

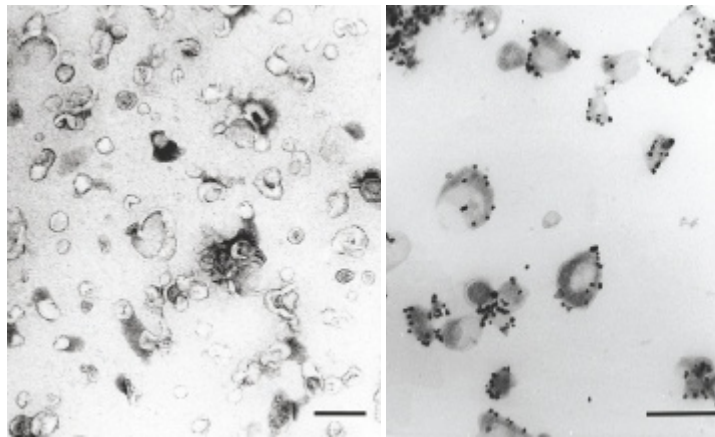
# Exosomer har samma nyckelroll i foster- och cancerutvecklingen

**avhandling.** Även om det kan verka paradoxalt utmanar graviditet och cancer immunsystemet på liknande sätt. Dessa två så diametralt olika tillstånd representerar två mycket speciella situationer: graviditet innebär utveckling och tillväxt av ett foster, en egen individ olik modern, tillfälligt »transplanterad« i hennes kropp, medan cancer innebär att kroppsegna celler som förändrats genom malignifiering växer och sprids genom att »transplantera« dotter-svulster i olika organ. Fostret och cancer har ett gemensamt mål, att överleva och parasitera i en annan kropp, och de har utvecklat liknande strategier för att undvika angrepp från världens immunsystem. Placantan och dess trofoblastceller är livsviktiga för graviditeten och delar många egenskaper med många olika cancerceller, såsom okontrollerad celledelning, tillväxt och invasion.

För att förstå på vilket sätt tumörer och placenta lyckas undvika en immunologisk attack har vi valt att studera NKG2D-receptor-ligandsystemet. Det är ett viktigt immunologiskt verktyg med vilket alla förändrade, infekterade eller på olika sätt biologiskt stressade celler, inklusive cancerförändrade celler, avlägsnas från kroppen med hjälp av mördarceller (cytotoxiska T- och NK-celler). Dessa uttrycker NKG2D-receptorn på sin yta, som binder till sina ligander, MIC och ULBP1-6, uttryckta på förändrade kroppsceller. När en bindning har skett överförs en aktiverings-signal till mördarcellen, som dödar t ex cancercellen, märkt med MIC- och/eller ULBP-molekyler på sin yta.

Vi har ställt oss frågorna: Hur fungerar NKG2D-receptor-ligandsystemet vid graviditet och cancer? Hur undviker fostret att attackeras av mammans immunförsvar? Varför lyckas inte NKG2D-receptor-ligandsystemet eliminera de förändrade tumörcellerna hos cancerpatienter? Vi upptäckte att placentans syncytiotrofoblaster utsöndrar liganderna till NKG2D-receptorn, MICA/B och ULBP1-5, bundna till ytan av mycket små (nanometerstora) membranom-givna blåsor, som kallas exosomer.

Exosomerna är 30-100 nm stora, uttrycker många olika proteiner både på



Till vänster: Exosomer utsöndrade av placenta med typisk storlek och skålform. Skalängivare = 100 nm. Till höger: Negativ kontrast och immunfärgning av NKG2D-ligander uttryckta på exosomers yta och utsöndrade av placenta.

ytan och inuti och kan produceras och utsöndras i blodet av många olika celler. Exosomerna används för att kommunicera och kan betraktas som cellernas »brev« till varandra. Vi upptäckte att moderkakans syncytiotrofoblastceller producerar exosomer som bär NKG2D-liganderna MIC och ULBP på sin yta. Dessa exosomer binder med sina MIC- och ULBP-molekyler till NKG2D-receptorn, trycker ner den från cellytan och förstör på så sätt mördarcellens avdödande förmåga. De NKG2D-ligandbärande exosomerna som placenta producerar och utsöndrar används för att undvika attack från moderns immunsystem. På så sätt skyddas fostrets överlevnad och utveckling. Liknande mekanism använder cancerceller för att etablera och sprida sig i världens kropp.

I en annan studie undersökte vi NKG2D-ligandbärande tumörexosomer från leukemi- och lymfomceller. En viktig upptäckt var att när cancercellerna utsattes för cellulär stress ökade de sin exosomutsöndring och därmed sin reglering av mördarcellernas avdödande förmåga.

Våra resultat antyder att cancerbehandling som verkar genom stressinducerande mekanismer, såsom kemoterapi och/eller termoterapi och strypling av syretillförseln till cancerceller, kan ha tidigare okända bieffekter som trycker ner patienternas immunförsvar via ökad produktion av tumörexosomer – en viktig aspekt som bör övervägas när man skräddarsyr optimal anticancerbehandling.

Sammanfattningsvis använder pla-

centa och cancerceller liknande strategi för fostrets överlevnad och för cancers etablering, tillväxt och spridning, baserad på utsöndring av NKG2D-ligandbärande immunsuppressiva exosomer. Våra fynd ökar förståelsen av NKG2D-receptor-ligandsystemets och exosomernas funktion och kan bidra till utvecklingen av nya strategier i behandlingen av infertilitet och cancer.

Malin Hedlund

med dr, Klinisk immunologi, Umeå universitet

Hedlund M. Exosomes and the NKG2D receptor-ligand system in pregnancy and cancer: using stress for survival. Umeå: Umeå universitet; 2010.

## DHA bromsar inte alzheimer

Omega-3-fettsyrorna DHA (dokosaheksaensyra) bromsar inte utvecklingen av Alzheimers sjukdom. Det visar en uppmärksam studie som presenteras i JAMA.

Studien har bedrivits vid 51 amerikanska centra och omfattar 402 patienter som vid studiens början hade alzheimer i lindrig eller måttligt svår fas (mild, moderate), definierad som en poäng mellan 14 och 26 på testet Mini-mental state examination. En grupp behandlades under 18 månader med DHA i dosen 2 g per dag, medan resterande deltagare gavs placebo. Individernas symtom bedömdes innan tillskotten gavs och efter 18 månader genom skatt-