

Ny typ av tumörantigen kommer från cellkärnans histoner

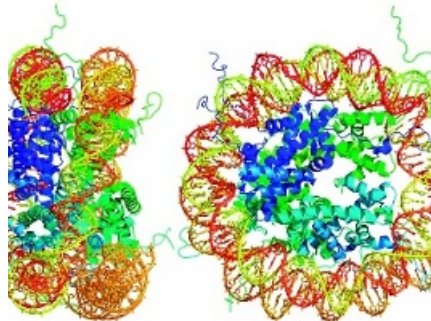
Nästan all cancer beror på en mutation eller virusinfektion, vilket får till följd att en gen modifieras eller tillkommer. Redan på 1970-talet upptäcktes att tumörspecifika antigener presenteras på tumörcellernas yta. I dag vet vi att sådana tumörantigener kan vara unika och ha sitt ursprung i muterade proteiner i tumörceller eller vara identiska med friska cellers antigener. Ett tumörantigen kan t ex bestå av ett protein som normalt bara finns innanför blod-hjärnbarriären eller uttrycks mycket mer än det gör på normala celler. Detta gör att tumörcellerna kan kännas igen av immunförsvarets celler.

Antikroppar mot tumörantigener ingår i dagens immunterapi mot cancer, men förhoppningsvis kommer morgondagens behandling att innefatta ett tumörvaccin, som stimulerar immunförsvaret att självt bygga upp specifika antikroppar eller T-celler mot tumörer. Men hittills har ett tillräckligt starkt immunsvaret inte kunnat påvisas.

Savage och medarbetare vid Ludwig Institute i New York har gjort en viktig upptäckt av en ny typ av tumörantigen från ett protein som finns i nästan alla celler men normalt är gömt för immunförsvaret. Forskarna har funnit en klon av T-celler, specifik för prostatatumör, som känner igen histonproteinet H4. Histoner är viktiga beståndsdelar i cellkärnans kromatin. Klonen visade reaktivitet när den stimulerades med cellextrakt från såväl tumörceller som friska celler, men bara i närvaro av antigenpresterande celler (dendritiska celler).

In vivo däremot var T-cellsklonen reaktiv bara i möss med prostatatumör och inte i kontrollgruppen. Antagligen presenteras cellkärnans histoner normalt inte på cellytan eller så har histonernas uppbyggnad ändrats i mössen med tumörer, och T-cellsklonen känner därför inte igen H4-antigenet i friska celler.

Forskarna antar att speciella förhållanden i tumören, som nekros, vävnadsförändringar, DNA-skador eller rubbningar i kromatinuppbyggnaden, skulle kunna ändra bearbetningen och presentationen av antigener i cancercellerna. Klonen hade dock dålig cytotoxisk aktivitet och uttryckte inte viktiga effektormolekyler, som t ex perforin. Orsaken till det-



En klon av T-celler som känner igen histonproteinet H4 har upptäckts. Fyndet kan vara ett led på vägen mot ett tumörvaccin. Bilden: Datormodell av nukleosomstruktur med kromatin och histoner (blått och grönt).

Foto: Laguna Design/SPL/IBL

ta är okänd. H4-reaktiva T-celler visade sig dock ha en viss effekt på tumörtillväxten i möss.

Författarna tror att fler studier runt det H4-reaktiva immunsvaret kommer att öka förståelsen för T-cellernas roll i tumörtillväxt och för möjligheten att utveckla ett fungerande tumörvaccin. Tumörspecifika antigener är ofta identiska med friska cellers antigener och ger självreaktivitet. Den H4-specifika T-cellsklonen är dock inte reaktiv i friska möss, trots att det rör sig om ett protein som finns i de egna friska cellerna. Det skulle kunna betyda att svaret är mer specifikt.

Framtida studier får visa om andra typer av cancer framkallar ett T-cellssvar mot histoner oberoende av vilken mutation eller vilket virusgenom som cellen har erhållit. Dessutom måste forskarna fortfarande utröna varför det tumörspecifika T-cellssvaret hos klonen är svagt, vilket är ett stort problem med tumörvacciner sedan tidigare. Med mer kunskap om tumörspecifika T-cellssvar och hur histoner presenteras som antigener i tumörer kan det skapas ett vaccin som ger T-celler som är mer reaktiva än de som hittills beskrivits, men trots detta inte självreaktiva.

Christian Trumstedt
med lic, med kand,
Karolinska institutet,
Stockholm

Savage PA, et al. Recognition of a ubiquitous self antigen by prostate cancer-infiltrating CD8+ T lymphocytes. *Science*. 2008;319(5860):215-20.

Viktigt fråga om kokainmissbruk vid bröstsmärta

Om yngre individer söker för bröstsmärta är det viktigt att fråga om eventuellt kokainmissbruk, särskilt om individerna saknar kardiovaskulära riskfaktorer. Den uppmaningen kommer från American Heart Association (AHA) i en sammanställning presenterad i *Circulation*. Författarna lyfter fram fenomenet bröstsmärta bland kokainmissbrukare och vad som är viktigt att läkare och annan vårdpersonal känner till avseende detta. De betonar att patienterna givetvis bör utredas enligt normal handlägningsplan avseende kardiell frågeställning men även att det är viktigt att frågan om eventuellt kokainmissbruk tas upp.

Om patienten tagit kokain bör han eller hon övervakas i nio till tolv timmar, rekommenderar AHA. Bröstsmärta i samband med kokainintag är relativt vanligt och beror sällan på hjärtinfarkt. Normalt brukar bröstsmärtan debutera inom tre timmar efter det att individen tagit drogen, men symtomdebuten kan dröja upp till 18 timmar efter drogintaget, skriver författarna.

När det gäller bröstsmärta hos kokainmissbrukare är det mycket viktigt att känna till att kokainister löper ökad risk att drabbas av aortadissektion. AHA rekommenderar vidare att om en patient med känt kokainmissbruk ska ges ett stent bör ett som inte avger läkemedel (bare metal stent) användas, inte ett som avger läkemedel (drug-eluting stent).

Författarna hänvisar till studier som visat att antalet sökande på amerikanska akutmottagningar på grund av symtom orsakade av kokainmissbruk ökat med närmare 50 procent under perioden 1999-2002. Givet det faktum att drogen blivit allt vanligare, även i Sverige, är det viktigt för läkare och annan vårdpersonal att vara väl förtrogna med dess effekter.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Circulation. doi: 10.1161/
CIRCULATIONAHA.107.188950



Kokain är en allt vanligare drog. Att vårdpersonal känner till drogens effekter är viktigt.

Foto: SPL/IBL

Inget stöd för att skilja mellan naturliga och industriellt framställda transfettsyror

Under senare år har diskussionen varit livlig om transfettsyrornas bidrag till ohälsa och om det föreligger några hälsomässiga skillnader mellan transfettsyror som är bildade i samband med idisslarnas ämnesomsättning eller sådana som är bildade vid industriell härdning av fetter. Två expertrapporter har framhållit att det inte går att göra någon säker skillnad mellan dessa två grupper av transfettsyror (http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific_Opinion/opinion_nda_09_ej81_tfa_summary_en1.pdf); (http://www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn_trans_fatty_acids_report.pdf). Hittills har diskussionerna endast kunnat föras mot ett ofullständigt vetenskapligt underlag i och med att kontrollerade humanstudier saknats.

Nyligen har emellertid resultaten från två kontrollerade interventionsstudier publicerats [1, 2]. I båda fallen rörde det sig om tre eller fyra veckors studier med ett 40-tal friska försökspersoner. Man har analyserat totalkolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider m fl. I den ena studien [1] gavs ca 5 energiprocent transfettsyror från vardera källan. I den andra studien [2] gavs två nivåer, dels 3,7 (båda källorna), dels 1,5 energiprocent (enbart idisslartransfetsyror). Som jämförelse kan nämnas att det genomsnittliga intaget i Sverige i dag totalt är ca 0,5–0,6 energiprocent, varav tre fjärdedelar från idisslare. Intagen i studierna var alltså många gånger högre än dagens intag i Sverige.

I den ena studien [1] fann man att total- och LDL-kolesterol samt triglyceri-



Foto: Staffan Jönsson/IBL

Minskning av transfettsyror och gärna magra alternativ av t ex mjölk- och köttprodukter är de svenska kostrekommendationerna. Bilden: Fjällko vid fäbod i Furudal.

der var högre hos kvinnor som fått transfettsyror från idisslare, medan HDL-nivåerna var lägre än hos kvinnor som fått industriella transfettsyror. Förändringarna var dock små. Intressant nog var kolesterolnivåerna lägre efter interventionen än före. Hos män sågs inga signifikanta skillnader. Den andra studien omfattade enbart män. För båda typerna av transfettsyror sågs vid de höga intagsnivåerna en liten men signifikant ökad halt av total- och LDL-kolesterol, medan andra lipidfraktioner var oförändrade. Inga signifikanta effekter på lipidnivåerna sågs vid de medelhöga intagen av transfettsyror från idisslare.

I en ledartikl kommenterar Walter Willett och Dariush Mozaffarian från Harvard de båda studierna [3]. Deras slutsats av dessa studier, som de betecknar som »carefully conducted controlled feeding studies in healthy volunteers» är: »Although the possibility remains that subtle differences are present be-

tween the metabolic effects of industrial and ruminant TFA at the rather small amounts actually consumed, at present there is no compelling evidence to exclude natural TFA from the total TFA on food labels.«

I ett svenskt perspektiv skulle detta således innebära att vi även i fortsättningen bör inrikta våra kostrekommendationer och åtgärder på att minska intaget av transfettsyror, oberoende av källan. En begränsning av intaget av industriellt framställda transfettsyror åstadkoms genom att ersätta delvis härdade fetter i livsmedel med andra fettkällor, vilket också till stor del skett. Genom att välja magra alternativ av mjölkprodukter och välja magert nöt- och lammkött, kan intaget av transfettsyror, och även mättade fettsyror, från idisslare begränsas.

Wulf Becker

professor, chefsnutritionist

Åke Bruce

professor

Annica Sohlström

docent, chef för nutritionsavdelningen, Livsmedelsverket, Uppsala

1. Chardigny JM, et al. Do trans fatty acids from industrially produced sources and from natural sources have the same effect on cardiovascular disease risk factors in healthy subjects? Results of the trans Fatty Acids Collaboration (TRANSFACT) study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:558-66.
2. Motard-Bélanger A, et al. Study of the effect of trans fatty acids from ruminants on blood lipids and other risk factors for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:593-9.
3. Willett W, et al. Ruminant or industrial sources of trans fatty acids: public health issue or food label skirmish? *Am J Clin Nutr.* 2008;87:515-6.

Ökad dödlighet i vuxen ålder för lungsjuka barn

Individer som drabbats av lungsjukdom, såsom astma, pneumoni och bronkit, som barn löper ökad risk att drabbas av lungsjukdomar i vuxen ålder och att dö i förtid. Det visar en studie presenterad i tidskriften Thorax.

Författarna har följt drygt 9 500 män, som samtliga studerade vid universitetet i Glasgow under åren 1948–1968. Studiedeltagarna genomgick läkarkontroller när de studerade och fick då uppges om de drabbats av lungsjukdomar som barn. En uppföljning av studiedeltagarna gjordes under perioden 1998–2002. Då beräknades att 8 410 av de drygt 9 500 männen var i livet. Av dessa fick fors-

karna tillgång till hälsoinformation från närmare hälften, 4 044 män, som kom för en uppföljning. Därtill fanns uppgifter om dödsorsak hos ett antal av männen som avlidit.

Det visade sig att män som hade antingen bronkit, astma eller lunginflammation som barn löpte 57 procent större risk att avlida i en respiratorisk sjukdom. Individer som drabbats av bronkit, astma eller lunginflammation var överrepresenterade när det gäller dödlighet i KOL, med fördubblad risk att dö i sjukdomen jämfört med individer som inte varit lungsjuka som barn. Män som haft bronkit som barn löpte 38 procent större

risk att avlida i kardiovaskulär sjukdom. Några mer oväntade resultat var att individer som haft pneumoni som barn löpte ökad risk att dö i prostatacancer. Det sistnämnda sambandet kan dock vara en slump, skriver forskarna, som lyfter fram att det totala antalet individer bland kohorten som avled till följd av prostatacancer var så lågt att det inte går att dra några säkra slutsatser av sambandet.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Thorax. doi:10.1136/thx.2007.086744