

Kreftutvikling og evolusjonsteori

DOKTORAVHANDLINGER

JARLE BREIVIK

Seksjon for Immunterapi
Immunologisk avdeling
Det Norske Radiumhospital
0310 Oslo

Darwins prinsipp om evolusjon gjennom naturlig utvalg danner grunnlag for den vitenskapelige forståelse av levende systemer. I løpet av det siste tiåret har det vokst frem en økende bevissthet om at også prosessen som leder frem til kreftsykdommer må forstås i lyset av dette prinsippet. Generelt sett innebærer dette at kreftcellene utvikler seg i samspill med det miljøet de befinner seg i etter samme prinsipp som organismer i et økosystem. I denne avhandlingen har vi kombinert dette darwinistiske perspektivet med dagens molekylære forståelse av kreftutvikling.

Utgangspunktet for prosjektet var å påvise genetiske forandringer i kreftceller som kunne gjenkjennes av immunsystemet og dermed benyttes som angrepspunkt for terapeutiske kreftvaksiner. Ved å analysere disse genetiske dataene i relasjon til nøkkelfaktorer i pasientens immunsystem (HLA-molekyler) fant vi indikasjoner på at immuncellenes drapsmekanismer former kreftutviklingen. I darwinistiske termer kan man si at immunsystemet innebærer en viktig seleksjonsfaktor som kan være avgjørende for om en bestemt neoplastisk celle skal proliferere eller elimineres.

De utviklede teknikkene for genanalyse av kreftceller ble også benyttet til å screene for genetiske forandringer i et stort materiale av kolorektalkarsinomer. I disse studiene påviste vi nye sammenhenger mellom genetiske forandringer i kreftcellene og klinisk-patologiske faktorer som kjønn, alder, tumorlokalisasjon og stadieinndeling. Spesielt interessant var en markert forskjell mellom de genetiske forandringene i svulster fra det proksimale og det distale segmentet av tykktarmen.

I søken etter en biologisk forklaring på dette fenomenet systematiserte vi en stor mengde data relatert til genetiske, biokjemiske og epidemiologiske forskjeller mellom kreftutvikling i ulike deler av tarmen. Dette arbeidet avdekket en rekke nye sammenhenger mellom genetiske forandringer og

tarmmucosas mikromiljø, bl.a. relatert til kosthold, gallesyremetabolisme og tobakksforbruk. Med basis i det darwinistiske prinsipp kunne vi dermed utvikle modeller for hvordan samspillet mellom miljø og genetikk former kreftcellenes utvikling.

Disse modellene gav dessuten ny innsikt i noen av dagens mest omstridte temaer innen kreftforskning. Modellene viser bl.a. at kreftcellenes manglende evne til å reparere ødelagte gener kan sees på som en tilpasning til det miljøet de vokser i. Dette har betydning for å forstå hvordan både miljøfaktorer og kreftmedisiner påvirker organismen. I tillegg er denne avhandlingen den første til å påpeke at det ikke bare er de tradisjonelle genene som utvikler seg i henhold til Darwins teori, men at dette prinsippet også gjelder for mønstre av molekyler som sitter på toppen av genene, såkalt DNA-metylering. Disse mønstrene, som også blir kalt epigener, regulerer genene de sitter på, og har en sentral rolle i embryologisk utvikling, aldring og kreftutvikling.

- *Avhandlingens tittel*

- On the evolution of cancer – an experimental and theoretical analysis of coevolution between genetic and non-genetic replicators in colorectal carcinogenesis

- *Utgår fra*

- Immunologisk avdeling,
 - Det Norske Radiumhospital
 - og
 - Institutt for transplantasjonsimmunologi
 - Rikshospitalet
 - *Disputas 27.4. 2000*
 - Universitetet i Oslo
-

Publisert: 10. juni 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. februar 2026.