

Enstaka dos av ultraviolett strålning på transgena mycket unga möss kan inducera melanom

II Melanom är en form av cancer som kommit att bli allt vanligare. Det är den typ av cancer som ökar mest i västvärlden och som endast överträffas av lungcancer hos kvinnor. Framför allt personer med ljus hy är i farozonen, vilket beror på deras låga nivå av pigmentering. Följaktligen är Sverige ett av de länder där denna accelererande utveckling märks mest. Förutsatt att sjukdomen upptäcks i tid har man idag förhållandevis goda möjligheter att stoppa sjukdomsutvecklingen.

Melanom är samlingsnamnet på en grupp sjukdomar som definieras utifrån olika patologiska och kliniska kriterier, och den allvarligaste formen är den vi kallar »malignt melanom«. Vissa typer av melanom sprids bara i hudens epidermislager, medan malignt melanom, om det förblir obehandlat, lätt övergår i en mer aggressiv och dödlig form som karakteriseras av tumörinvasion ned i underliggande dermis och subkutana hudlager. Det är inte heller ovanligt att metastaser uppstår och sprids till exempelvis lymfnoder, lungor, lever, benvävnad, tarmar eller hjärnan. Det som främst skiljer malignt melanom från andra cancerformer är att den generellt drabbar mycket yngre människor samt att metastaser ofta uppstår i tidigare skede än vid andra typer av cancer.

Ingen ny sjukdom

Även om det är under senare delen av 1900-talet som antalet fall av malignt melanom riktigt skjutit i höjden har sjukdomen funnits länge. I skrifter från 400-talet f Kr, skrivna av Hippokrates själv, refereras exempelvis till »svart cancer« och »totala svarta tumörer med metastas«. Det var dock först under Napoleons tid i Frankrike i början på 1800-talet som René Laennec, mest känd för att ha uppfunnit stetoskopet, presenterade den första beskrivningen av melanom som en sjukdom. Bara något decennium senare kom den allmänpraktiserande läkaren William Norris med teorin att melanom skulle vara en nedärvningsbar sjukdom. Idag, nästan 200 år senare gäller delvis denna teori fortfarande.

En fullständig, detaljerad bild av hur denna nedärkning sker saknas ännu, men flera loci har bevisats vara associerade med malignt melanom, och forskning kring melanom har dragit till sig många genetikers intresse. Tilläggs skall dock att sjukdomen inte enbart beror på genetiska faktorer, utan att även andra faktorer, liksom miljön, spelar en

högst avgörande roll för huruvida en person kommer att utveckla malignt melanom eller ej.

Test på transgen mus

Det har länge varit känt att kutant malignt melanom kan uppstå till följd av en oregelbunden men intensiv exponering av huden för ultraviolett strålning. I speciellt denna typ av hudcancer är riskerna större om exponering sker i tidig ålder än om exponeringen sker ackumulativt under en längre tidsperiod senare i livet. I en artikel i Nature av Noonan och medarbetare har man använt sig av en genetiskt modifierad musstam för att visa hur en enstaka dos av stark ultraviolett strålning hos nyfödda djur är tillräcklig för att inducera spridningsbara tumörer som är jämförbara med dem som uppstår vid malignt melanom hos människan.

Detta är inte första gången man använder sig av en transgen mus för att studera kutant malignt melanom. Flera försök har tidigare gjorts att skapa en musmodell för sjukdomen. Dock, som författarna i den aktuella artikeln påpekar, problemet med att använda sig av möss vid dylika studier är att murina melanocytumörer har sitt ursprung i dermis och saknar den epidermala komponent som karakteriserar humant melanom. För att komma över detta problem har Noonan och medarbetare därför använt sig av en transgen mus i vilken en metalotionin-promotor använts för att skapa ett uttryck av HGF/SF (hepatocyte growth factor/scatter factor), vilket i sin tur gett upphov till förekomst av melanocyter i såväl dermis och epidermis som i det förbindande lagret mellan dessa två lager. Huden hos dessa möss är därför mer lik människans.

HGF/SF binder till den receptor som kallas tyrosinkinasa c-Met och är en multifunktionell regulator av cellulär växt, motilitet och invasivitet. En abnorm c-Met-signalering har föreslagits vara inblandad i cancer – bl a i kutant melanom – hos människan. Äldre HGF/SF-möss utvecklar sporadiskt melanom med metastas, oavsett om de exponeras för ultraviolett strålning eller ej, medan bildande av icke-melanocytisk kutan neoplasma, men inte melanom, accelereras av kronisk suberytmal (dvs inte tillräcklig för att ge solbränna) ultraviolett strålning i vuxna djur.

I studien utsatte man HGS/SF-transgena möss och vildtypsmöss för erytmal (solbränneorsakande) ultraviolett strål-

Grundvetenskap och kommentarer av Ulrika Kahl

ning vid 3,5 dagars och/eller 6 veckors ålder. Man fann att en enstaka dos strålning vid 3,5 dagars ålder räckte för att inducera melanom i de transgena mössen. Ytterligare en dos strålning efter 6 veckor visade sig inte göra vare sig till eller från i fråga om i hur hög grad de transgena mössen utvecklade melanom. En enstaka dos strålning när de transgena mössen var 6 veckor gamla var däremot inte tumörbildande. Vad beträffar vildtypsmössen fann man inget melanom i några av de motsvarande grupperna.

Varför är huden hos nyfödda möss så känslig för ultraviolett strålning? En förklaring är att förekomsten av melanocyt-progenitorceller är större hos neonatala djur än hos vuxna, och de är också mer proliferativa under stress i de nyfödda mössen. Den ultravioletta strålningen kan därför tänkas stimulera profileringen av neonatala progenitorceller med skadat DNA och därigenom underlätta melanomagenesen.

Kan möss och människor jämföras?

Frågan är om man kan applicera dessa resultat även på människobarn. Huden hos nyfödda barn är avsevärt tjockare än hos nyfödda möss, vilket kan påverka ultraviolett strålningspenetrering. Det är också svårt att bedöma vad 3,5 dagars ålder motsvaras av hos människan. Vidare måste man beakta att obehandlade HGF/SF-möss faktiskt redan är genetiskt benägna att utveckla melanom i vuxen ålder. Som försöksmodell för malignt melanom är de emellertid överlägsna tidigare modeller, med tanke på den nämnda likheten deras hudkomposition har med människans samt förekomst av melanocyter i de olika hudlagren.

Modebranschen tycks bestämma

Mycket återstår fortfarande att utreda kring malignt melanom. Människans förhållande till solen är en lång historia, och begreppet solbränna är definitivt inte enbart en medicinskt fenomen. Trots den allmänna medvetenheten om att ultraviolett strålning är starkt associerad med utvecklingen av hudcancer är för många frågan »solbränd eller inte?« snarare en fråga om vad modebranschen har att säga. Och kommer vi svenskar

någonsin att avstå från vår årliga solsemester i utlandet, trots att vi är upplysta om att det är just den oregelbundna exponeringen av sol som är den allra farligaste? Vi får nog snarare sätta vår tillit till att cancerforskningen och arbetet

med reda ut frågorna kring malignt melanom ger snar utdelning, och att diagnos- och behandlingsmetoderna fortsätter att effektiviseras i den takt de gjort under framför allt den senare delen av 1900-talet.

Noonan FP, Recio JA, Takyama H, Duray P, Anver MR, Rush WL, De Fabo EC, Merlino G. Neonatal sunburn and melanoma in mice. *Nature* 2001;413:271-2.

Barn till döva föräldrar »jollrar« annorlunda

II Vi vet alla hur det låter när små barn jollrar. Varje förälder minns förmodligen första gången de kunde urskilja ett riktigt ord bland detta joller, och sannolikt också vilket detta ord var. Men är alla läten upp till det ögonblicket helt meningslösa och utan språkvetenskaplig förankring? Vad har dessa till synes obegripliga läten för biologisk innebörd? Den frågan har debatterats länge, och man är än idag inte överens om vad joller egentligen är, och hur det påverkat språket som sådant under evolutionens gång.

En teori är att joller är en rent icke-lingvistisk motoraktivitet som är resultatet av att munnen och käkarna öppnas och stängs. Ett annat förslag är att joller faktiskt är ett lingvistiskt fenomen som reflekterar barns sensibilitet och förmåga att ta intryck av de specifika rytmiska mönster i språket som binder ihop stavelserna och deras kapacitet att använda dessa intryck till att själva forma egna jollrande ord och meningar. Det kommer förmodligen att ta lång tid innan vi har en fullständigt klar bild över den biologiska bakgrunden till barns joller, och sannolikt är det så att en viss teori inte nödvändigtvis helt utesluter en annan.

Barnets fäktande mäts

I en nordamerikansk studie som publicerades i *Nature* i september i år [2] har man studerat en speciell typ av joller, så kallat tyst joller, eller »stumjoller«. Detta är det fäktande med händerna som barn som växer upp med döva föräldrar uppvisar och som tros vara ett slags teckenspråkets svar på vanligt joller. Författarna har här använt sig av ett så kallat optoelektroniskt positionsspårningssystem för att mäta barns fäktande med händer och armar. Systemet, Optotrak, mäter handrörelser i tre dimensioner med otrolig precision, genom sensorer som detekterar de ljusstrålar som de dioder man fäst vid barnens händer sänder ut.

Sammanlagt sex barn i jolleråldern ingick i studien, fördelade på två grupper. De var alla hörande barn som ansågs vara jämbördiga i samtliga utvecklings-

aspekter. Den enda skillnaden mellan de två grupperna var att barnen i den ena hade växt upp med hörande föräldrar, och därigenom utsatts för systematisk talexponering ända sedan födseln, medan de tre barnen i den andra gruppen växt upp med döva föräldrar som kommunicerade med hjälp av teckenspråk. Försöken gick ut på att barnens handaktivitet mättes med Optotrak-systemet i 60 minuter långa sessioner, där man hela tiden presenterade olika objekt för de lekande barnen.

Resultaten visar att barnen i de två grupperna skilde sig åt i flera avseenden. De barn som växt upp med döva föräldrar hade två olika typer av handrörelser, en där aktiviteten var lågfrekvent och en där den var högfrekvent. De lågfrekventa rörelserna var de man menade motsvarade det så kallade »stumjollret«, eftersom denna typ av rörelser inte kunde observeras hos de barn som växt upp med talande föräldrar, samtidigt som den högfrekventa rörelsetypen observerades hos båda grupperna barn. Merparten av den lågfrekventa aktiviteten var också begränsad till ett snävt område i luftrummet, precis framför kroppen, medan de högfrekventa rörelserna hos samtliga barn var mer yviga. Jollerrörelserna visade sig också ha en frekvens som motsvarar den med vilken vuxna



Grundvetenskap och kommentarer av Ulrika Kahl

döva normalt förmedlar sig med varandra.

Rytmen viktig i ett språk

Rent medicinskt kanske den här studien inte är så revolutionerande, men det är intressant att se hur perceptiva barn är och hur viktig rytmen i ett språk är. Alla de som försökt lära sig ett annat språk än det egna modersmålet vet hur svårt det kan vara att uttala vissa stavelser och hur rytmen i det egna språket lätt skiner igenom, trots att det nya språket har helt andra ord och annan meningsbyggnad.

Studien med de stumjollrande barnen visar att även teckenspråk har en viss rytm och att denna uppenbarligen är mycket viktig för kommunikationen med omgivningen. Huruvida den ger någon ytterligare klarhet beträffande vad joller är, och vilken biologisk betydelse jollret har, vet vi inte. Snarare visar den väl på hur skickliga barn är på att ta efter och lära sig och hur viktig den första perioden i livet är för att lägga grunden till ens förmåga att kommunicera.

Petitto LA, Holowka S, Sergio LE, Ostry D. Language rhythms in baby hand movements. *Nature* 2001; 413:35-6.



Läkartidningens grundvetenskapliga skribent heter Ulrika Kahl och är verksam som forskare på Scripps Institute, Kalifornien. Redaktionen vill gärna ha läsarnas synpunkter på urvalet av refererade artiklar och förslag på ämnesområden

som man vill ha belysta. Förslagen kan skickas direkt till Ulrika Kahl under e-postadressen ukahl@scripps.edu