

Membranprotein gir håp om nye antibiotikatyper

En kanadisk forskergruppe har nylig publisert krystallstrukturen til et membranprotein som er essensielt for bakterienes celleveggdanning. Dette kan være et viktig skritt for utvikling av nye antibiotika.

Bakteriecelleveggen består av sukkerkjeder holdt sammen av peptider, og den beskytter bakteriene mot osmotisk stress. Den bygges opp av enzymene glykosyltransferase og transpeptidase. Disse enzymene er helt nødvendige for oppbyggingen av celleveggen og er således gode angrepspunkt for antibiotika. Betalaktamantibiotika hemmer transpeptidase, mens glykosyltransferase har vært vanskelig å studere pga. laboratorietekniske problemer.

I en ny studie har man nå løst dette problemet og har publisert den tredimensjonale strukturen til dette enzymet (1). I tillegg har man funnet et bindingssted for enzymhemmeren moenomycin og dermed åpnet veien for utvikling av nye antibiotika.

– Penicillinet revolusjonerte i sin tid infeksjonsmedisinen, men omfattende bruk

har medført resistensproblemer. En helt ny celleveggghemmer vil være et viktig nytt armamentarium i kampen mot bakterielle infeksjoner, spesielt fordi målet er nytt og forskjellig fra transpeptidase, sier infeksjonsmedisiner Dag Torfoss ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet.

– Hvis et slikt middel også vil ha effekt mot multiresistente gramnegative staver, vil betydningen kunne bli svært stor. Foreløpig er vi i en tidlig fase av dette prosjektet, og sannsynligvis vil bakteriene over tid også her slå tilbake og utvikle resistens. Moenomycin har vært brukt i veterinærmedisinen, men på grunn av lav absorpsjon er det ikke brukbart hos mennesker. Det gjenstår å se om noe humanmedisinsk medikament ser dagens lys, sier Torfoss.

Åslaug Helland

aslaug.helland@gmail.com
Tidsskriftet

Litteratur

1. Lovering AL, Castro LH, Lim D et al. Structural insight into the transglycosylation step of bacterial cell-wall biosynthesis. *Science* 2007; 315: 1402–5.

Proteiner samarbeider for å metastasere

Fire proteiner samarbeider for å lage nye blodkar, slippe tumorceller ut i sirkulasjon og etablere metastaser ved brystkreft. Det viser en ny studie.

De fleste som dør av kreft, dør på grunn av metastaser. Forskere har nå identifisert fire gener hvis produkter bidrar til brystkreftsvulsters metastasering til lunge (1). Genene er epirugulin, cyclooxygenase-2 (COX-2) og to metalloproteinaser.

Den amerikanske forskningsgruppen har ved hjelp av muse- og cellemodeller funnet økt ekspresjon av en rekke gener i lunge-metastaser. Nå har de studert hvilken effekt fire av disse genene har på tumorvekst, lungemetastasering, angiogenese og apoptose.

Med kreftceller fra lungemetastaser som utgangspunkt etablerte forskerne nye cellelinjer der de fire genene var stabilt hemmet. På den måten kunne de studere effekten av å hemme genuttrykket av ett enkelt eller flere av de fire genene. Inaktivering av ett av genene i brystkreftceller medførte en moderat hemming av tumorvekst og lungemetastasering. Hemming av alle fire medførte en additiv effekt. Videre fant de lik-

nende additive effekter ved å hemme genproduktene medikamentelt hos normale mus.

– Denne artikkelen har stor betydning og relevans, sier postdoktor Geir Olav Hjortland ved Tumorbiologisk avdeling, Rikshospitalet-Radiumhospitalet. Metodologisk er det benyttet elegante modeller for tumorvekst og metastasering, og forskerne har overvunnet vanskene med å produsere cellelinjer med stabil hemming av genuttrykk av flere gener samtidig.

Studien og metastasemodellene er imidlertid kun basert på én enkelt etablert brystkreftcellelinje og subcellelinjer etablert av denne. Det gjenstår derfor å undersøke den kliniske relevansen disse funnene har for pasienter med brystkreft, sier Hjortland.

Åslaug Helland

aslaug.helland@gmail.com
Tidsskriftet

Litteratur

1. Gupta GP, Nguyen DX, Chiang AC et al. Mediators of vascular remodelling co-opted for sequential steps in lung metastasis. *Nature* 2007; 446: 765–70.

Oropharynxcancer korrelert med papillomvirus

Oral infeksjon med humant papillomvirus (HPV) er sterkt assosiert med kreft i oropharynx – uavhengig av alkohol- eller tobakksforbruk. Oralsex med flere end fem partnere eller vaginalsex med flere end 25 partnere er også sterkt assosiert med oropharynxcancer. Det er konklusjonen i en pasient-kontroll-studie med en kohort på 100 personer med nylig diagnostisert oropharynxkreft og 200 kontrollpersoner, som ble undersøkt ved Johns Hopkins Hospital i Baltimore i perioden 2000–05 (N Engl J Med 2007; 356: 1944–56).

De fleste pasientene var menn (86 %). Mange partnere var assosiert med en tredobling av kreftrisikoen (OR > 3). Jo færre partnere, desto svakere var assosiasjonen. Tumor var også assosiert med oralinfeksjon med HPV-16 og med minst én av de 37 HPV-typene. Seropositivitet for HPV-16 var også sterkt korrelert (OR 32).

Resultatene fra denne og andre studier tyder på en årsakssammenheng, men det kan ikke bevises i en pasient-kontroll-studie (Ugeskr Læger 2007; 169: 2384).

Mild astma – en dose daglig

Pasienter med mild astma, som er velkontrollert med flutikasoninhalasjon to ganger daglig, kan skifte ut behandlingen med én daglig flutikasoninhalasjon kombinert med salmeterol. Endringen fører ikke til flere episoder av behandlingssvikt. Til gjengjeld vil skifte til én tablett montelukast daglig medføre økt risiko for forverring. Det er konklusjonen i en randomisert, dobbeltblind, prospektiv studie publisert i *New England Journal of Medicine* (2007; 356: 2027–39).

Studien omfattet 500 pasienter med mild astma ved 19 behandlingssentre i USA. Alle var velkontrollert på flutikason 100 µg to ganger daglig. De ble allokert til enten uendret medikasjon, montelukast eller flutikason pluss salmeterol én gang daglig.

Etter 16 uker hadde ca. 20 % i flutikasongruppen og flutikason/salmeterolgruppen behandlingssvikt, mot 30 % i montelukastgruppen (hasardratio 1,6).

Studien burde også ha omfattet en behandlingsarm med inhalasjonssteroid én gang daglig for å belyse om dette ville hatt samme effekt på astmakontrollen som en daglig dosering av kombinasjonspreparatet, ifølge en kommentar i *Ugeskrift for Læger* (2007; 169: 2496).