

Syöpä



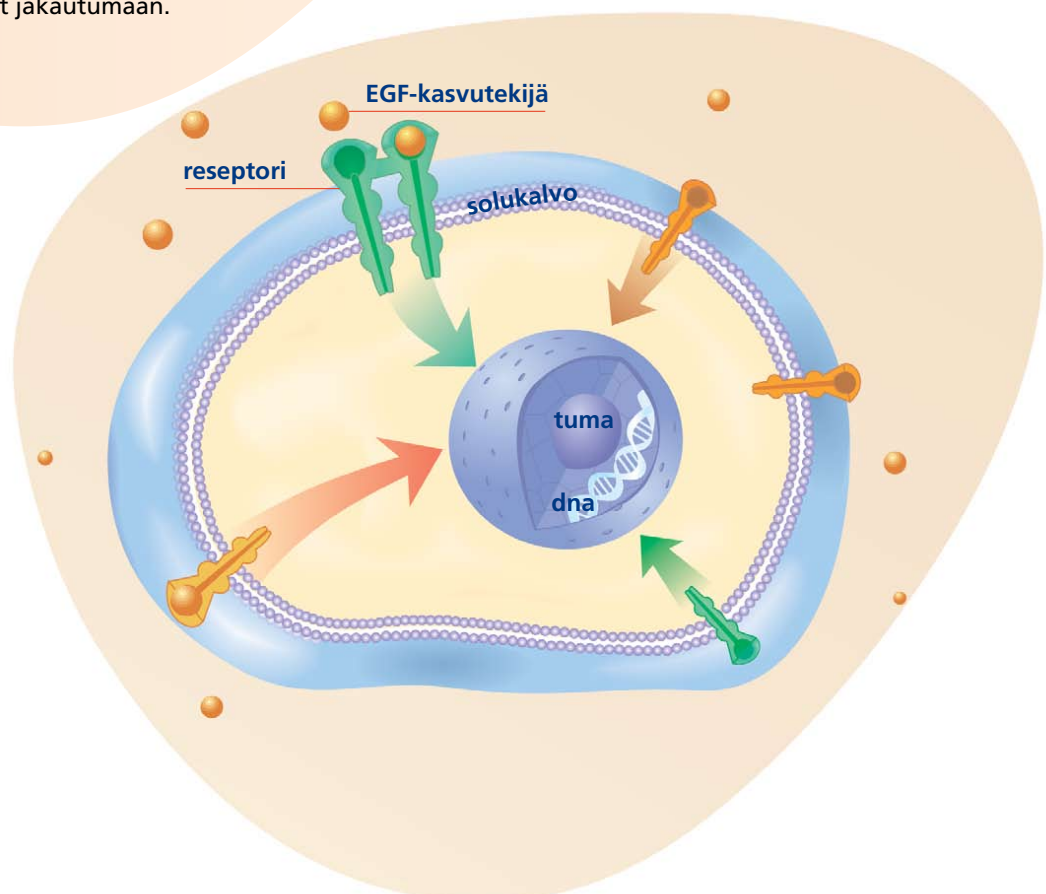
GlaxoSmithKline

Ihmisen keho muodostuu miljardeista soluista. Vaikka nämä solut ovat tiettyssä mielessä meidän "omiamme", ne polveutuvat itsenäisistä yksisoluisista elämänmuodoista, jotka ovat säilyttäneet monia itsenäisen elämän piirteitä. Soluillamme ei ole mitään keskusjohtoa, vaan elimistömme tasapaino ja terveys syntyy enemmän tai vähemmän itsenäisten solujen kontrolloidessa toinen toisiaan.

Niin kauan kuin solumme toimivat kurinalaisesti, elimistömme terveys ja tasapaino on turvattu. Vaara piilee solujen kyvyssä käyttäytyä kuin täysin itsenäinen elämänmuoto. Yksittäinen solu voi karata muiden solujen ylläpitämästä kurinalaisuudesta ja alkaa toteuttamaan omaa ohjelmaansa. Kun solu ei enää ota vastaan muilta soluilta tulevia viestejä, vaan tuottaa loputtomasti kopioita itseään, siitä on tullut syöpäsolu. Syövän hoidon kannalta on olennaista ymmärtää, millä tavalla solut karkaavat "ruodusta" ja villiintyvät jakautumaan.

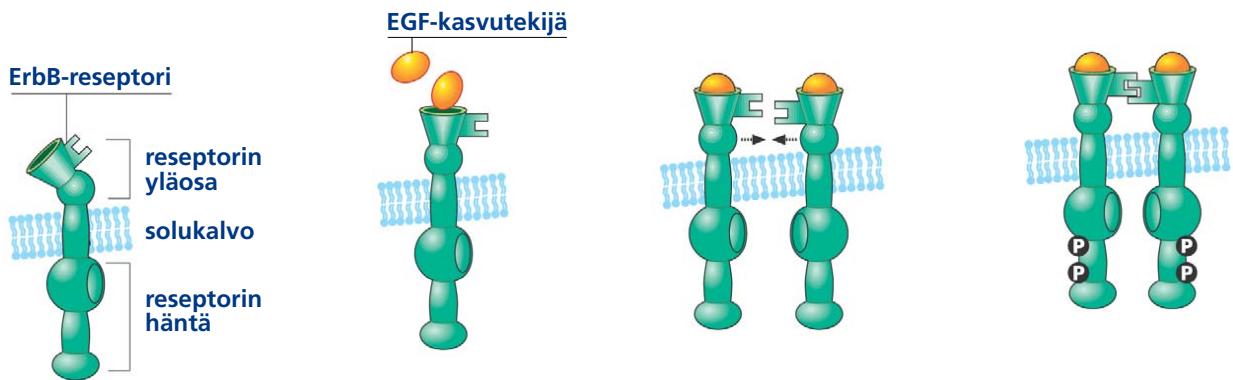
Solut saavat tietoa ympäristöstään reseptorien avulla. Nämä ovat eräänlaisia molekyylitason tuntosarvia, jotka aistivat ja tunnistavat soluväleissä uivia entsyymejä, proteiineja ja hormoneja. Kun oikea proteiini ja oikea reseptori kohtaavat, solun vireystila muuttuu. Se voi siirtyä aktiivisen lisääntymisen vaiheeseen, erilaistua tietyn kudosyyppin soluksi tai eliminoidua kokonaan.

Tärkeä osa tätä säätelyjärjestelmää ovat kaikkien solujen pinnalta tavattavat tyrosiinikinaasireseptorit. Tyrosiinikinaasit ovat solun viestinviejiä ja ne säätelevät lukuisia eri toimintoja solujen jakautumisesta, erilaistumiseen ja ohjelmoituaan solukuolemaan. Tyrosiinikinaasireseptorien poikkeava toiminta on osatekijä monissa eri syövyissä.



Miten ErbB-reseptorit säätelevät normaalin solun kasvua ja kehitystä?

Normaalit solut eivät voi lisääntyä, elleivät ne saa "käskyä" jakautua. Tämä käsky tulee usein niin sanottujen kasvutekijöiden muodossa. Kasvutekijät ovat eräänlaisia kasvuhormoneja, jotka siirtävät solun aktiivisen jakautumisen vaiheeseen. Syövän kannalta tärkeä tyrosiinikinaasireseptorien alaryhmä on niin sanottu ErbB-perhe. Näitä reseptoreita tunnetaan neljä ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 ja ne ovat erikoistuneet tunnistamaan EGF-kasvutekijöitä. Kun EGF-kasvutekijä sitoutuu ErbB-reseptoriin, solun sisällä alkaa monimutkainen ketjureaktio. Sen lopputuloksena solut alkavat joko jakautua, erilaistua tai eliminoidua.

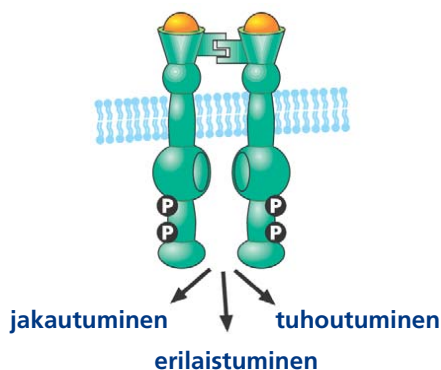


1. ErbB-reseptorit ovat erikoistuneet tunnistamaan solun ulkopuolella leijuvia EGF-kasvutekijöitä.

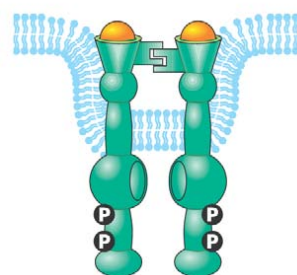
2. Kun reseptori on tunnistanut oikean kasvutekijän, tämä sitoutuu reseptoriin ja reseptori aktivoituu.

3. Kun reseptori on aktivoitunut, se muodostaa sidoksen toisen ErbB-reseptorin kanssa. Kaikki neljä ErbB-reseptoria voivat muodostaa sidoksen toistensa kanssa.

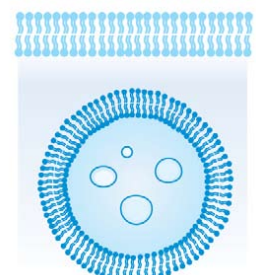
4. Kun sidos on muodostunut, tyrosiinikinaasit aktivoituvat ja lähtevät liikkeelle solun sisällä. Ne toimivat liittämällä proteiinien pintaan fosfaattiryhmän, joka muuttaa proteiinien käyttäytymistä.



5. Proteiinien toiminta ohjaa solun uuteen vireystilaan. Riippuen siitä mikä ErbB-reseptori on aktivoitunut tai minkä toisen ErbB-reseptorin kanssa se on muodostanut sidoksen, solu voi jakautua, erilaistua, eliminoidua apoptoottisesti tai jäädä lepotilaan.



6. Kun reseptorit ovat täyttäneet tehtävänsä, ne vajoavat solun sisään.

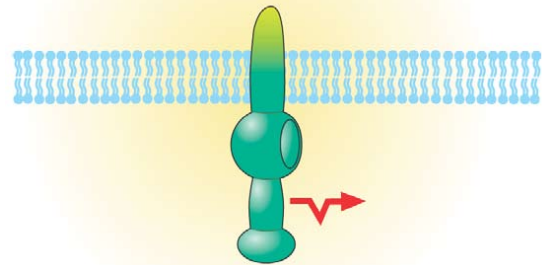


7. Solun sisällä reseptorit joko tuhoataan tai kierrätetään takaisin solun pinnalle.

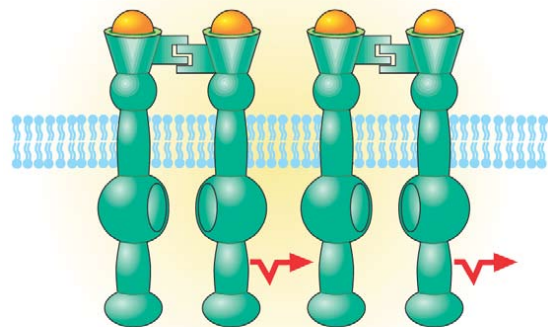
Miten syöpä voi kehittyä tyrosiinikinaasien toiminnan kautta?

Koska ErbB-reseptorit säätelevät monia solun toiminnan kannalta keskeisiä tehtäviä, niiden poikkeava toiminta voi johtaa solujen liialliseen kasvuun. Esimerkiksi neljänneksessä rintasyöpätapauksista ErbB2-reseptorin toiminta on häiriintynyt. Normaaleilta soluilta on tunnistettu kolme strategiaa, joilla ne voivat muuntua syöpäsoluksi tyrosiinikinaasireseptorien toiminnan kautta.

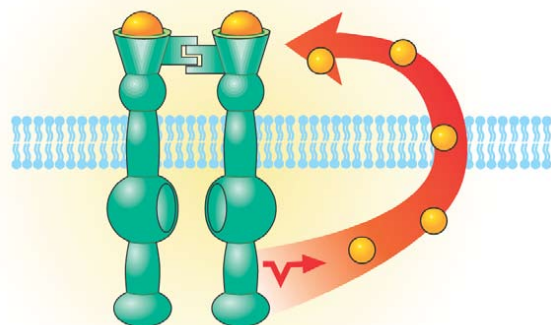
1. ErbB-reseptoria koodaavassa geenissä voi olla mutaatio. Esimerkiksi EGFRV800L-mutaatio aiheuttaa muutoksen reseptorin rakenteessa. Solun ulkopuolelle pilkistävän pään muoto muuttuu siten, ettei se enää tunnista EGF-kasvutekijöitä eivätkä nämä kykene enää sitoutumaan siihen. Tyrosiinikinaasit tulkitsevat tämän siten, että reseptoriin on koko ajan sitoutunut jokin kasvutekijä ja ne piiskaavat solun jatkuvaan kasvuun.



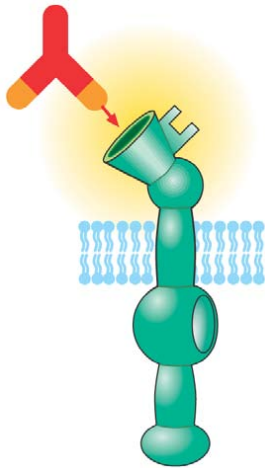
2. Reseptoreita koodaava geeni toimii muuten oikein, mutta joutuu ylikierroksille. Tämä johtaa siihen, että solun pinnalle muodostuu liikaa ErbB-reseptoreita. Kun reseptoreita on liian paljon, ne alkavat stimuloida toisiaan ja pitävät solun jatkuvasti aktiivisen jakautumisen vaiheessa.



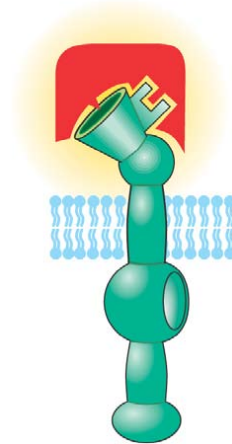
3. Solu tuottaa itse omat kasvutekijänsä. Se vapauttaa EGF-molekyylejä solun ulkopuolelle ja nämä sitoutuvat sen omiin reseptoreihin. Näin solu ei ole enää riippuvainen ulkoisesta EGF:stä ja pääsee karkuun muiden solujen säätelyjärjestelmästä.



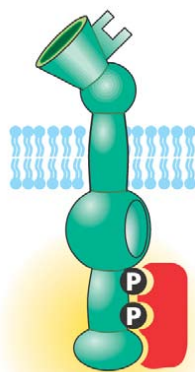
Koska syövän kehittyminen tyrosiinikinaasien toiminnan kautta on monivaiheinen prosessi, se avaa myös monia erilaisia mahdollisuuksia vaikuttaa siihen lääkkeillä.



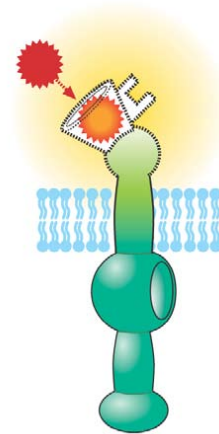
Monoklonaaliset vasta-aineet tarrautuvat reseptorin päähän. Kun reseptorin pää on tukittu, se ei enää tunnista kasvutekijöitä eivätkä kasvutekijät kykene enää sitoutumaan siihen. Tämä johtaa jakautumisen loppumiseen ja pysäyttää syövän etenemisen.



Antagonistit toimivat samalla periaatteella kuin monoklonaaliset vasta-aineet, mutta ne salpaavat reseptorin pään kokonaan. Antagonisteja voidaan kehittää spesifisesti vain yhdelle reseptorityypille tai sama antagonisti voi salvata kaikkia ErbB-perheen reseptoreita.



Pienimolekyyliset kinaasineestäjät toimivat reseptorien häntäpäissä. Tässä tapauksessa kasvutekijät sitoutuvat normaalisti reseptoriin ja lähettävät viestin tyrosiinikinaaseille, mutta tyrosiinikinaasit eivät koskaan lähde eteenpäin. Kun viestin kulku katkeaa, myös syövän kasvu hiipuu.



Vasta-aineen mukaan voidaan panna jokin solunmyrky. Kun vasta-aine sitoutuu reseptoriin, myrky pääsee syöpäsolun sisään ja tappaa sen. Näin lääke ei ainoastaan estä syövän etenemistä, vaan myös tuhoaa kasvaimen.

Tällä hetkellä pisimmällä ollaan monoklonaalisten vasta-aineiden ja pienimolekyylisten kinaasinestäjien kehittämisessä.

Monoklonaalisia vasta-aineita on jo käytetty syövän hoidossa menestyksellisesti, mutta niillä on omat rajoituksensa. Koska monoklonaaliset vasta-aineet sitoutuvat reseptoriin kuin avain lukkoon, ne eivät tunnista mutaatioita tai muulla tavalla poikkeavia reseptoreita. Se tarkoittaa, että ne ovat tehottomia niitä syöpiä vastaan, joissa reseptorien ulkopuolelle pilkistävä pää on jollakin tavalla muuntunut. Toisen rajoitteen muodostaa monoklonaalisten vasta-aineiden suuri molekyylikoko. Tämän vuoksi ne eivät läpäise veri-aivoestettä ja ovat siis tehottomia aivoihin muodostuneita etäpesäkkeitä vastaan.

Pienimolekyyliset kinaasinestäjät kuuluvat syöpälääkkeiden seuraavaan sukupolveen ja niiden uskotaan kiertävän nämä esteet. Koska ne vaikuttavat reseptorin juuressa, ne säilyvät toimintakykyisinä riippumatta reseptorin pään muodosta. Toiseksi kinaasinestäjät ovat molekyylikooltaan riittävän pieniä läpäistäkseen veri-aivoesteen, minkä ansiosta ne voivat estää myös etäpesäkkeiden muodostumisen aivoihin. Yksi kinaasinestäjä voi myös sitoutua kahteen reseptoriin samanaikaisesti, mikä voimistaa lääkkeen tehoa.

