

Cancer den perfekta strategien

Johana Fernández Martínez

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2009
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala Universitet

Krigsföring och strategi har sen urminnes tider fascinerat och väckt beundran bland människor i stor utsträckning att vissa till och med kallat den en konstform. Den har i många avseende format vår historia och många av historiens stora namn är så p.g.a. deras oerhört begåvade strategiska tänkande. Men trots all pompöst erkännande har krigsstrategi framförallt orsakat smärta och lidande.

För att nå framgång i ett krig måste man kunna arbeta undagömd från fienden och kunna oskadliggöra den. I våra kroppar pågår det ett ständigt krig mellan cancerceller och vårt immunförsvar. Om vi i framtiden ska kunna besegra denna motståndare fullt ut måste vi lära oss mer om den och dess krisstrategier.

Vad är cancer?

Cancrar (plural för cancer) härrör från en cell med avvikande arvs massa- så kallade mutationer- som medför två egenskaper: okontrollerbar tillväxt och förmåga att skada normal vävnad. Cancer är då inte en specifik sjukdom utan ca 100 sjukdomar som faller in på den beskrivningen. Cancrar kan delas in i olika typer beroende på deras mutationer och var i kroppen de utvecklas.

1957 lade Thomas och Burnet fram sin teori om immunologisk övervakning. I den påstår de att det finns en kontinuerlig framväxt av cancerceller i våra kroppar som snabbt förstörs av immunsystemet. Framförallt NK- celler (natural killer) och CTLs (cytotoxiska eller celldödande T-lymfocyter). Teorin är allmän accepterad och stöds av att man sett en ökning av tumörer hos personer med nedsatt immunförsvar.

Tyvärr så förekommer cancer även hos personer med fullt fungerande immunförsvar, vilket leder till slutsatsen att cancercellerna har vissa strategier för att komma undan immunövervakningen. Strategierna skiljer sig åt i olika cancertyper men hos alla syftar de till att "gömma sig" från immunsystemet och/eller att minska immunsystemets aktivitet.

Strategier för att gömma sig från immunsystemet.

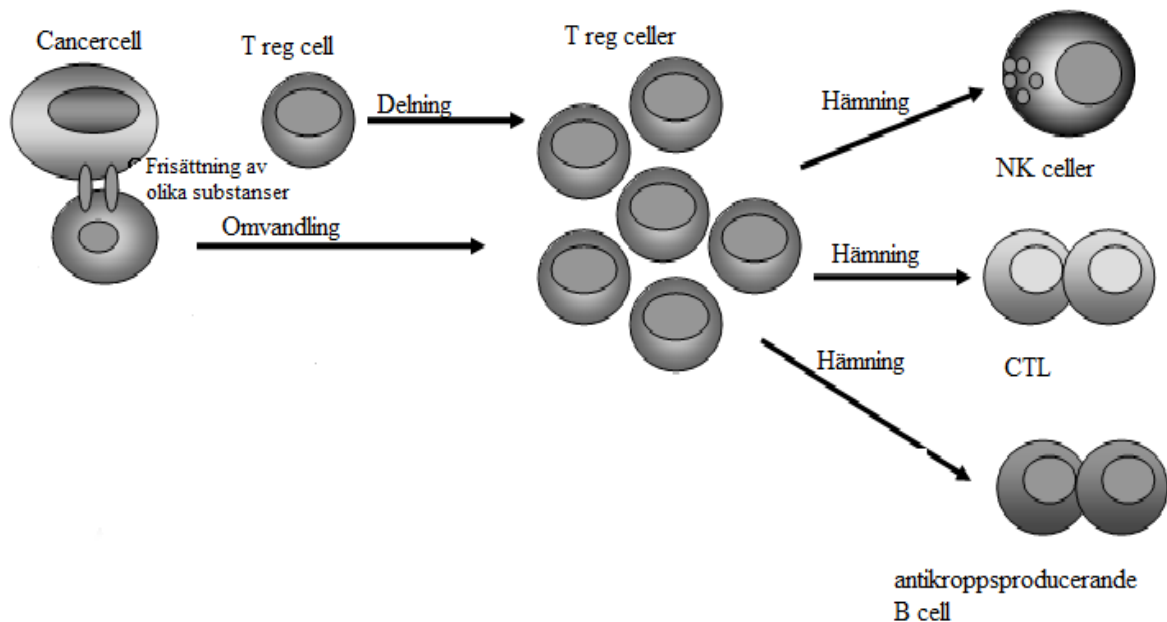
Alla kärnförande celler i kroppen uttrycker ett protein på cellytan som signalerar till immunsystemet att de är kroppsegna celler. Detta protein kallas för MHC-I. MHC-I visar cellen även upp för immunförsvaret delar av proteinet som den för tillfället tillvärkar så att immunsystemet kan "checka av" om allt står rätt till i cellen.

Om cellen visar upp onormala proteiner på sina MHC-I så förstörs cellen av CTLs. Om cellen däremot inte har några MHC-I på sin yta så dödas cellen av NK-celler. CTLs och NK-celler dödar cellerna antingen genom att göra håll på deras yta eller genom att starta cellens självmordsprogram.

En viktig strategi som cancerceller har för att undgå immunsystemet är förmågan att minska antalet MHC-I på deras yta. Detta gör de antingen genom att minska MHC-I produktionen eller genom att minska transporten av proteinet från insidan av cellen till ytan. På så sätt undviker de att bli dödade av CTLs. För att undvika att bli dödade av NK-cellerna så minskar cancercellerna bara på en av de sex typer av MHC-I, resten är kvar i samma antal.

Strategier för att minska immunsystemet aktivitet.

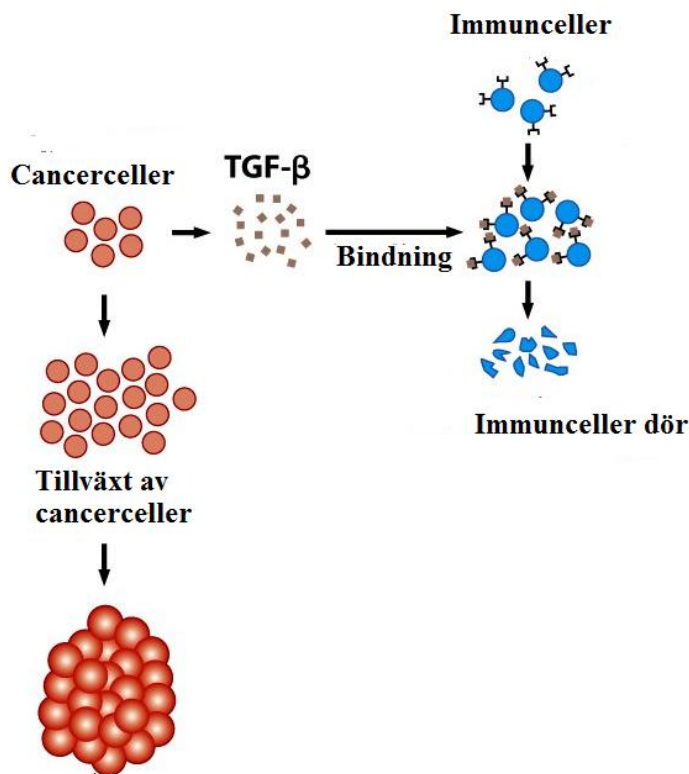
Cancerceller kan rubba immunsystemet genom att främja ökning, rekrytering och aktivering av T- regulatoriska celler (Figur 1). Dessa celler hämmar CTLs och NK-cellers celldödande aktivitet och minskar antikroppsproduktioner av B-celler.



Figur 1. det finns två sätt att öka mängden av T reg celler. En av dem är att några cancerceller omvandlas till T reg celler genom utsöndring av olika substanser (TGF-beta) och det andra är att cancercellerna kan främja ökning, rekrytering och aktivering av T reg celler. T reg celler i sin tur kan hämma NK, CTLs och antikroppsproducerande B-celler.

Under normala omständigheter syftar detta system till att ”stänga av” immunsvaret för att förebygga skador. Cancercellerna drar nytta av T reg cellernas egenskaper genom att aktivera systemet via olika substanser.

En annan strategi som cancer celler kan använda sig av i kampen mot immunsystemet är utsöndring av olika substanser (cytokiner och tillväxtfaktorer) som hämmar immunsystemet. Ett exempel på en sådan substans är TGF-beta som i höga koncentrationer kan hämma immuncellernas förmåga att växa och dela sig. Det kan också aktivera CTLs och B-cellers självmordsprogram (Figur 2) och kan omvandla vissa celler till T reg celler (Figur 1).



Figur 2. Cancerceller kan utsöndra TGF- beta , denna substans binder till immuncellerna och aktiverar självmordsprogrammet.

Som tidigare nämnts kan immunsystemet aktivera cancercellernas självmordsprogram för att döda dem. Självmordsprogrammet aktiveras när ett aktiveringsprotein som sitter på immuncellens yta binder till motsvarande protein på cancercellens yta. För att komma runt detta kan cancercellen förändra sitt protein så att den binder till immuncellens men inte aktiverar självmordsprogrammet. De kan också utsöndra lösliga proteiner så de binder upp immuncellernas aktiveringsproteiner så att de inte kan binda till proteinet på cancercellernas yta. Ett tredje alternativ är att minska antalet aktiveringsproteiner på cancercellernas yta och på så sätt minska sannolikheten för att självmordsprogrammet kommer att aktiveras.

Har vi någon användning av denna kunskap?

Sammanfattningsvis kan det lagts fram i denna artikel fyra strategier som cancerceller använder mot vårt immunsystem: gömma sig genom att minska MHC-I och minska immunsystemets aktivitet genom aktivering av T reg celler, utsöndring av olika substanser som hämmar immunsystemet och genom att inte svara på aktivering av självmordsprogrammet.

Kunskapen om dessa strategier är nödvändig för att utveckla ny vacciner som specifikt inriktar sig på tumörens undanflykt av immunsystemet. Det kan också vara viktigt för att förutsäga tumörens känslighet för olika behandlingar som strålning och cellgiftbehandling.

Till exempel kan en tumör som utsöndrar höga halter av substanser som hämmar immunsystemet vara mindre känslig för behandling med mediciner som stimulerar immunsystemet än en tumör som inte utsöndrar substanser som hämmar immunsystemet.

Mer information

Fernandez J. 2009. Cancercellernas mekanismer för att undgå immunförsvaret. Kandidatuppsats 15 hp. Uppsala universitet.