

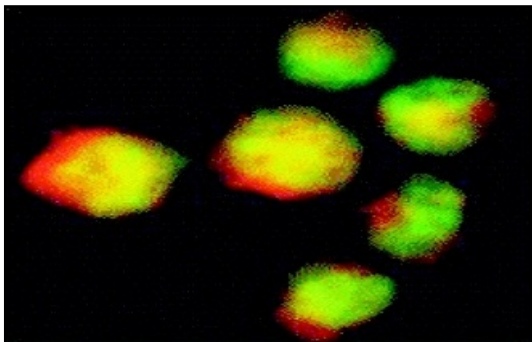
Lysosomer mål för behandling av p53-muterade cancerceller. Ny metod mäter cellgifters effekt

■ Ett av de största problemen vid behandling av cancer är att tumörceller kan bli resistent mot behandling. Syftet med nedan refererade avhandlingsarbete var att hitta nya anticanceragens med specifik förmåga att inducera p53-oberoende apoptos samt att karaktärisera sådana substansers verkningsmekanismer. Ett ytterligare syfte är utveckling av en ny metod för påvisande av behandlingseffekter hos cancerpatienter.

Genom screening av ett stort bibliotek med 879 anticanceragens – som hämtats från USAs nationella institut för cancerforskning (NCI) – identifierades 175 substanser som inducerar apoptos hos koloncancerceller oberoende av protein p53.

Genen som tillverkar p53 är muterad i mer än hälften av alla cancerformer och kan beskrivas som en cellens sista nödbroms.

Frånvaro av p53 i cancerceller är välkänt korrelerad med multidrogresistens. Detta samband föreligger vid många olika typer av tumörer.



Lysosomal membranskada utgör en potentiell följdverkan av p53-oberoende anticanceragens. Akridinorange färgade intakta lysosomer (ovan).

Avhandlingsarbetet har påvisat en unik egenskap i den identifierade gruppen av apoptosinducerande substanser. Substanserna har visats skada de membran som omger lysosomer (lysosomer är små funktionsenheter i cellerna som innehåller nedbrytande enzymer).

Membranskadan resulterar i sin tur i att enzymerna katepsin B och D släpps ut i cytoplasman. Det är känt att dessa två enzymer har avgörande betydelse när en apoptotisk process sätts igång.

Avhandlingen visar även att skadan på lysosommembran uppstår i kombination med aktiv påverkan från reaktiva syreradikaler och förekomst av en pro-apoptotisk medlem av Bcl-2 familjen; proteinet Bax. Man vet att katepsiner involveras i ett tidigt skede av human

tumörutveckling, t ex i processer som stimulerar celledelning. De kan påverka metastasutveckling, medverka vid nybildning av blodkärl och även medverka i processer som leder till celldöd.

Endast en låg nivå av reaktiva syreradikaler medverkar vid cellsignalernas reglering och vid normal celltillväxt. På motsatt grund visar avhandlingen att en hög nivå av reaktiva syreradikaler är tydligt associerad med bland annat tumörtillväxt/-utveckling och induktion av apoptos och nekros.

Katepsiner och reaktiva syreradikaler spelar två olika roller, dels startar de celldöd, dels förmedlar de tumörinvasionen. En tänkbar ny behandlingsstrategi för att övervinna cytostatikamotståndet kan vara att öka nivån av »oxidativ stress« i cancerceller och på så vis förstärka en lysosomalt betingad celldöd.

En andra del i avhandlingsarbetet tar upp utveckling av nya metoder för att påvisa apoptos och nekros, in vitro såväl som in vivo. Avhandlingen beskriver en ny metod för att mäta cytokeratin-18, som släpps ut från döende cancerceller.

Genom att – i serum från cancerpatienter – mäta fragment av cytokeratin-18 går det att upptäcka om cellgiftsbehandling ger effekt på cancerceller redan innan tumörens storlek har påverkats. Det är möjligt att – efter några dagars behandling med cellgifter – skilja ut tumörer som är känsliga för behandlingen. Det har givetvis klinisk betydelse att så tidigt som möjligt kunna se och utvärdera om anticanceragens har förväntade effekter hos enskilda cancerpatienter.

Sammanfattningsvis gäller att kombinationen av en hög frekvens av p53-mutationer i humana cancerceller och skada på lysosommembran utgör en gemensamt påverkande mekanism på p53-oberoende anticanceragens. Här finns en intressant plattform för fortsatt utveckling av nya läkemedel mot cancer och därmed förbättrade behandlingsmöjligheter vid tumörsjukdomar.

Hamdiye Erdal

Hamdiye.Erdal@cck.ki.se

Avhandling: Hamdiye Erdal. Characterization of the mechanisms of action of anticancer agents in vitro and monitoring their effects in vivo. Stockholm: Karolinska institutet; 2005.

Medicinskt misstag kan bli dråp i domstol

■ År 2003 blev en engelsk onkolog dömd till åtta månaders fängelse för dråp. Den tredje dagen av sin praktiktjänstgöring gav han fel vinctristinblandning intratekalt. Misstaget ledde till att patienten, en 18-årig leukemisk pojke dog.

En detaljanalys av händelseförloppet i tidskriften *Quality and Safety in Health Care* (2004;13:28-



Josef Milerad

medicinsk chefredaktör

33) visade inte helt oväntat att felmedicineringen hade föregåtts av en rad avsteg från gängse rutiner. Den dömda onkologen hade helt ovetande hamnat i en situation där flera säkerhetsföreskrifter på apoteket och vårdavdelningen hade åsidosatts.

Vad skribenten **James Reason** vill lyfta fram är att en enskild persons felbedömning oftast har begränsade konsekvenser. Det är först när ett antal misstag begås i följd som allvarliga incidenter, inklusive förlust av människoliv, kan inträffa.

Högriskaktiviteter som sjukvård eller flyg och sjöfart har egna tillsynsmyndigheter som kan både granska och utdöma påföljder. Tillsynsenheternas bedömningar blir ofta kritiserade. Det engelska exemplet samt två svenska fall där en psykiater och en sjuksköterska dömts som vållande till annans död visar dock att en prövning i allmän domstol kan vara än mer diskutabel. Rättsprocessen tenderar att ge den person som varit sista länken i misstagskedjan huvudansvaret.

Hur rättsväsendet arbetar framgår av en TV-intervju med Ulla Nilsson, domare i Malmö. Domstolarnas uppgift är inte att vara haverikommission eller att söka efter en objektiv »sanning«. Domstolen skall värdera det som kommer fram under en rättegång mot bakgrund av gällande lagstiftning. En dom kan vara juridiskt korrekt även om den inte alls tar hänsyn till viktiga omständigheter.

josef.milerad@lakartidningen.se