

Kolesterolsynteshämmare – framtida kandidat för immunterapi mot cancer

autoreferat. Cancertumörer har flera strategier för att undkomma kroppens immunförsvar och skapa en fördelaktig miljö för okontrollerad tillväxt. I en studie har vi genom flera olika in vivo- och in vitro-försök visat hur tumörceller producerar kolesterolmetaboliter, som hämmar kroppens immunförsvar.

Vi har visat att många tumörtyper producerar oxisteroler (kolesterolmetaboliter) som aktiverar oxisterolreceptorn α (LXR α) i dendritiska celler. LXR α är en transkriptionsfaktor som reglerar uttryck av målgener, vilket i sin tur leder till lägre nivåer av kemokinreceptorn CCR7. CCR7 är viktig för att de dendritiska cellerna ska kunna migrera till lymfkörtlarna, där de aktiverar det övriga immunförsvaret. Låga nivåer av CCR7 får dramatiska konsekvenser eftersom detta leder till att immunförsvaret försvagas.

Vidare har vi visat att möss som överuttrycker sulfuryltransferaset SULT-2B1b, ett enzym som inaktiverar oxisteroler och därmed LXR α -receptorn, får reducerad tillväxt av implanterade tu-

mörer. I dessa möss har dendritcellernas CCR7-nivå återställts, och därmed sker en ökad migration av dendritiska celler till lymfkörtlarna. En blockering av kolesterolsyntesen och därmed bildningen av oxisteroler gav reducerad tillväxt av tumörer. När immunceller från möss med LXR α -genen borttagen (knockoutmöss) transplanterades till möss som hade de egna immuncellerna inaktiverade reducerades tillväxten av tumörer jämfört med förhållandet hos möss som tillfördes immunceller med intakt LXR α -gen.

Våra experiment visar tydligt att LXR α spelar en viktig roll för kontrollen av tumörutveckling genom att denna receptor styr uttrycket av CCR7 i immunceller. Denna upptäckt antyder att ämnen som hämmar produktionen av oxisteroler eller på annat sätt inaktiverar LXR α kan vara kandidater för immunterapi mot cancer. Vår studie öppnar således för nya möjligheter att förbättra eller utveckla behandlingar mot tumörsjukdomar.

Det blir nu än viktigare att i detalj undersöka kolesterolets och LXR α :s roll

inom cancerbiologin. Framtida studier måste identifiera vilka specifika kolesterolmetaboliter som tumörerna producerar och kartlägga vilka av dessa som i sin tur aktiverar LXR α .

Det finns ytterligare en LXR-gen, LXR β , som för övrigt upptäcktes i vårt laboratorium, och det blir nu mycket intressant att undersöka hur tillväxten av tumörer i möss kontrolleras när LXR β -genen är borttagen i dendritiska celler (och även i möss där båda generna saknas, sk LXR α -LXR β -dubbelknockoutmöss). Om dessa försök tydligt visar att även LXR β påverkar tillväxten av tumörer så styrker detta möjligheten att pröva kolesterolsynteshämmare vid tumörbehandling.

Knut R Steffensen
fil dr

Jan-Åke Gustafsson
med dr, fil dr;

båda institutionen för
biovetenskaper och näringslära,
Karolinska institutet, Stockholm

Villablanca EJ, et al. Nat Med. 2010;16(1):98-105.

Kopplingen mellan migrän och ljusstimulering kartlagd

Att starkt ljus kan förvärra symtomen vid migrän är välkänt. Nu har en grupp forskare identifierat en anatomisk grund genom vilken ljus och smärta kan kopplas ihop. Rönen presenteras i tidskriften Nature Neuroscience.

Studien bygger på 20 blinda individer med migrän. Av dessa var sex helt blinda. De hade ingen aktivitet i nervus opticus och kunde inte uppfatta ljus eller mörker över huvudet. Övriga 14 kunde uppfatta ljus och mörker men inte bilder. Författarna har testat känsligheten för ljus vad gäller migränsymtom, och det visade sig att starkt ljus förvärrade huvudvärken hos de individer som kunde uppfatta ljus och mörker. Hos individerna som inte kunde uppfatta ljus och mörker påverkades däremot migränsymtomen inte av ljus.

Slutsatsen som forskarna dragit av detta är att en viss aktivitet i nervus opticus tycks vara nödvändig för fotofobi vid migrän. Utifrån den konklusionen har författarna därefter tagit analysen

ytterligare ett steg när man tittat på rätor och mödosamt kartlagt vilka grupper av celler i hjärnan som aktiveras vid ljusstimulering.

Genom försöken har man identifierat en grupp neuron i posteriora talamus som aktiveras vid ljusstimulering. Aktiveringen av dessa celler i talamus sker via ljuskänsliga celler i retina, sk retina ganglieceller (RGC). Neuronen i retina aktiveras av ljus och förmedlar, via nervus opticus, främst information om just ljus och mörker och inte information om bilder. Det aktuella området i posteriora talamus har sedan förbindelser med delar av primära somatosensoriska kortex som är centrala för uppfattningen av smärta.

Det innebär således att man har identifierat en anatomisk och fysiologisk basis för en koppling mellan ljusstimulering och smärta. En intressant observation i sammanhanget är att de identifierade neuronerna i talamus aktiverades omedelbart vid ljusstimulering. Där emot klingade inte aktiviteten av direkt



Foto: SPL/IBL

En grupp neuron i posteriora talamus aktiveras av ljus, och detta område har i sin tur förbindelse med smärtcentrum i kortex.

efter att ljusstimuleringen upphört, det tog i stället ett par minuter innan så skedde. Detta skulle kunna förklara varför många ljuskänsliga migränpatienter upplever förvärrade symtom omedelbart efter att de utsatts för starkt ljus, medan det tar en stund innan symtomen klingar av efter att ljuset släckts.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Nosedar R. Nat Neurosci. doi: 10.1038/nn.2475