

## Resistensmekanisme ved genterapi mot malignt melanom påvist

Målrettet behandling ved metastaserende malignt melanom kan ha god effekt, men alle pasientene utvikler resistens. Nå har forskere identifisert en resistensmekanisme.

Det finnes få effektive behandlingsstrategier ved metastaserende malignt melanom. BRAF-hemmeren vemurafenib har vist seg å være effektiv hvis svulsten har mutasjon i *BRAF*-genet og gir signifikant økt overlevelse sammenliknet med kjemoterapi. Dessverre utvikler alle pasientene før eller senere resistens, og i en ny studie har man nå identifisert en resistensmekanisme (1).

Forskerne utviklet fem melanomcellekloner som var resistente mot vemurafenib. Tre av disse klonene uttrykte en trunkert form for BRAF-protein, der spesifikke eksoner manglet. Dette medførte en dimerisering av BRAF-proteinene, hvilket førte til at medikamentet ikke virket. Ved å innføre mutasjoner som forhindret dimeriseringen ble cellene igjen sensitive for vemurafenib. Forskergruppen fant også trunkerte proteiner i biopsier fra seks av 19 pasienter med resistent sykdom.

– Median tid til progrediering hos pasien-

ter som behandles med vemurafenib er 6–8 måneder, sier overlege Marta Nyakas ved Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet. – Noen progredierer med én gang, mens andre har effekt i lang tid. I flere studier har man undersøkt mulige mekanismer, og vi vet stadig mer om resistensmekanismer.

Dette er svært spennende resultater, og kan hende kan dette utnyttes videre i utvikling av annenlinjebehandling for disse pasientene. Pasienter med metastaserende malignt melanom har dårlig prognose. Det er svært oppløftende at vi nå får nye medikamenter og flere måter å behandle sykdommen på. Man undersøker for tiden også om pasienter bør behandles med en kombinasjon av medikamenter med ulike mål, for eksempel både BRAF-hemmer og MEK-hemmer samtidig eller BRAF-hemmer i kombinasjon med anti-CTLA4, sier Nyakas.

**Åslaug Helland**

aslaug.helland@gmail.com  
Tidsskriftet

### Litteratur

1. Poulidakos PI, Persaud Y, Janakiraman M et al. BRAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature* 2011; 480: 387–90.

## Knoklene gjør mer enn å holde oss oppe

Forskning på genmodifiserte mus viser at klassisk fysiologi fremdeles kan by på nyheter: Fettvev, hypothalamus, knokler og pancreas synes å samvirke med skjelettet som hormonproduserende organ.

Fettvevshormonet leptin og knokkelmatriksproteinet osteokalsin fremstår som viktige aktører (1). Osteokalsin, som er produsert av osteoblaster, frigjøres til blodet ved osteoklastaktivitet. Det stimulerer insulinsekresjon og  $\beta$ -celleproliferasjon i pancreas samt insulinsensitivitet i lever, muskel og fettvev, med økt energiomsetning som resultat. På den annen side stimulerer insulin, via osteoblastene, osteoklastenes beinresorpsjon og øker dermed osteokalsinutskillingen. Den positive osteokalsinbaserte tilbakereguleringsløyfen mellom knokkel og pancreas som synes å foreligge, antas å kunne brytes av leptin, som regulerer osteoblastenes aktivitet via sympatikusinnervasjonen. Dessuten påstås det at osteokalsin stimulerer en reseptor på leydigcellene i testiklene og dermed øker testosteronsyntese og mannlig fertilitet. Kan denne nye kunnskapen overføres til mennesker og eventuelt lede til bedret diagnostikk og terapi av osteoporose, metabolsk syndrom eller mannlig infertilitet?

– Det nye er at osteokalsin inngår i en reguleringsløyfe med insulin og pancreas, slik data fra genmanipulerte mus synes å vise. Det er ukjent om dette også skjer hos mennesker, sier Kaare Gautvik, professor emeritus ved Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo.

– Leptinets rolle i fedmeutviklingen er viktig hos mus, mens betydningen er mye mindre hos mennesker. «Hjerne-knokkel-aksen» er også godt dokumentert hos mus, med det sympatiske nervesystem som efferent ledd, men ennå ikke hos mennesker, sier han.

– Mus med multiple manipulerede gener kan neppe sies å være representative for normal fysiologi. Hvis funn fra slike mus skal endre eller supplere vår forståelse av human fysiologi og medisin, må de kunne reproduceres hos mennesker, sier Gautvik.

**Haakon B. Benestad**

h.b.benestad@medisin.uio.no  
Universitetet i Oslo

### Litteratur

1. Karsenty G, Ferron M. The contribution of bone to whole-organism physiology. *Nature* 2012; 481: 314–20.

## VERDENS HELSE

### Bruk av urtemedisin hos hivpasienter i Uganda

En betydelig andel av dem som får antiretroviral terapi er også brukere av urtemedisin. Særlig gjelder dette i utviklingsland og der tradisjonell folkemedisin er dypt kulturelt forankret i befolkningen.

Verken omfang, bruksmønster eller effekt av komplementær og alternativ medisin hos hivpasienter er særlig godt kartlagt. I en ny tverrsnittsstudie med 334 hivpasienter i Uganda som fikk antiretroviral terapi ved Mbarara Regional Referral Hospital fant man at 155 (46,4%) brukte urtemedisin samtidig, og mer enn hver tredje (39,8%) tok urter daglig. Nesten alle som brukte urtemedisin (92,3%) hadde unnlatt å informere helsevesenet om dette, og de fleste (68,5%) mente dette ikke var viktig å vite om for behandlende lege.

Majoriteten av pasientene (71,6%) brukte urter mot hivrelaterede symptomer. Bruk av urtemedisin samtidig med antiretroviral terapi var assosiert med tid siden oppstart av behandlingen, rapportert antall bivirkninger av behandlingen og selvopplevd helsestatus, men ikke med dårlig etterlevelse av antiretroviral terapi.

Pasientene i denne studien syntes ikke å ville velge bort medisinsk behandling til fordel for urter og tradisjonell folkemedisin, derimot ble urtemedisin anvendt komplementært for å utfylle den medisinske behandlingen mot hiv.

**Arne Johan Norheim**

arne.johan.norheim@hlkbb.no  
Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin (NAFKAM)  
Universitetet i Tromsø

### Litteratur

1. Lubinga SJ, Kintu A, Atuhaire J et al. Concomitant herbal medicine and Antiretroviral Therapy (ART) use among HIV patients in Western Uganda: A cross-sectional analysis of magnitude and patterns of use, associated factors and impact on ART adherence. *AIDS Care* 2012; e-publisert 31.1.