår komplexiteten bakom uppkomsten av en tumör in vivo, säger Ingemar Ernberg.

Ny terapeutisk möjlighet

Flera av de steg som krävs då en normal cell ska omvandlas till en tumörcell är nödvändiga för faser i den normala livsprocessen.

Men de kan ändå erbjuda angreppspunkter för framtida tumörbehandling, det gäller exempelvis blockering av kärnbildningen. En solid tumör kan inte bli mer än någon enstaka kubikcentimeter stor om den inte hade möjlighet att starta angiogenes.

Med den nya kunskapen om telomerernas och enzymet telomerasetts betydelse vid tumörömvandling i en cell skapar ytterligare möjligheter att utveckla tera-

piformer.

En möjlighet kan vara att helt enkelt blockera telomeraset med hjälp av sofistikerade redskap som exempelvis genterapi, eller med nya typer av droger. Genom att den molekylära strukturen på telomeren är känd finns det en teoretisk möjlighet att med en modifierad nukleotid blockera det specifika bindningsstället för enzymet telomeraset.

– Jag kan tänka mig att man med en ganska lätthanterlig molekyl skulle kunna åstadkomma den blockeringen. Hos en vuxen individ tror jag att en temporär blockering av telomeraset är en möjlig terapeutisk väg utan att det behöver uppstå några stora biverkningar, säger Ingemar Ernberg.

De enda celler som normalt behöver växa och dela sig hos en vuxen människa är hudepitelceller, tarmluddens celler och blodceller. Dessa celltyper genomgår högst 10–15 celledelningar och förmodligen har de tillräckligt med telomerer för att klara det.

– Men samtidigt som optimismen låter fantasin skena, så kan man förstås stöta på okända eller nya svårigheter.

Nu är forskningen inriktad på att försöka hitta den mest sårbara länken i den kedja av händelser i cellen som leder till en tumörcell. Och det pågår, enligt Ingemar Ernberg, redan idag experiment med att försöka påverka telomeraset.

Om enzymet kunde blockeras under några få veckor eller månader skulle det förmodligen leda till att de celler som

De nya forskningsrönen kring enzymet telomeraset visar att det krävs minst fyra händelser för att en normal human cell ska omvandlas till en cancerliknande cell. Den katalyserande delen av telomeraset, hTERT, påverkar telomererna på kromosomernas ändar och hämmar därmed det naturliga åldrandet av arvsmassan. Det stora T-antigenet påverkar såväl p53-proteinet som retinoblastomproteinet (pRb) och för in cellen i proliferation (immortalisering), samt ras-onkogenen som inducerar omvandlingen till ett cancerliknande stadium som ger cellen möjlighet att växa utan hjälp av tillväxtfaktorer. Samtliga faktorer uttrycktes på artificiell väg i de nu presenterade försöken med humana epitel- och fibroblastceller.

omvandlats till tumörceller självdör.

– Samtliga steg i cellens omvandlingsprocess är nödvändiga för att tumörcellen ska utvecklas fullt ut, men vi kommer att kunna identifiera några få specifika steg som är extra kritiska och man kan då koncentrera sig på dessa.

– Jag misstänker att det terapeutiskt kan komma att behövas attacker mot flera steg samtidigt, precis som vid behandling av HIV. Behandlar man med exempelvis cellgifter, kommer möjligheterna att öka till en väl genomtänkt kombinationsbehandling som tillsammans knäcker tumören på flera plan. Med kunskapen om telomeraset har vi i det sammanhanget nu identifierat en ny intressant princip, säger Ingemar Ernberg.

Peter Örn

Vad söker du?

Macintosh Powerbook, medicinsk laserapparat, bläckstråleskrivare, Hasselbladskamera, golfklubb, ultraljudsapparat, operationslampa, digitalkamera, husvagn? Allt detta och mer därtill kan du hitta på Anslagstavlan.

LÄKARTIDNINGEN
På nätet