

Når kroppen går til angrep på seg selv:

Cellens ONDE tvilling

At organismene ble flercellete og dannet grunnlag for avansert liv, har en skyggeside: Kreft.



FOTO: SHUTTERSTOCK

Tekst: Morten S. Smedsrud

Cellene må dele seg for å opprettholde liv. Når en celle kopierer seg selv, skal hele DNA-sekvensen dupliseres hver gang. I en slik kopiering er det rom for feil. Mange feil. Faktisk må en menneskecelle kopiere rekkefølgen på 6,2 milliarder DNA-elementer helt nøyaktig hver gang den deles, hvis det ikke skal oppstå det vi kaller *mutasjoner*.

Man hadde trengt rundt 30 000 magasiner av typen leseren nå holder i hånda, for å skrive ut gensekvensen i én enkelt celle. Kroppen din består av et sted mellom 30 og 40 billioner celler.

Blir det nok ødeleggende mutasjoner i en av disse cellene, kan den bli til en kreftcelle.

Forsker *Rolf Skotheim* har viet sitt yrkesliv til å studere de lange strengene med DNA, og hva som skjer med dem når de kopieres feil og gir opphav til kreft.

– Kunnskap om hvordan genene til kreftceller er forskjellige fra friske celler, hjelper oss å utvikle bedre måter å oppdage, klassifisere og behandle sykdommen på, sier Skotheim.

Skotheim er knyttet til Forskningsgruppen for biomedisinsk informatikk ved Universitetet i Oslo og Seksjon for molekylær onkologi, Institutt for kreftforskning på Radiumhospitalet ved Oslo universitetssykehus. Her studeres blant annet genforandringer ved utvikling av kreft i prostata og tykktarmen.

KOMPLISERT: Fra vi er en celle store, gjennom hele fosterutviklingen og videre gjennom livet må cellene ta mange valg om de skal utvikle seg til en spesiell type celle, om de skal flytte på seg, hvor ofte de skal dele seg, eller om de skal dø. Når noe av denne reguleringen går galt, kan det føre til kreft.

Man hører ofte at for mange rammes av kreft. Skotheim er enig i det. Men rent biologisk snur han dette helt på hodet: Det er egentlig utrolig at ikke flere celler blir kreftceller.

– Reguleringen av cellenes liv er en så komplisert prosess, at det nærmest er et under at det i det hele tatt kan gå riktig for seg, i de aller fleste celler, til nesten enhver tid, hos de aller fleste mennesker, sier Skotheim.

Fra vi er en celle store, gjennom hele fosterutviklingen og videre gjennom livet er det svært mange valg cellene må ta om de skal utvikle seg til en spesiell type celle, om de skal flytte på seg, hvor ofte de skal dele seg, eller om de skal dø.

– Når noe av denne reguleringen går galt, kan det føre til kreft, sier Skotheim.

Kroppens kontrollmekanismer. Årsaken til at cellene klarer å kopiere seg selv så presist, er at de har sine egne kontrollmekanismer som sørger for at alt går riktig for seg.

– Når det skjer en feil, blir feilen stort sett reparert av DNA-reparasjonsenzymmer. Eller cellen blir bedt om å dø, slik at den gir plass til en ny, riktig kopi av den opprinnelige cellen, forteller forskeren.

Kroppen har flere slike mekanismer som skal sørge for at cellekopieringen går så nøyaktig for seg som mulig. Dersom disse reparasjonsmekanismene av en eller annen grunn ikke fungerer, bærer det galt av sted. Og kroppens egne, innebygde



FOTO: MORTEN SMEDSRUD

ET AVGJØRENDE KOMMA: – De aller fleste mutasjoner gjør ingen skade. Det er som å kopiere opp en lang roman. Det vil fort snike seg inn en skrivefeil i et ord eller to. Som regel er dette uproblematisk. Men med ett er det et avgjørende komma, slik som i «heng ham, ikke vent til jeg kommer». Da kan det plutselig handle om liv og død, forteller forsker Rolf Skotheim.

sikkerhetssystemer er langt fra idiotsikre. Det hender stadig vekk, ja faktisk anslagsvis ved hver tiende celledeling, at en av cellene som deler seg, ikke får hele sekvensen på plass.

Og en feil som har oppstått, blir med videre neste gang cellen skal deles.

«Skyt ham, ikke vent til jeg kommer». Det fins ingen kreft uten genforandringer. Men én mutasjon er heldigvis svært sjelden tilstrekkelig.

– De aller fleste mutasjoner gjør ingen skade. Det er som å kopiere opp en lang roman. Det vil fort snike seg inn en skrivefeil i ett ord eller to. Som regel er dette uproblematisk. Men med ett er det et avgjørende komma, slik som i «heng ham, ikke vent til jeg kommer». Da kan det plutselig handle om liv og død, forteller forsker Rolf Skotheim.

Men enkelte ganger oppstår feilen på et skjebnesvangert sted i cellen. Eller i romanteksten, for å holde oss til metaforen.

– Det kan være snakk om et avgjørende komma. Slik som i «heng ham, ikke vent til jeg kommer». Da kan det plutselig handle om liv og død, forteller Skotheim.

Det er når et livsviktig komma står feil plassert, at cellen får egenskaper som tar den i retning kreft. Og oftest må det en håndfull slike uheldige mutasjoner til før en frisk celle gir opphav til kreftceller, som igjen angriper kroppen som de springer ut fra.

– En kreftcelle er en celle ute av kontroll. Kreften har ingen respekt for de vanlige reglene. Den vil vokse ut over sin egentlige plass og inn i vevet ved siden av, og ofte sprer kreftcellene seg videre til andre organer. Denne dynamikken kalles *metastasing*, forteller Skotheim.

Cellene har egentlig et finjustert system for å hindre at DNA-elementene dukker opp hulter til bulter i den nye cellen.

– Nettopp det at mutasjonene blir videreført neste gang cellen deles, er hovedforklaringen på at kreft opptrer vanligere jo eldre man blir. Cellene har rett og slett delt seg flere ganger og akkumulert flere mutasjoner, og risikoen øker for at det er mange nok uheldige mutasjoner til at cellen blir en kreftcelle.

Ikke to like krefttyper. Selv om det ofte kan høres slik ut, er ikke kreft én enkelt sykdom. Det fins i teorien milliarder av ulike varianter. Man har ikke kreft. Man har en type kreft. Og ikke bare det: én persons kreft i tarmen kan være helt annerledes enn en annens.

– Ingen kreftsvulster er helt like. Det er fordi

det er forskjellige deler av gensekvensen som er mutert i ulike svulster hos ulike pasienter, forklarer Skotheim.

Og siden hver enkelt mutasjon har ulik effekt på cellene, er oppførselen til kreftcellene også til en viss grad forskjellig fra pasient til pasient.

Det at kreften er så mangeartet, gjør den også vanskelig å definere. I stedet for å ha en klar definisjon av kreftsykdommen, snakker forskere om endringer i cellene som «går i retning kreft». Hvis flere av disse oppstår i samme celle, er sannsynligheten stor for at denne vokser videre som kreftcelle, og at pasienten etter hvert får beskjed om at han «har kreft».

De amerikanske forskerne *Douglas Hanahan* og *Robert Weinberg* har satt sammen en liste over slike endringer som så godt som alle kreftceller har gjennomgått.

Noen av disse er at cellene:

- Deler seg hyppigere, og kan dele seg uendelig mange ganger.
- Unngår veksthemmere.
- Motstår celledød.
- Unnslipper immunsystemet.
- Induserer nydannelse av blodårer.
- Infiltrerer nabovæv og sprer seg til andre organer.

Hvorfor fins kreft fortsatt? Det er snart 160 år siden Charles Darwin ga ut boka *Om artenes opprinnelse*. I boka beskriver Darwin hvordan artene, menneskene inkludert, stadig blir forbedret gjennom naturlig utvalg. Kreft er en livsfarlig sykdom, og har vært det i uminnelige tider. Hvorfor har ikke mennesket kvittet seg med denne verkebyllen gjennom evolusjon?

Professor *Kjetill S. Jakobsen* ved Universitetet i Oslo er ekspert på genetikk og evolusjon.

– Hvis man hadde fått kreft og døde før man fikk formert seg, ville det vært en sterk seleksjon mot kreft.

Men vi får stort sett forplantet oss før vi får kreft. Og da vil de genetiske disposisjonene for kreft forbli i populasjonen. Det er en vesentlig grunn til at kreft ikke elimineres gjennom naturlig utvalg.

Man kan kanskje få inntrykk av at alle celler deler seg, og at det er noe av grunnen til at kreft er såpass hyppig.

– For mennesket som organisme handler det om å holde styr på cellene sine. De har sin plass i ulike organer og sin funksjon. Når det utvikles kreftceller, begynner de plutselig å gjøre andre

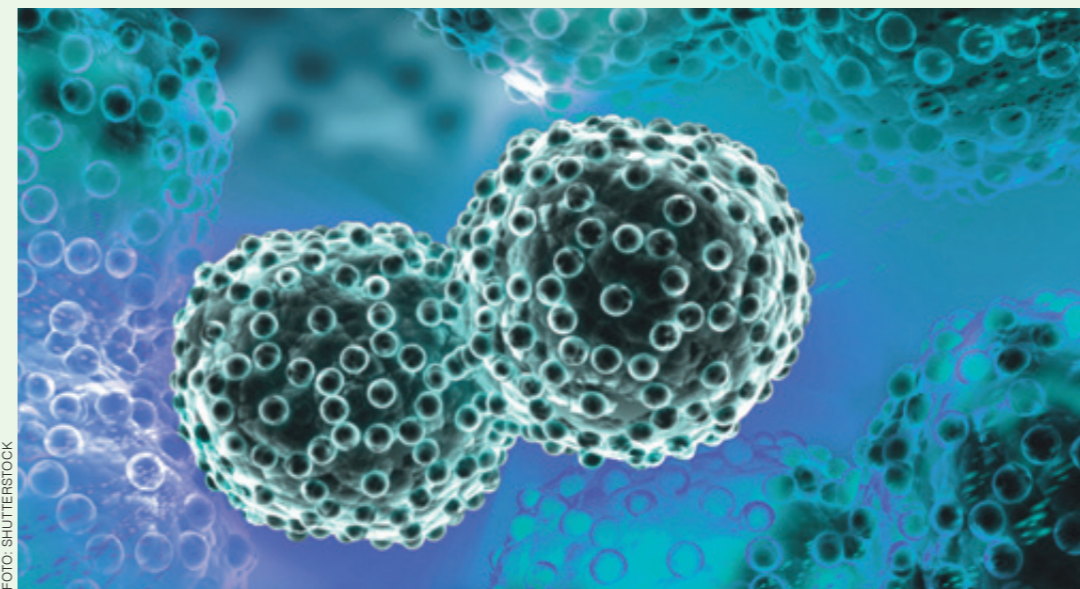


FOTO: SHUTTERSTOCK

ting. De fleste cellene er det vi kaller *differensierte* celler som ikke deler seg i særlig grad. Jobben til en celle er å gjøre det den skal og ikke noe særlig annet.

De cellene som deler seg, er blant annet epitelceller, som hud, slimhinner og tarm-epitel, samt stamceller og blodceller.

Jakobsen tror evolusjonsbiologien kan være med å svare på spørsmål rundt den kompliserte sykdommen.

– Det ville vært fruktbart om man fra et medisinsk ståsted fikk et evolusjonært perspektiv på kreft.

I Jakobsens drømmeverden hadde vi kartlagt kreftens omfang og utbredelse i en periode på tusen år. Da ville vi hatt et utrolig kraftig verktøy for å forske evolusjonært på kreft.

– Dette kunne også ha betydning for å kurere kreft, tror Jakobsen.

Et ondskapsfullt svangerskap. Forfatteren og litteraturkritikeren *Susan Sontag* beskrev sin opplevelse med kreft som et «ondskapsfullt svangerskap». Svulsten vokser helt ukontrollert i kroppen. Etter ni måneder er det ikke livets mirakel man blir vitne til, men dødens mysterium.

Kampen mot kreft består i hovedsak av to deler. Man kan kjempe mot den, ved medisinsk behandling, eller man kan forebygge at den oppstår.

Rolf Skotheim ved Universitetssykehuset i Oslo arbeider med begge deler. Blant annet med hvordan man kan finne best egnet behandling til den spesifikke krefttypen akkurat den pasienten har.

– For noen pasienter vil visse typer behandling være effektive nettopp fordi de har en spesiell mutasjon i kreftcellene, eller at et viktig gen er

skrudd av eller på. For andre pasienter kan typen mutasjoner i kreftcellene fortelle oss at en behandling ikke vil ha effekt, forteller Skotheim.

Etter hvert som det blir utviklet flere biologisk målrettede kreftbehandlinger som er knyttet til visse mutasjoner, beveger kreftbehandlingen seg i retning av å bli mer skreddersydd etter mutasjonene i den enkelte kreftsvulst.

– Laboratoriemetoder for å kartlegge alle genforandringer i en kreftsvulst, har gjennomgått en rivende utvikling de siste årene, men det mangler fremdeles mye forskning og utvikling før vi kan utnytte all denne informasjonen til å tilby flere pasienter bedre behandling basert på kreftcellenes mutasjoner og genuttrykk.

En «trade off». I denne utgaven av Apollon har vi sett hvordan encellede organismer gikk over til å bli flercellede, og således skapte fundamentet for det vi kjenner som liv.

I samme øyeblikk oppsto muligheten for kreftceller.

– En encellet organisme kan per definisjon ikke ha kreft. Til det trenger man en flercellet organisme hvor cellene har ulike oppgaver og sin plass i systemet, med flere celler som deler seg, påpeker professor Kjetill S. Jakobsen.

Fra et evolusjonsbiologisk standpunkt er det da åpenbart at fordelene med å være flercellet, oppveier ulempen ved at kreftfaren kom med på kjøpet.

– Evolusjonen er svært ofte en «trade off». Man får noe, og mister noe – eller et nytt problem oppstår. Evolusjonen frembringer organismer som er langt ifra perfekte – de er kanskje godt tilpasset et bestemt miljø, men endrer miljøet seg, oppstår det raskt nye utfordringer, sier Jakobsen. ●

DET ONDE: Forfatteren *Susan Sontag* beskrev kreft som et «ondskapsfullt svangerskap». Svulsten vokser i kroppen helt ukontrollert. Etter ni måneder er det ikke livets mirakel man blir vitne til, men dødens mysterium.

Kreft

• Kreft, også kalt *ondartet neoplas*, er en fellebetegnelse på en stor gruppe sykdommer der det forekommer unormal celledeling eller nedsatt celledød (apoptose).

• Kreft kan oppstå i alle kroppens organer eller vev. Sykdomstegnene kan være forskjellige fra organ til organ.

• Årsakene til kreft er mange, og samme type kreft kan ha ulike årsaker. På den annen side kan en enkel årsaksfaktor (f.eks. røyking) være assosiert med flere ulike typer kreft. Noen kreftformer, f.eks. basalcellekarsinom i huden, er lette å behandle med utmerket resultat. Andre, f.eks. lungekreft, er vanskeligere å helbrede.

Celledeling

• Deling av en celle i to nye celler er en grunnleggende prosess i alle levende organismer, da alle celler dannes ved deling av allerede eksisterende celler.

• Det er to typer celledeling; vekstdeling eller *mitose* og reduksjonsdeling eller *meiose*. Vekstdeling utgjør siste stadium i en celledelingsyklus.

Kilde: snl.no