

Kontrol af angiogenese - et nyt våben mod sygdom

Dannelse af nye blodkar, angiogenese, spiller en vigtig rolle i sygdomme som kræft, leddegigt, psoriasis, sukkersyge og hjerte-karsygdomme. Intens forskning søger nu efter nye stoffer, der kan fremme eller hæmme angiogenesisen og bruges til behandling

Af Carsten Christophersen, carsten@kiku.dk, Gunnar Hoven, gh@ssi.dk, Paul E. G. Kristjansen, paulk@pai.ku.dk

En bypassoperation, der skaffer ny blodforsyning til hjertet, kan undgås, hvis kroppen lokkes til at danne nye blodårer til erstatning for de syge. Eller nogle kræftsvulster kan kvæles, hvis kroppen undlader at danne nye blodkar, der forsyner dem med næringsstoffer og ilt.

Moderne lægevidenskab er endnu ikke i stand til at kontrollere de processer, der danner nye blodkar - angiogenese, eller modsat hæmmer dannelse af blodkar. Men den er godt på vej, og løsningen vil indgå i ny behandling af en række sygdomme.

Nye blodkar er nødvendige

Levende celler kræver ilt og næring og renovering af affald. Ilt og næring tilføres med blodet og affald fjernes via blod og lymfer. Under fosterudviklingen og opvæksten formes kar-systemerne, så kapaciteten svarer til behovet. Ved heling efter en beskadigelse, f.eks. et sår eller dødt væv efter en blodprop, starter en række processer, hvori indgår nydannelse af blodkar ud fra allerede eksisterende kar. Denne proces - angiogenesisen - spiller en vigtig rolle i sygdomme som kræft, leddegigt, psoriasis, sukkersyge og hjerte-karlidelser.

Bypass uden kniv

Mange hjerte-karsygdomme er karakteriseret ved utilstrækkelig blodforsyning til hjerte og muskler. Det kan være som følge af åreforkalkning eller blodprop. Det er ofte muligt at genoprette blodforsyningen til hjertet med bypassoperationer, hvor raske årer flyttes til hjertet og aflaster de dårlige. Stimulation af angiogenese er et muligt alternativ til bypassoperationerne og muligvis en løsning for patienter, der enten ikke tåler en operation eller ikke har brugbare årer, der kan flyttes til hjertet.

Da stimulation af angiogenesisen, medicinsk bypass, endnu er på det eksperimentelle stadiet, må en anden teknik tages i anvendelse. Med laserlys »skydes« små huller i hjertets

overflade. Denne overfladiske vævsbeskadigelse starter en sårheling omkring hullerne, hvorved angiogenesisen stimuleres. Fremtidsvisionen er, at denne type behandling kan erstattes af en mildere kemisk stimulering af angiogenese i væv og organer med utilstrækkelig blodforsyning.

Udsultning af svulster

Dannelse af nye blodkar er en nødvendig betingelse for, at en svulst kan vokse sig meget større end et knappenålshoved. Det betyder også, at celler, der er sluppet løs i kroppen, vil have svært ved at danne dattersvulster (metastaser), hvis de hindres i at fremprovokere angiogenese. Tilsvarende kan hæmning af angiogenese hindre væksten af ondartede svulster i kortere eller længere tid. Virkningen er veldokumenteret i dyreforsøg, og der stilles store forventninger til, at den kan erstatte, eller i det mindste supplere, kræftbehandling baseret på kemoterapi og røntgenbehandling.

Uheldigvis behøver kræftsvulster, der vokser i væv med mange blodårer, ikke danne nye kar. Det gælder f.eks. svulster i dele af lungerne. Andre svulster reagerer på behandling med angiogenesehæmmere ved at vokse som manchetter omkring de eksisterende blodårer og på denne måde skaffe sig næring til vækst.

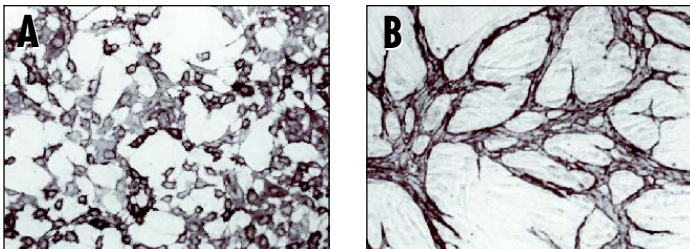
Et hav af muligheder

Angiogenesisen kan hæmmes ved indgreb i en af de mekanismer, der udfolder sig under processen. Det er kun nødvendigt at blokere et af trinene i den kaskade af reaktioner, der samlet udgør angiogenesisen. Det giver et stort antal muligheder for at påvirke processen, hvor nogle udvalgte beskrives nedenfor.

Angiogenesisen kan lammes ved at bremse virkningen af vækstfaktorer, som er nødvendige for udviklingen af endotelceller. Et eksempel er antistoffet RhuMab Anti-VEGF, der neutraliserer VEGF. Suramin, der er et gammelt ormemiddel, virker analogt ved at neutralisere vækstfaktoren for bindevævs-celler, FGF (fibroblast growth factor). En nært beslægtet strategi er at hæmme receptorer for vækstfaktorerne. De findes både på endotelceller (endotelceller udgør den indre overflade i blodkar) og kræftceller, og en stor gruppe stoffer er under afprøvning.

En anden vej sigter på at undertrykke specielle indre processer i endotelceller, der reagerer ved at overleve i en dvaletilstand, hvor de ikke reagerer på vækstfaktorer.

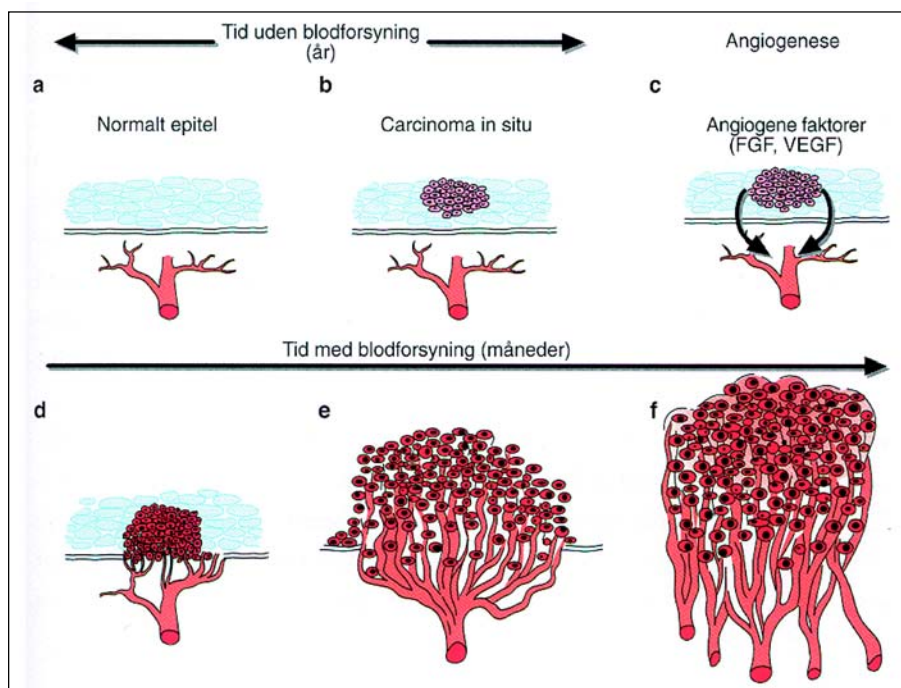
Når enzymer fra gruppen af matrix-metalloproteaser hæmmes, ødelægges endotelcellernes evne til at æde sig gennem bindevæv. Cellerne indespærres, og udviklingen af nye kar bremses.



Figur 1.

A: Endotelceller dyrket alene i kultur. Immunfarvet med et antistof rettet mod proteinet CD31, der findes på cellernes overflade.

B: Endotelceller dyrket oven på et lag af bindevævs-celler. Farvet som under A.



Figur 2. En kræftsvulst (b) stimulerer dannelsen af nye blodkar (c). Forsyningen med blodkar øges (d, e og f) efterhånden som svulsten vokser.

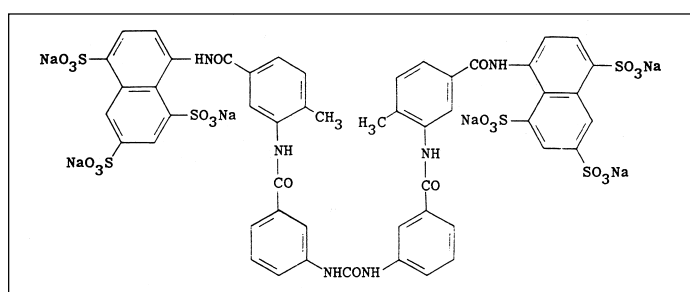
Copyright Nyt Nordisk Forlag. Fra Paul Kristjansen: »Kræft - Hvad er det?«, Nyt Nordisk Forlag

Arnold Busck, 2001

Tegning: Birgitte Lerche

Også en blokering af endotelcellernes forankring i bindevævet forhindrer nydannelse af kar. Endostatin, der er et brudstykke af collagen, og muligvis også vasostatin, der er et fragment af et varme-chok-protein, calreticulin, virker sandsynligvis på denne måde.

Kvalmemidlet, thalidomid, som tillige er virksomt mod spedalskhed, hæmmer i begrænset omfang angiogenese, hvilket formentlig er en del af årsagen til dette stofs katastrofale virkning på fostre. Desværre er der meget ubehagelige bivirkninger ved langvarig brug af thalidomid, og det har kun sparsom effekt, hvorfor nye syntetiske stoffer, der er varianter over thalidomidstrukturen er under udvikling.



Formel for natriumsaltet af suramin der blev opdaget i 1917. Suramin blev brugt mod sovesyge, Chagra's sygdom og forskellige ormesygdomme.

Danmark er godt med

Flere danske biotek- og medicinalfirmaer har udviklingsprogrammer for flere af de sygdomme, hvor angiogenese har betydning.

Som et led i udviklingen af nye blodbaserede lægemidler har Statens Serum Institut (SSI) i de senere år søgt efter naturlige angiogeneshæmmere i blodplasma. Oprensede fraktioner undersøges for deres evne til at hæmme væksten af endotelceller. Når endotelceller dyrkes alene, ligner de andre celletyper (figur 1A). I et system, der er udviklet på SSI, dyrkes endotelcellerne sammen med bindevævsceller. Resultatet er en dramatisk ændring, idet endotelcellerne nu danner rør lignende

strukturer (figur 1B), der ligner situationen ved dannelsen af kapillærer.

Moderkager er en mulig kilde til naturlige hæmmere og fremmere af angiogenese. Under graviditeten sker der en massiv nydannelse af blodkar fulgt af en massiv dannelse af blodkar ud fra disse - altså angiogenese i fosterets del af moderkagen. I moderens del sker derimod det modsatte. Blodkarrene på denne side nedbrydes for at give plads til bedre kontakt mellem moderens blod og moderkagens syncytium, der er et tyndt cellelag i direkte kontakt med fosterets blodkapillærer. Fosterets del af moderkagen er en kilde til stoffer, der fremmer angiogenese, og moderens del er en kilde til hæmmere af angiogenese.

Laboratorium for Eksperimentel Onkologi ved Københavns Universitet's Institut for Molekylær Patologi er involveret i at udvikle målemetoder til at bestemme angiogen og antiangiogen aktivitet i levende væv. Der samarbejdes med både danske og udenlandske virksomheder om udvikling og afprøvning af nye lægemidler. Nye molekylære mekanismer afdækkes, men også sene prækliniske forsøg med nye antiangiogene stoffer prioriteres højt. En spændende mulighed for synergistiske effekter ved

kombination af konventionel kemo- eller stråleterapi med antiangiogen behandling er et af de meget lovende områder.

Regulering af angiogenese i normale og syge væv, specielt afhængighed af iltmængde, studeres indgående. Nogle undersøgelser sker i samarbejde med laboratorier under Hovedstadens Sygehusfællesskab, Bartholininstituttet, Finsenlaboratoriet og Kræftens Bekæmpelse i Århus og København.

Sådan dannes de

Basalmembranen er en tynd, men stærk hinde, der danner grænsen mellem blodkar og det omliggende væv. Membranen nedbrydes som det første trin i angiogenesen af enzymer, der udskilles fra bindevævsceller eller fra aktiverede endotelceller. Aktiverede endotelceller smutter nu gennem det dannede hul i basalmembranen og begynder at bane sig vej gennem bindevævet omkring blodkarret. Det minder om invasive kræftcellers opførsel. Den første endotelcelle deler sig ikke, men bruger al sin energi på at nedbryde vævet. De efterfølgende endotelceller opfører sig anderledes og danner stærke strenge, der fra startpunktet i blodkarret vokser i retning af kilden til angiogene faktorer. En faktor er VEGF (vascular endothelial growth factor), men der findes mange andre. Senere stimuleres strengene til at danne egentlige rør, bla. af vækstfaktorer, der er proteiner og kaldes angiopoietiner. Disse rør fungerer nu som nye blodkar.

Derfor dannes de

Angiogenese er nettoresultatet af den lokale balance mellem hæmmende og stimulerende faktorer. Hvis blodforsyningen til vævet nedsættes, reagerer kroppen ved at udløse en række mekanismer, der gør blodforsyningen mere effektiv, og som stimulerer dannelsen af nye kar. Iltmangel ser ud til at være den vigtigste faktor for igangsættelse af de angiogene processer.

Denne overlevelsesmekanisme er nærmest gået amok ved flere sygdomme, især kræft (figur 2). Det syge væv opfører sig som om, det er ved at blive kvalt. Angiogenesen redder situationen, men samtidig leverer den ideelle vilkår for ukontrolleret vækst af kræftsvulsten.