

## Genmodifiserte lymfocytter med effekt på metastaser

Immunterapi med genetisk modifiserte lymfocytter ga klinisk regresjon av metastatisk melanom.

Immunterapi ved hjelp av tumorreaktive T-celler har vært ansett som en lovende form for behandling av aggressive krefttyper, men få pasienter er blitt kurert. Nå har forskere utviklet immunterapien videre ved å modifisere normale lymfocytter genetisk, slik at de er i stand til å gjenkjenne og angripe melanomceller (1).

Lymfocytter fra perifert blod til 17 pasienter med progressivt metastatisk melanom ble transduisert med gener for T-cellereseptor spesifikk for et melanomantigen. For flertallet av pasientene førte reinfusjon av disse tumorreaktive cellene til et høyt nivå av cellene i sirkulasjon i minst to måneder. To pasienter opplevde klinisk regresjon av sykdommen.

– Fremgangsmåten kan være effektiv også ved andre kreftformer, som tykktarms- og prostatakrefte, sier postdoktor Ludvig Munthe ved Immunologisk institutt, Riks-

hospitalet-Radiumhospitalet. – Prinsippet er å transudere lymfocytene med gener for T-cellereseptor som gjenkjenner tumorspesifikke antigener. Fordelen er at man slipper å lete etter tumorinfiltrerende lymfocytter, som ikke finnes i alle kreftsvulster, ved å gjøre normale lymfocytter tumorreaktive.

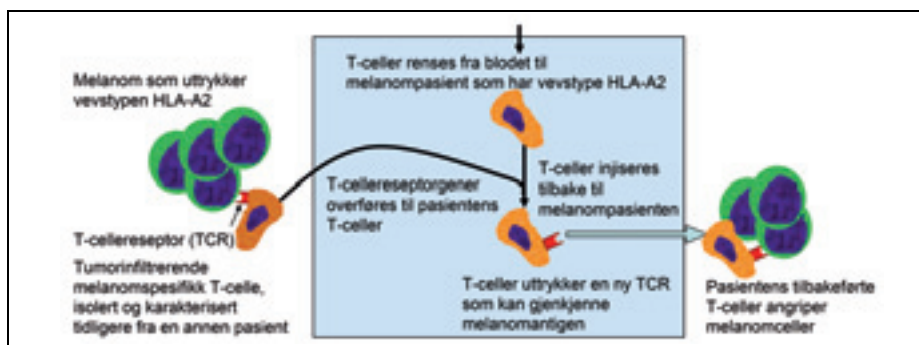
Metoden har imidlertid også noen svakheter. Det må lages en kur for hver enkelt HLA-type. I det omtalte arbeidet benyttes kun pasienter med vevstype HLA-A2. Dermed er dette foreløpig en smal behandlingsstrategi. I tillegg er graden av T-celleaktivering og mobilisering av CD4-positive hjelpeceller en utfordring som på sikt må løses for at metoden kan få en bredere anvendelse, sier Munthe.

**Trine B. Haugen**

trine.b.haugen@hf.hio.no  
Tidsskriftet

### Litteratur

1. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006; 314: 126–9.



Genmodifiserte T-celler angriper melanomceller. Illustrasjon Ludvig Munthe

## Nye funn om hukommelse og læring

Synaptisk langtidspotensering i hippocampus er nøkkelen til hukommelse og læring.

Synaptisk langtidspotensering (LTP) i hippocampus er det mest sannsynlige substratet i hjernen for hukommelse og læring. Det pågår en intens forskning på mekanismer og sammenheng. En amerikansk forskergruppe har nå gitt viktige bidrag (1).

– Å finne ut om synaptisk langtidspotensering skjer naturlig under læring er vanskelig, fordi man ikke vet hvor det eventuelt opptrer. Forskerne omgikk dette nålen-i-høystakken-problemet ved å benytte flere elektroder som de spredte utover i CA1 i hippocampus hos rotter, forklarer pro-

fessor May-Britt Moser ved Senter for hukommelsesbiologi i Trondheim.

– Læring førte til umiddelbar og langvarig styrking av de synaptiske forbindelsene som liknet mye på synaptisk langtidspotensering. Funnene styrker ideen om at synaptisk langtidspotensering foregår naturlig når vi lærer, og at hukommelse lagres ved LTP-liknende synaptiske forandringer, sier Moser.

**Trine B. Haugen**

trine.b.haugen@hf.hio.no  
Tidsskriftet

### Litteratur

1. Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG et al. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 2006; 313: 1093–7.

## Tumorsuppressorgen og aldring i pancreas

p16<sup>INK4a</sup> er et tumorsuppressorgen, som også spiller en rolle i aldring. Mengden protein fra p16<sup>INK4a</sup> i forskjellige vev øker med alderen. I musestudier har amerikanske forskere nå vist at økning av dette proteinet medfører at  $\beta$ -cellene i pancreas har redusert proliferasjon (*Nature* 2006; 443: 453–7).

Genmodifiserte unge mus med samme høye uttrykk av p16<sup>INK4a</sup> som eldre normale mus, fikk redusert celleproliferasjon i endokrine pancreas i form av redusert insulinproduksjon. Hos normale aldrende mus medførte toksinmediert ablasjon av  $\beta$ -celler utvikling av diabetes, fordi cellene hadde redusert evne til proliferasjon. Genmodifiserte mus uten uttrykk av p16<sup>INK4a</sup> fikk derimot ikke diabetes, og  $\beta$ -cellene hadde fortsatt evne til proliferasjon.

## Tumorsuppressorgen modifiserer stamcellenes funksjon

p16<sup>INK4a</sup> er en syklinavhengig kinase som hemmer cellesyklusprogresjon og virker som et tumorsuppressorgen. Det har også en funksjon i forskjellige celletypers aldringsprosess. Stamceller spiller en rolle i mange vev for å erstatte modne celler som tapes pga. skade eller sykdom. Man vet at hematopoetiske stamceller fra eldre individer har redusert evne til repopulasjon og høyere forekomst av apoptose.

I en ny studie har man vist at protein fra p16<sup>INK4a</sup> akkumuleres i cellene ved aldring og modulerer funksjonen til hematopoetiske stamceller (*Nature* 2006; 443: 421–6). Hematopoetiske stamceller hos genmodifiserte mus som manglet p16<sup>INK4a</sup>, hadde større evne til repopulasjon og bedre toleranse for stress. Disse musene overlevde transplantasjoner i større grad enn normale mus.

## Tumorsuppressorgen påvirker også nevroner

Amerikanske forskere har ved musestudier undersøkt proteinuttrykk av p16 i forskjellige typer nerveceller (*Nature* 2006; 443: 448–52).

Økning av p16<sup>INK4a</sup>-uttrykk i mus medførte redusert dannelse av visse nevroner i den subventrikulære sonen. Manglende p16<sup>INK4a</sup> bremset aldersassosiert reduksjon av nevrondannelse og aldersavhengig tap av stamceller i denne sonen. Disse funnene tyder på at p16<sup>INK4a</sup> forårsaker aldersassosiert reduksjon i evnen til å danne visse typer nye nevroner i den subventrikulære sonen, men ikke alle.