

carboxylase small subunit from *Chlamydomonas reinhardtii*. *J Cell Biol* 1979; 83: 615-22.

19. Goldman B, Blobel G. Biogenesis of peroxisomes: intracellular site of synthesis of catalase and uricase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75: 5066-70.
20. Blobel G. Intracellular protein topogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77: 1496-1500.
21. von Heijne G. Protein targeting signals. *Curr Opin Cell Biol* 1990; 2: 604-8.
22. Wiertz EJ, Jones TR, Sun L, Bogyo M, Geuze HJ, Ploegh HL. The human cytomegalovirus US11 gene product dislocates MHC class I heavy chains from the endoplasmic reticulum to the cytosol. *Cell* 1996; 84: 769-801.
23. Aridor M, Balch WE. Integration of endoplasmic reticulum signaling in health and disease. *Nature Med* 1999; 5: 745-51.
24. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73: 1251-4.
25. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th edition. New York: McGraw-Hill, 1995: 1981-2030.
26. Qu D, Teckman JH, Perlmutter DH. Alpha 1-antitrypsin deficiency associated liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 404-16.
27. Danpure CJ, Purdue PE. Primary hyperoxaluria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th edition. New York: McGraw-Hill, 1995: 2385-424.
28. Danpure CJ, Jennings PR, Fryer P, Purdue PE, Allsop J. Primary hyperoxaluria type 1: genotypic and phenotypic heterogeneity. *J Inher Metab Dis* 1994; 17: 487-99.
29. Danpure CJ. The molecular basis of alanine: glyoxylate aminotransferase mistargeting: The most common single cause of primary hyperoxaluria type 1. *J Nephrol* 1998; 11 suppl 1: 8-12.
30. Naim HY, Roth J, Sterchi EE, Lentze M, Milla P, Schmitz J et al. Sucrase-isomaltase deficiency in humans. Different mutations disrupt intracellular transport, processing and function of an intestinal brush border enzyme. *J Clin Invest* 1988; 82: 667-79.

Dansk cancerforskare får Fernströms Nordiska Pris

Den danske cancerforskaren Keld Danö får Eric K Fernströms Nordiska Pris 1999. Keld Danö är professor i tumörbiologi vid Köpenhamns universitet och chef för Finsenlaboratoriet vid Rigshospitalet. Verksamheten vid Finsenlaboratoriet ägnas helt åt cancerforskning. Fernströmpriset är på 500 000 kr och tilldelas Danö för hans »grundläggande studier av protein-spjälkningens betydelse för tumörtillväxt».

Den forskning som Keld Danö och hans medarbetare bedriver kan komma att resultera i helt nya metoder att förhindra cancerceller från att sprida sig och ge upphov till metastaser, dvs dottertumörer på andra ställen i kroppen.

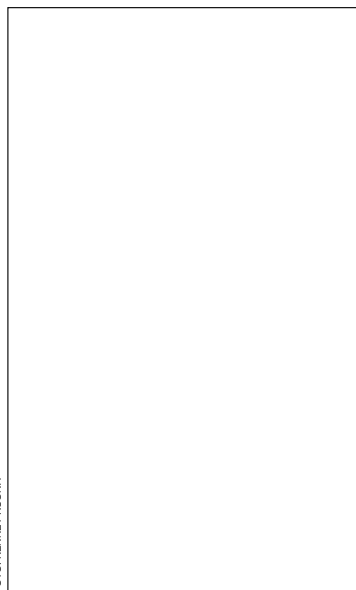
Keld Danö och hans medarbetare på laboratoriet har haft en teori att cancerceller sprider sig genom att de utnyttjar ett av kroppens egna system för att reparera skadade vävnader, t ex sårsläkning. Systemet innebär att det bildas enzymer, proteaser, som kan bryta ned proteiner. När blodplättar och fibrin (ett trådliknande protein som bildas vid koagulering) klumpar ihop sig till en blodpropp som täpper till ett kärl så bildas ett sådant enzym, en plasminogenaktivator, för att lösa upp blodproppen. Det systemet är numera väl kartlagt och principen används för ett läkemedel vid akut hjärtinfarkt.

Enzymet reparerar vävnad

– Vi utgick från att plasminogenaktivatorn var verksam även vid cancer och beslöt att kartlägga enzymer och dess aktivitet. Det tog oss flera år att karakterisera det och då fann vi att det inte var ett utan två enzymer. Dels det som finns i blodkärlen, tPA, dels ett som vi påvisade i cancerceller och som fick namnet uPA, berättar Keld Danö.

Forskargruppen koncentrerade sig på uPA och har beskrivit både enzymet, dess hämmare och hur det tar sig in i cellerna via en mottagare, uPA-receptorn, på cellytorna.

Normalt fungerar uPA-systemet under reparationen av skadad vävnad, t ex ett sår. Hudceller bildar enzymet när de växer in och täcker såret med ny vävnad. När en kvinna slutar amma förändras vävnaden i bröstet och det sker med hjälp av uPA-systemet. Normalt finns det en välavvägd balans i systemet – när



Keld Danö, professor i tumörbiologi.

vävnad är reparerad eller ombyggd så bildas inte mer enzym.

Men systemet kan gå ur kontroll, t ex beroende på att hämningen av enzymproduktionen inte fungerar längre. Cellerna omvandlas till cancerceller och invaderar vävnad med hjälp av enzymet som fortsätter att bryta sönder proteiner. Inte nog med det – cancercellerna har också förmåga att rekrytera friska celler att arbeta för sig. De friska cellerna bildar också uPA och andra proteaser och hjälper på så sätt canceren att sprida sig.

Keld Danö tror att om 10–15 år kommer de allra flesta cancerfall att kunna botas. Någon undermedicin är inte tänkbar – därtill är cancer en alltför komplicerad sjukdom. Och biverkningar kommer man aldrig ifrån. Men när man väl har kartlagt cancercellernas alla raffinerade mekanismer för att sprida sig går det att täppa till spridningsvägarna.

Forskningen om uPA-systemet kan redan nu användas som prognosinstrument vid cancer. Ju högre halt av uPA-receptor i blodet, desto sämre prognos. Keld Danös forskargrupp har i samarbete med cancerläkare på Hvidovre-sjukhuset i Danmark sett på prov från ca 600 patienter som opererats för koloncancer och funnit ett tydligt samband. Sådana data kan bli viktiga för att avgöra vilka patienter som bör behandlas med cytostatika efter operationen. ●