

Elegant behandlingsstrategi för mastocytos

■ Mastcellen utvecklas från en hematopoetisk stamcell och mastocytos tillhör de myeloproliferativa sjukdomarna. I min översiktsartikel i Läkartidningen »Mastocytos – två sjukdomar med olika patofysiologi« [Roupe G. Läkartidningen 2002;99:2400-4] avslutar jag terapiavsnittet med tyrosinkinasinhibitorer. Dessa »blockerar intracellulära signalvägar, som styr cellproliferation och apoptos. Studier av dessa läkemedels effekter pågår, och läkemedlen kan i framtiden utgöra grunden för en elegant behandlingsstrategi för mastocytos«.

De första entusiastiska rapporterna av behandling av mastocytos med imatinib (Glivec, Novartis) kommer från Mayokliniken i USA [1].

Ett genombrott i forskningen kring mastocytos var upptäckten av onkogenen KIT som styr mastcelreceptorerna intracellulära tyrosinkinas och därmed mastcellproliferationen. Även genen för receptorn för »platelet derived growth factor« (PDGF) styr mastcellens delning

via sitt tyrosinkinas. Mutation i någon av generna gör att receptorena spontant aktiveras utan att den extracellulära delen av receptorn behöver stimuleras av stamcells faktor eller PDGF. Aktiveringen leder till mastcellproliferation. Imatinib hämmar fosforyleringen av tyrosinkinas i receptorn med minskad signaltransduktion och minskad celledelning som följd. PDGF-receptorerna tyrosinkinas är mera känsligt för imatinib än den av onkogenen KIT kodade receptorn.

Spontan aktivering av PDGF-receptorerna tyrosinkinas har nyligen även identifierats vid hypereosinofilt syndrom. Behandling med imatinib reducerar effektivt mängden cirkulerande eosinofiler. Patienter med mastocytos har eosinofili i blod i en tredjedel av fallen och dessa svarar bäst på imatinibbehandling [2]. Systemisk mastocytos associerad med hypereosinofilt syndrom finns beskrivet [3].

Mastcellen och eosinofilen utgår troligen från samma stamcellsklon med ett

imatinib-känsligt tyrosinkinas i receptorn. För patienter med systemisk mastocytos med eosinofili i blod och med svåra symtom från hud, benmärg, skelett, lever och gastrointestinal kanal kan därför imatinibbehandling övervägas [1].

Gösta Roupe

gosta.roupe@derm.gu.se

1. Tefferi A, Pardanani A. *Clinical, genetic and therapeutic insights into systemic mast cell disease.*

Curr Opin Hematol 2004;11(1):58-64.

2. Pardanani A, et al. *CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFRα fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy.*

Blood 2003;102(9):3093-6.

3. McElroy EA, et al. *Systemic mast cell disease associated with the hypereosinophilic syndrome.*

Mayo Clin Proc 1998;73(1):47-50.

Captopril i låg dos skyddar mot prostatacancer

■ »Angiotensin-I-converting enzyme« (ACE) är ett zink-metalloproteas som förekommer i vävnader och kroppsvätskor. ACE-aktiviteten i seminalplasma är mer än femtio gånger större än motsvarande aktivitet i serum. Den allra största delen av ACE-aktiviteten i seminalplasma är membranbunden till prostasomer som är små (medeldiameter 150 nm) membranomgärdade organellära strukturer i semen med ett exklusivt prostataursprung. Deras membranarkitektur är mycket komplex, och prostasomer innehåller åtminstone 139 olika

proteintiteter, varibland ca 1/3 är olika enzymer. Med denna brokiga sammansättning besitter prostasomerna flera nyttiga egenskaper till gagn för den normala reproduktionen.

ACE katalyserar klyvningen av en decapeptid (angiotensin I) till en oktapeptid (angiotensin II), vars koncentration i seminalplasma är flera gånger högre än i serum. Captopril består av en alifatisk struktur med en fri thiolgrupp som kan kelatbinda zinkatomen i ACE, som härigenom hämmas. Tillgängligheten för captopril i prostatakörteln har visat sig vara hög, och hämningseffekten på ACE utövas av redan nanomolära koncentrationer. Angiotensin II är en bioaktiv peptid, som – förutom sin vasokonstriktionseffekt – stimulerar kärlnybildning som är en grundförutsättning för tumörtillväxt. Dessutom kan denna oktapeptid fungera som en tillväxtfaktor som gynnar cellreplikation i vävnadskultur, och slutligen är den direkt involverad i uppregleringen av de genuttryck som kontrollerar celltillväxt.

Vi använde oss av data, som erhöles ur The General Practice Research Database (GPRD) i Storbritannien och drygt tusentalet män i åldersintervallet 50–79 år med diagnosen prostatacancer identifierades. Generellt sett förelåg ingen influens på risken för utveckling av prostatacancer vid intag av antihypertensiva läkemedel.

Emellertid, om fokus sattes på captoprilmedicinering, framkom att sådan behandling resulterade i en ca 30-procentig riskreduktion för prostatacancer. Till yttermera visso visade det sig att en subgruppering avseende dygnsdos gav vid handen att en lägre dygnsdos captopril (6–50 mg) åstadkom en ca 50-procentig riskminskning för prostatacancer, medan riskminskningen var blygsam vid ett högre dygnsintag (>50 mg). En subgruppering på basis av captoprilmedicineringsindikation avslöjade att de patienter som fick captopril på grund av hjärtsvikt hade en riskreduktion på upp till 70 procent, medan hypertensionsindikationen knappast alls medförde någon minskad risk. I detta sammanhang bör noteras att hjärtsvikten i sig inte innebar någon påverkan på risken för utveckling av prostatacancer.

Våra resultat tyder på att ett dagligt intag av en låg dos av captopril till åtminstone normotensiva individer kan innebära en minskad risk för utveckling av prostatacancer.

Gunnar Ronquist

gunnar.ronquist@akademiska.se

Ronquist G, et al. *Association between captopril, other antihypertensive drugs and risk of prostate cancer.*

The Prostate 2004;58:50-6.

Referat till Nya rön skall innehålla

- Kort titel som speglar huvudbudskapet
 - Bakgrund till varför studien gjordes
- Något om materialets sammansättning
- Huvudresultat och författarnas konklusion
 - Tillämpning på svenska förhållanden
 - Fullständig referens för artikeln
- Din adress, fax och e-postadress samt telefonnummer
- Tillstånd att publicera referatet på vår hemsida, VIKTIGT!
- Referat får innehålla högst 250 ord

Skicka referatet med e-post som ett vidhängande Word-dokument till nya.ron@lakartidningen.se