



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Kan kakeksi ved kreft behandles med legemidler?

FRA ANDRE TIDSSKRIFTER

HAAKON B. BENESTAD
Universitetet i Oslo

En mekanisme for utvikling av kakeksi kan påvirkes medikamentelt.



Modell av interleukin-6. Illustrasjon: Mark J. Winter / Science Photo Library / NTB
Mange pasienter med avansert kreft får kakeksi, et progressivt tap av muskel- og fettvev. Dette er en katabolsk prosess som ikke påvirkes av fødeinntak. Kakeksi skal være årsak til 30 % av alle kreftdødsfall. Mekanismen bak er uklar, og effektiv behandling finnes ikke.

I en ny studie ble det funnet at signaliseringen fra BMP-reseptorer (eng. *bone morphogenetic protein receptors*) på skjelettmuskelceller er svekket tidlig i kakeksiutviklingen i musemodeller og hos kreftpasienter (1). Det finnes en rekke BMP-cytokiner, og disse produseres i mange organer av flere celletyper. De har viktige roller i fosterutviklingen og stimulerer bl.a. knokkelvekst postnatalt, som BMP-navnet hentyder til.

Tap av BMP-signal hos musene i denne studien skyldtes trolig mediatorer som skilles ut i økt grad ved kreftsvulster, bl.a. interleukin-6. Signaltapet forårsaket økt proteinkatabolisme og redusert motonevroninnervasjon av musklene, med redusert antall nevromuskulære synapser (motoriske endeplater), svinn av det kontraktile apparatet og dermed av hele muskelvolumet, men uten motonevrontap i ryggmargen. Gjenopprettelse av BMP-signaliseringen med molekylærbiologiske metoder restituerte innervasjonen og muskelcellevolumet.

Muskelbiopsier (med mikroskopi av nervefibre og transkriptomanalyser) og blodprøver (for serumbiomarkører for endeplatedegenerasjon) fra pasienter med prekakeksi og kakeksi ga støtte for degenerasjon av motoriske endeplater og endrete enzymaktiviteter på samme måte som ved svikt i BMP-signalkjeden hos kakektiske mus.

Et medikament, tiloron, som hos kreftmusene motvirket tapet av motoriske endeplater, er kjent for bl.a. å øke BMP-signalisering. Behandling med tiloron ga en betydelig forlenget overlevelse hos forsøksmusene uten å påvirke kreftveksten.

– Dette er en meget godt gjennomført studie og et fint eksempel på viktig translasjonsforskning, sier Per Ole Iversen, som er professor i klinisk ernæring ved Institutt for medisinske basalfag ved Universitetet i Oslo og overlege ved Kreftklinikken ved Oslo universitetssykehus.

– Kakeksi er fremdeles ufullstendig forstått og prognosen gjennomgående dårlig. Selv om musemodellene i denne studien ikke fanger opp alle kliniske aspekter hos kreftpasienter, er det nå håp om at man på sikt kan nyttiggjøre seg de dysfunksjonelle molekylære signalveiene som denne studien beskriver, til å utvikle mer målrettet behandling, mener Iversen.

REFERENCES

1. Sartori R, Hagg A, Zampieri S et al. Perturbed BMP signaling and denervation promote muscle wasting in cancer cachexia. *Sci Transl Med* 2021; 13: eaay9592. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 11. juli 2022. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0321

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2022. Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. august 2022.