



Hormonproverna får gå genom dessa små silicakolonner för att tvättas.

MÄTER KÖNSHORMON MED MYCKET KÄNSLIG METOD. HOPPAS PÅ BÄTTRE CANCER-BEHANDLING.

Könshormonernas biologi är ett klassiskt område som länge varit en självklar del av medicinundervisningen. Det är alltså inte direkt något nytt och trendigt forskningsfält. Trots det kan det vara just här nyckeln finns till att förstå prostata-cancer som är den vanligaste cancerformen i Sverige.

Matti Poutanen, forskare vid avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition, Sahlgrenska akademien, arbetar med sin forskargrupp för att förstå varför prostata-cancer ibland beter sig aggressivt och bildar metastaser, och ibland inte. Metastaser bildas vid denna cancertyp framför allt i skelettet och det är här den stora skadan sker.

– Benet börjar växa på ett okontrollerat och ostrukturerat sätt, blir skört och går lätt sönder. Det kan leda till både smärta, blödningar och kompression av ryggmärgen. Dessutom kan benet börja läcka kalciumjoner till livshotande nivåer, säger Matti Poutanen.



MATTI POUTANEN
forskare vid avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition, Sahlgrenska akademien



”Mellan den inaktiva och aktiva formen av ett hormon kan det skilja så lite som en enda väteatom. Därför använder vi nu masspektrometri i stället där olika molekyler separeras utifrån sin vikt.”

TUMÖREN KAN SJÄLV TILLVERKA HORMON

För att fungera normalt behöver prostata-körteln det manliga könshormonet testosteron. Det bildas i testiklarna och förs via blodet till prostatan som omvandlar det till en mer aktiv form, dihydrotestosteron (DHT). Hos äldre män är det DHT som får prostatan att förstoras vilket kan ge problem med till exempel urinläckage. Dessutom stimulerar manligt könshormon cancertillväxt hos äldre män, och därför kan prostatacancer behandlas med så kallad kemisk kastrering. Det innebär att man med hjälp av läkemedel blockerar tillverkningen av testosteron i testiklarna för att liksom lätta på prostatans gaspedal.

– Man har tidigare trott att det räcker med att mäta testosteron i serum för att försäkra sig om att mängden i prostatan har minskat, men nu vet vi att mängden i serum inte behöver spegla mängden i vävnaden. Nu har vi också förstått att en prostatatumör, eller en dottertumör, själv kan tillverka aktivt könshormon eller aktivera hormon som kommer från blodcirkulationen.

De olika könshormonerna, steroiderna, är molekylärt sett ganska lika. Samma byggstenar används för tillverkning av olika steroider och en steroid kan enkelt byggas om till en annan i kroppen. För att mäta olika, både aktiva och inaktiva former

av könssteroider, och dessutom inte bara i serum utan också i olika vävnader krävs avancerad labbteknik. Tidigare metoder där antikroppar riktade mot steroiderna användes för att märka in dessa, är alldeles för okänsliga.

– Mellan den inaktiva och aktiva formen av ett hormon kan det skilja så lite som en enda väteatom. Därför använder vi nu masspektrometri i stället där olika molekyler separeras utifrån sin vikt.

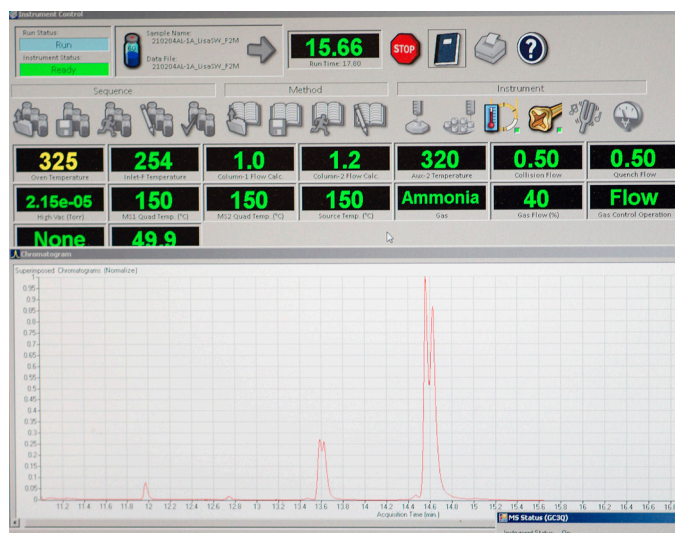
KAN MÄTA LÅGA HALTER I OLIKA SORTERS PROV

Den gamla masspektrometern på Matti Poutanens labb har fått jobba hårt. Förutom av hans egen grupp används den också av andra forskare, bland annat de i professor Claes Ohlssons grupp, med expertis kring ben och osteoporos.

Den gamla, slutkörde masspektrometern ska nu gå i pension och ersättas av en ny. Det är till denna Lundbergstiftelsen har donerat pengar. Med den ska man kunna mäta mycket låga halter könshormoner och i olika typer av prov så som blod, vävnad, urin, avföring och ryggmärgsvätska från både människor och experimentella modeller. Matti Poutanen hoppas kunna göra en steroidkarta över kroppen, med både aktiva och inaktiva former

Labbet får även prover från andra labb för analys. Här hormonprover från Karolinska Institutet.

Topparna är resultatet av analysen i masspektrometern. Den stora motsvarar progesteron som det finns mycket av, men det finns också en mängd riktigt små toppar. Forskargruppen är bland dem i världen som har känsligast analysmetod och kan därför detektera riktigt låga hormonnivåer.





och dessutom de olika förstadierna. Matti Poutanen har haft god nytta av samarbete och diskussioner kring masspektrometri med Henrik Ryberg vid Klinisk kemi på Sahlgrenska universitetssjukhuset.

Matti Poutanen och hans kollegor använder en experimentell musmodell som efterliknar human metastaserande prostatacancer för att försöka lista ut varför metastaserna får benet att börja växa. En hypotes är att metastaserna tillverkar manligt könshormon som sedan i benet omvandlas till det kvinnliga könshormonet östrogen. Östrogen har betydelse för den normala bildningen av ben både hos kvinnor och män, men i metastaserna blir benet som bildas onormalt och av dålig kvalitet.

– Det blir helt enkelt för mycket ben, på fel plats och med fel struktur. Om vår hypotes är riktig kanske man skulle kunna tänka sig ett nytt läkemedel mot aggressiv prostatacancer som blockerar både testosteron och östrogen, säger han.

NYUPPTÄCKT MANLIG STERIOD BAKOM KVINNOSJUKDOM

Att hormonernas biologi inte är lika enkel som man tror om man läser en textbok i medicin, är Matti Poutanen övertygad om.

– Vi hittar hela tiden nya steroider som kan förklara sjukdomar som vi tidigare inte visste orsaken till. Ett exempel är polycystiskt ovarialsyndrom som kan göra det svårt för kvinnor att bli gravida. Den verkar bero på en tidigare okänd manlig könssteroid. Och det finns säkert hundra enzymer i omvandlingen av steroider som vi ännu inte känner till.

Att det finns så många parallella syntesvägar för könshormoner är något en hormonberoende tumör kan utnyttja. Om en syntesväg blockeras av ett anticancerläkemedel kan tumören i stället ta till en annan. Matti Poutanen liknar det vid att försöka dämna i en flod.

– Först samlas vattnet i en stor damm men sedan rinner det bredvid och hittar nya vägar förbi hindret.

Om vi förstod mer om könssteroiderna skulle det sannolikt leda till effektivare behandling av prostatacancer, men även till andra vanliga hormonberoende cancerformer som till exempel bröst- och äggstockscancer, menar Matti Poutanen. Hans mål är att hitta nya biologiska markörer som i ett tidigt skede av sjukdomen kan visa vilka prostatatumörer som med stor sannolikhet sprider sig till skelettet och vilka som är av den snällare sorten.

”Vi hittar hela tiden nya steroider som kan förklara sjukdomar som vi tidigare inte visste orsaken till. Ett exempel är polycystiskt ovarialsyndrom som kan göra det svårt för kvinnor att bli gravida. Den verkar bero på en tidigare okänd manlig könssteroid.”

Andreas Landin är biolog och arbetar i Matti Poutanens forskargrupp.



Andreas Landin i färd med att ladda prover på masspektrometern. Anna Karin Norlén, analytisk kemist, tittar på.

