**MELINDA REZELI**forskare vid Avdelningen för biomedicinsk teknik,
Lunds universitet*Vävnadsnitt från en tumör på ett objektsglas.*

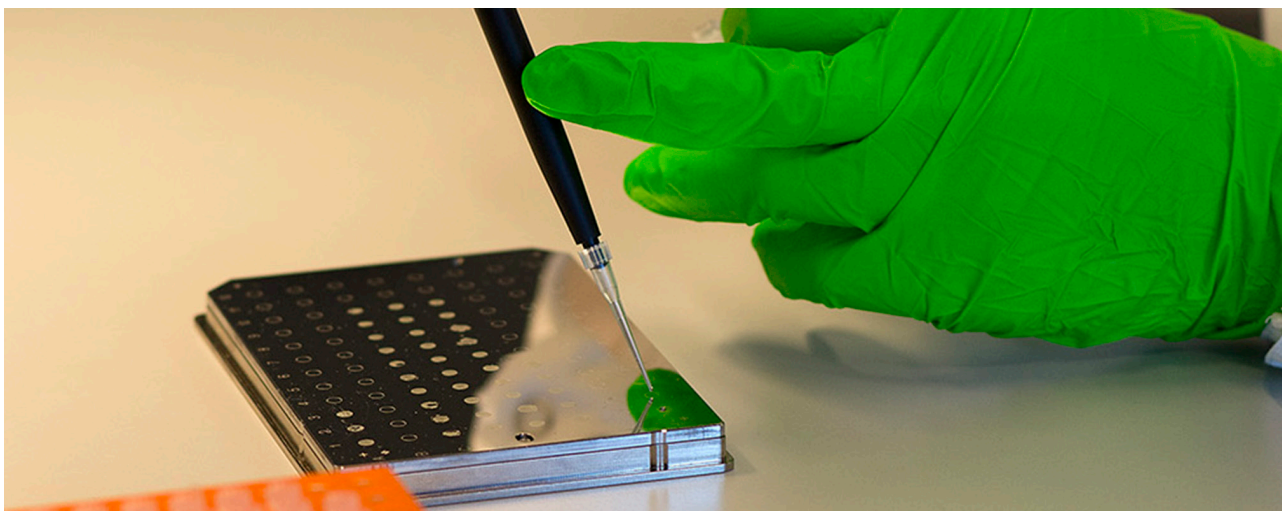
TUMÖRER KAPAR BLODKÄRL FÖR EGNA SYFTEN

En typ av cancerläkemedel fungerar genom att göra det svårare för tumören att bilda blodkärl. Dessa läkemedel kan vara olika effektiva. Ibland fungerar de i början men förlorar sedan verkan. Detta kan bero på att tumören inte längre behöver tillverka några egna kärl utan istället kapar cancerpatientens blodkärl för sina egna syften.

Att ta reda på hur stor betydelse denna process har i den kliniska verkligheten vid cancerbehandling är vad Melinda Rezeli, forskare vid Avdelningen för biomedicinsk teknik, Lunds universitet, arbetar med. Mer specifikt handlar hennes projekt om cancer och tumörers blodförsörjning. Metastaser från tjock- och ändtarmscancer, njurcancer och bröstcancer är vad hon studerar.

MÅSTE HA SYRE FÖR ATT KUNNA VÄXA

Celler som växer och delar sig behöver både syre och näring. För att tillgodose det behovet krävs god blodtillförsel. Detta gäller i högsta grad tumörceller som ofta har en hög delningstakt. Därför har läkemedel som hämmar kärlnybildning använts länge eftersom det är svårt för tumören att växa om den inte kan bilda nya kärl. Problemet med dessa läkemedel är att de inte alltid är effektiva. De kan också fungera bra i början men sedan bli mer eller mindre verkningslösa. En möjlig anledning till detta beskrev forskare i Ungern och Österrike för ett par år sedan. De kunde visa att tumörer som har bildat dottertumörer, det vill säga metastaser, kan ta över kärl i det organ den sitter i istället för att bilda egna. En tumör i lungan kan alltså börja använda sig av lungans kärl för sin egen blodförsörjning och behöver ju då inte bekymra sig så mycket om läkemedel som hindrar kärlnybildning.



På metallplattan läggs droppar av ämnet som ska analyseras i masspektrometern.

Än så länge är Melinda Rezelis forskning pre-klinisk, det vill säga den görs med hjälp av djurmodeller. Det hon vill ta reda på är bland annat vad som avgör om en tumör bildar sina egna blodkärl eller om den tar över organets befintliga. Hur ser till exempel signaleringen mellan cellerna ut när tumören tar över ett organs kärl? Och skulle man i kliniken kunna använda de reglerande proteinerna som utgör dessa signaler på något sätt? Kanske skulle de kunna vara en möjlig måltavla för nya anticancerläkemedel. Om man till exempel kunde blockera signalerna kanske man kan stoppa tumören från att ta över organets egna kärl och då måste den ju trots allt tillverka egna. Då skulle de traditionella läkemedlen mot kärlnybildning kanske fungera igen.

LETAR MARKÖR SOM FÖRUTSÄGER LÄKEMEDELS EFFEKT

Kanske skulle signalerna också kunna användas som markör för att ta reda på om läkemedel mot kärlnybildning har förutsättning att fungera. Att redan innan en behandling påbörjas kunna förutsäga om den kommer att vara effektiv eller inte är en fördel. Patienten slipper eventuella biverkningar i onödan och dessutom slösar man inte bort värdefull tid på en behandling som ändå inte kommer att lyckas.

För att hitta de reglerande proteinerna som kan utgöra signaleringen mellan cellerna används proteomik. Forskarna gör sig då en bild av alla proteiner som en cell tillverkar, det vill säga cellens proteom. I en och samma tumör kan det finnas områden där tumören bildar sina egna blodkärl och andra områden där den har tagit över organets kärl.

– Vi jämför proteomet från olika prover för att försöka hitta nyckelproteiner i cellsignaleringen. När vi hittat ett intressant protein kan vi slå ut just det proteinet från tumör-cellerna och se hur tumören reagerar och vilken effekt det har på tillväxten.

En annan teknik Melinda Rezeli och hennes kollegor använder är masspektrometrisk bildanalys. Med hjälp av det kan de följa läkemedelsmolekylerna och deras nedbrytningsprodukter i tumören. När ett vävnadssnitt analyseras i masspektrometern omvandlas signalerna i datorn till en tvådimensionell bild av snittet. Denna bild läggs sedan samman med en bild av samma snitt färgat på traditionellt sätt.

– Även om man kan ta reda på hur mycket läkemedel som finns i en tumör genom att operera ut den och analysera mängden säger det inget om ifall läkemedlet är jämnt fördelat i vävnaden. Med vår teknik får man en detaljerad karta över vävnaden där man kan se var läkemedelsmolekylerna ansamlas. Genom att också färga in läkemedlets receptorer, eller målmolekyler, kan vi se om läkemedlet har förutsättning att ha effekt och om det har hamnat rätt. Att kunna se var i tumören medel mot kärlnybildning tar vägen kan ge en ledtråd om ifall tumören bildar egna kärl eller om bara vissa delar gör det, säger Melinda Rezeli.

UPPLÖSNING PÅ CELLNIVÅ MED NY JONKÄLLA

Med masspektrometri skiljs molekyler åt genom deras olika vikt i förhållande till sin laddning. Det Melinda Rezeli nu har fått pengar av Lundbergstiftelsen till är inte en ny ett masspektrometer utan ett tillbehör till en av dem som redan finns på labbet. Det är en jonkälla som ger elektisk laddning till provet som ska analyseras. Med den nya jonkällan kommer vävnadssnitten kunna avbildas med mycket högre upplösning är tidigare.

– Med den nya jonkällan blir upplösningen fem till tio mikrometer och det är ungefär så stor en enskild cell är. Med apparaturen som vi redan har är det cirka 50 mikrometer mellan punkterna så det kommer att blir en stor skillnad. Dessutom kommer analyserna att gå snabbare.