

Kreftcellen har fått økenavnet «såret som aldri gror», fordi hun stadig roper om oppmerksomhet fra alle kroppslige instanser. Når kroppen får et sår, er det grunn til å synes synd på seg selv, og rope om hjelp. Da kommer immunceller løpende, og etablerer et skadeåsted med betennelse og generell hurlumhei. Slik blir eventuelle inntrengere fjernet, og skadet vev erstattet med vekst av nye celler.

En kreftcelle derimot, er kronisk sutrete. Ved å spille offerrollen utnytter hun immunapparatet og normale mekanismer myntet på sår og infeksjoner. Hun korrupperer de som jobber i immunforsvaret over på sin side. Reaksjonen til immuncellene er rett, men på fullstendig feil tidspunkt. Det er jo ingen skade som har skjedd, det er bare kreftcellen som forlanger oppmerksomhet.

Kreftcellen uttrykker nye gener som ikke før ble uttrykt, den gang hun var en redelig celle. Dette fører til at en ganske tilfeldig kombinasjon av proteiner blir laget. Det gir henne et sammensurium av egenskaper som inspirerer henne til å ta seg nye jobber. Hun kaster seg inn i en høytstående militær stilling i immunforsvaret som hun slett ikke er kvalifisert til, og slenger rundt seg med kommandoer. Hun tillater seg å skille ut signalstoffer som vanligvis kun immunceller av høy rang får håndtere. Immunceller av typen T celle har vanligvis lederansvaret, og administrerer på vegne av hele kroppen. Mens kreftcellen oppfører seg som en verdensleder med alt for mye nyvunnet makt på hendene, uten evne til å tenke lenger enn til enden av sitt eget slipps.

Mottakerne av signalene, reseptorene på cellene, er dessverre fullstendig ukritiske. De er besatt av å oppnå kjemisk likevekt, og binder signalmolekylene uten å mukke. Dermed blir maskineriet inni cellene satt i gang. Det organiseres diverse angrep på omliggende vev. Som i enhver krig kaller situasjonen for omfattende formering, i håp om å erstatte falne celler med nye celler. Vevet blir fullstendig gjennomsyret av propaganda i form av vekstfaktorer. Instruksene kommer ikke bare fra kreftcellen, men også fra ellers redelige, men nå korruperte immunceller. De rekrutterte immuncellene gjorde sitt beste for å bevare likevekt. De skjønnte at det var fremmede til stede, de registrerte at noe var skjedd, og satte inn tiltak for å ordne opp. De laget kalas og oppmuntret dermed til celledeling av alle celler i nærheten, inkludert kreftcellen.

Det er en stilltiende avtale i kroppen at alle celler avslører på utsiden hva som foregår på innsiden. Celler viser villig frem et eksemplar av alle typer molekyler som er å

finne inni cellen. Denne ærligheten er nødvendig slik at immunforsvaret kan arrestere celler som viser avvikende tilbøyeligheter, de som uttrykker fremmede proteiner. Hvis en celle viser frem fremmede proteiner, tyder det på at den enten er blitt invadert av et virus, eller at muterte gener har oppstått. Muterte gener resulterer i deformerte protein. Slike protein kan ikke håpe på forståelse og tilrettelegging, de blir tvert imot sporenstreks angrepet og fjernet fra stedet. Cellen som ga dem husly mottar samme nådeløse behandling. Kreftcellen bærer derimot hatt og løsbart, og unngår å bli kjent igjen av soldater i immunforsvaret. Hun er ikke åpen om hvem hun er og hva hun tenker. Hun velger ganske enkelt ikke å vise frem sine proteiner, slik at ingen immunceller fatter mistanke. Celler som er overtatt av virus eller som har fått avvikende idéer i form av proteiner uttrykt på feil tid og feil sted, er dessuten moralsk forpliktet til å erklære dette til systemet. De regelrett roper om å bli spist opp av immunceller av typen fagocytter, som gafler dem i seg. I henhold til avtalen vil dødsdømte celler selv annonsere sitt endelikt. Fagocytene spiser de celler som flagger dødsdom-proteinet på utsiden. Kreftcellen trosser selvsagt dette budet, hun har lite planer om å bekjenne moralsk forfall. Dermed lar fagocytene henne herje videre i ekspansjonen av bedriften sin.

Jeg unner ingen mennesker og ingen land, det styresettet som råder på innsiden av huden. Der inne får neppe noen menneskerettighetsorganisasjon ordet. Som flercellede organismer skal vi være sjeleglad for cellens ekstreme selvoppofring. Vi er helt avhengig av at ikke enkeltcellen står på barrikadene for uavhengighet og frihet. Den er heldigvis fullstendig lojal til det totalitære kommunistveldet som regjerer der inne. Celler som lever i en flercellet organisme velger å ofre seg, fordi de opplever å vinne så uendelig mye mer på å leve kollektivt. De største sprangene i evolusjonen av flercellede organismer - fra kollektivt orienterte bakterieceller hele veien til mennesket - kjennetegnes nettopp ved at enkeltceller har godtatt mer og mer snevre oppgaver, til det beste for kollektivet. Når hver enkelt celle spesialiserer seg til å bli skikkelig flink til én enkelt jobb, snarere enn å være passe middelmådig i flere jobber, vil samarbeidet mellom mange spesialiserte celler vinne konkurransen. Det er ganske kjedelig, ensformig og gjentakende arbeid, men sånt bryr ikke cellen. Den verdsetter sikkerheten kollektivet tilbyr. De gir etter evne og får etter behov.

Denne villigheten til å gjøre det som er best for gruppen, ta hensyn til andre, har utartet seg dithen at redelige celler utfører selvmord så fort de oppdager en mangel hos seg selv. Den velger dessuten en type selvmord som skaper minst mulig blest. I stedet for å slenge sine indre celleorganer i øst og vest - slik at man kunne tro det var et sår på ferde - og dermed tiltrekke oppmerksomhet fra immunforsvaret, pakkes

cellebestanddelene møysommelig inn i membranstrukturer. Alt som blir igjen er et par fettblærer med næringsstoffer inni, som trengende naboceller kan gjøre nytte av. Stort mer selvutslettende enn dette kan *man vel neppe bli*. Denne formen for regulert celledød forekommer ofte i kroppen. Det kalles apoptose og benyttes blant annet når man skal lage hule strukturer, slik som kanaler i melkekjertlene i brystet. Da bygges det først med voldsom optimisme et byggeprosjekt i fortetningssonen verdig, påfulgt av total rasering av alt inventar for å lage plass til der melken skal strømme.

Men Kristine kommer neppe til å ta livet av seg noen gang. Hun har andre mål i livet enn selvoppofrende lydighet for massene. Hun er av den overbevisning at man må ta sitt liv i egne hender. Hevde sin rett, og ta sin plass. Kollektivet kan seile sin egen sjø. Hacking av viktige informasjonskanaler gjør at velmenende immunceller har gitt henne utferdstrang. Hun får lyst å vandre ut av vevet, inn i blodet, og videre til andre vev, og dermed utvide svulst-bedriften sin til et multiorgant selskap. Hun tenker nostalgisk tilbake på den gangen da hun var encellet, en gang langt tilbake i evolusjonen, og glorifiserer den friheten det innebar. Mens normale celler avfinner seg med å bli skikkelig god til å gjøre én ting, protesterer kreftcellen. Hun inneholder en fullstendig vilkårlig samling proteiner som angivelig kunne gjøre henne i stand til å utføre flere yrker, men hun nekter å bli en lojal levercelle eller en lojal hjernecelle. Hun satser på en karriere som middelmådig levercelle og hjernecelle på en og samme tid. Hun vil være selvforsynt og utføre alle nødvendige livsoppgaver på egen hånd, ved å produsere både leverproteiner og hjerneproteiner i en eneste suppe. Hun gaper for høyt, hun ser ikke egen begrensning. Det er dømt til å mislykkes. Hun fantaserer om amøben som svømmer inn i solnedgangen. En encellet organisme helt uten forpliktelser og krav fra andre celler, slik celler i flercellede organismer må bale med. Kreftcellen ønsker flere muligheter for personlig utvikling. Hun driver selvrealisering på høyt plan, med mange baller i luften og utallige verv. Hun er riktignok ikke spesielt god til noe av det, men holder motet oppe med et oppblåst selvbilde. Hennes visjon er å gå baklengs i utviklingen og bli mindre spesialisert. Dette er en forretningsidé til forveksling lik en stamcelle, også kalt en opprinnelsescelle. En stamcelle er multipotent, den har all verdens potensial, men har foreløpig ikke tatt noen karrierevalg. En totipotent stamcelle gir opphav til et embryo og omsider et helt menneske. En slik pioner vet når dens jobb er gjort. Når et samfunn er etablert, er det ikke lenger behov for å pløye ny mark, men heller finne sin plass i samfunnet og ta hensyn til medmennesker. Kreftcellens heller patetiske forsøk på å leke stamcelle blir bare tragisk, hun blir aldri noe annet enn ung og lovende. Alt hun oppnår er sin egen og sin velgjørers sikre død.

## **Kronisk, men ikke dødelig**

**Stråling innebærer en teppebombing av kroppen med total utrydding av kreften som mål. Det finnes mindre krigerske metoder.**

Kreftbehandling domineres fremdeles av stråling og kjemoterapi. Når vi skjønner hvordan cellene kommuniserer kan vi velge en annen strategi. Vi kan gå i dialog med kreftcellen og spesifikt be denne om å slutte å invadere kroppen. Cellene i kroppen kommuniserer omtrent som du og jeg snakker med hverandre, men ikke gjennom ord og tale. Inni cellen jobber noen travle typer - også kalt proteiner - som ved å vri og vrenge seg tiltrekker og frastøter hverandre. Slik sendes beskjeder fra vevet utenfor inn til cellens innerste.

Jeg var en gang en storøyd biokjemistudent på første rad som ble helt befippet da jeg skjønte hvor intuitiv proteinenes livsførsel faktisk er. Dette må alle få vite, tenkte jeg! En treåring kan begripe dette, like lett som duploklosser.

## **Når kroppen skader seg**

Se for deg at noe er på gang i cellens omgivelser som krever tiltak. Huden har fått et sår, eller kroppen forventer at cellen skal produsere byggestoffer for å holde organene gående. Det trengs melkemolekyler til morsmelken, muskelfibre så biceps kan bygges under trening og celledeling for å erstatte drepte celler i et sår. Oppskriften på byggestoffene finnes i arvestoffet innerst inne i cellen. Der inne skjer også produksjonen. Når kravet fra kroppen skal besvares må beskjeden formidles fra utsiden av cellen helt inn i cellekjernen.

Et sendebud fra såret ankommer cellens overflate. Det er et molekyl med form som et konstant favntak. Et annet molekyl, ved navn reseptor, kan tilby fasongen av en trøstende nakke som stikker ut av cellen, med skuldre som passer perfekt mellom sendebudets armer. Når de to molekylene, sendebud og reseptor, omfavner hverandre blir det kjemi mellom dem. Reseptoren har hode og armer vendt ut av cellen og beina vendt inn. Resultatet av den hete omfavnelsen er at reseptoren vrir og vrenger beina i en ny fasong.

## **Stevnemøte mellom proteiner**

Dette pirrer nysgjerrigheten til enkelte proteiner som befinner seg mellom reseptorens bein innunder cellemembranen. Proteinene der passer perfekt på leggen til reseptoren. Reseptoren blir et møtested for intens sjekking der proteinene finner likesinnede. Noen oppdager at formene deres passer i hverandre som puslespillbrikker, og samler seg i langvarige, koselige klemmer. Sammen får de

evnen til å spleise et nabopar, som igjen kan spleise et tredje par lenger nede i reaksjonsveien, et stykke nærmere cellekjernen. Vi får en serie av lidenskapelige stevnemøter hele veien fra cellemembranen og inn til cellekjernen.

Ett av proteinene tilegner seg den fjerne fasongen som skal til for å få tilgang til cellekjernen. Dette proteinet har en forkjærlighet for lange, slanke, heliksformede strukturer. Det legger seg i skje rundt DNA-molekylet. Den DNA biten som har fått spotlyset rettet mot seg får innholdet sitt uttrykt. Et byggestoff lages basert på oppskriften som står i denne bestemte DNA biten. Slik svarer cellen på sendebudet utenfra ved å produsere et bestemt byggestoff. Produktet av alle stevnemøtene vandrer ut og gjør nytte i cellens nabolag. Balansen er gjenopprettet, krisen er over.

### **Den gretne naboen**

Så plutselig — midt i lykken opplever proteinene at et konkurrerende protein kommer inn og lager dårlig stemning, la oss kalle ham «den gretne naboen». Han reagerer på den intense aktiviteten rundt reseptoren og tvinger parene til å bryte bånd og gå hver til sitt. Reseptoren går ut av omfavnelsen og får tilbake sin opprinnelige, kjedelige fasong. Kommunikasjonen er brutt. Den gretne naboen hindrer at cellen løper løpsk, og i stedet produserer akkurat den mengde protein som trengs for å løse problemet. Reguleringen som den gretne naboen bedriver sikrer at cellen deler seg i to og ikke ti obsternasige datterceller, og at kroppen ikke mottar tjue liter morsmelk når den ba om to desiliter.

En sjelden gang hender det riktignok at proteinene gir blanke i den gretne naboen. Proteinparene nekter å forlate hverandre, selv om de får beskjed om det. Reseptoren insisterer på å beholde sine yppige former, selv om sendebudet for lengst er dratt. Denne forkvaklingen av protein-sinn kan skyldes mutasjoner som får dem til å skifte personlighet, og gir dem ønske om å bli for alltid omkranset og innflytelsesrik. Flere slike mutasjoner kan sammen gjøre cellen til en kreftcelle.

### **Kreftcellen tøyser grenser**

I en kreftcelle tar festen aldri slutt. Stadig nye proteiner rekrutteres til reseptoren og danner par. I andre tilfeller er proteinene veloppdragne nok, men den gretne naboen er mutert og dermed satt ut av spill. Resultatet blir en hjemme-alene-i-cellen-fest ute av kontroll. Cellen deler seg ukontrollert.

Til slutt har en metastaserende svulst tatt over hele nabolaget.

Proteinene sender - helt uforvarende - ut melding om unntakstilstand, og kriseapparatet i vevet rundt mobiliseres. Nabocellene stiller opp som om det faktisk

var en skade som trengte reparering eller tilførsel av nye celler. Men det er bare jævelungen som tøyer grenser når ingen ansvarlige setter foten ned. Den voldsomme oppmerksomheten, i form av stadige sendebud utenfra, gjør kreftcellen høy på seg selv og gir ham enda større vyer. Mer vekst, mer invasjon, mer reisevirksomhet til omliggende organer. Celler i nabolaget blir inspirert til å legge ned arbeidet og begynner også å feste. De vokser, invaderer og migrerer. Til slutt har en metastaserende svulst tatt over hele nabolaget.

### **Kreftforskernes søken**

Forskere leter etter molekyler som kan spille rollen som gretten nabo i kreftcellene. Et molekyl som er villig til å være den utrivelige fyren som bryter inn mellom proteinene og får dem til å skille lag. De ser etter noe som imiterer formen til dette gretten nabo-proteinet og derfor kan legge seg imellom og hindre omfavelse mellom to proteiner.

Slik naboen kan roe ned gemyttene på en hjemme-alene-fest før den går av hengslene, kan kreftmedisinen binde spesifikt til det muterte proteinet og få dette til å holde kjeft og slutte å omfavne andre. Det blir stille inni kreftcellen, cellekjernen får ikke lenger beskjed om å lage byggesteiner. Cellen slutter å dele seg. Samtidig kan livet gå sin gang i de friske cellene som lever rundt.

### **Dø med kreft, heller en av**

Skal vi finne en anledning til å bryte inn i samtalen i cellene må vi vite mer om hvilke proteiner som deltar i samtalen. Utvikling av resistens mot behandling er uunngåelig over lengre tid, kreftcellen vil før eller senere mutere seg gjennom hindringene. Vi trenger derfor et stort utvalg av medikamenter som kan tilbys når festen i cellen går over styr. Vi må innse at den endelige kreftkuren kanskje aldri blir funnet, før eller siden - det kan gå flere tiår -men før eller siden muterer kreftcellen slik at den kan leve til tross for medisinen. Da må vi hente inn en ny medisin, vi trenger et stort utvalg å ta av. Kan hende kan kreft bli en kronisk sykdom heller enn en dødelig sykdom. Slik som hjerte- og karsykdommer og HIV. En sykdom man dør med heller en av.

# Dårleg leiing, ukultur og nedbemanning – ikkje greitt å vere celle i eit gamalt bryst

Etter overgangsalderen blir normale kreftbeskyttande mekanismar hemma i brystet.

Av **Henriette Christie Ertsås (PhD)**, Institutt for Biomedisin/ CCBIO. Publisert  
15.06.2018  
Sist oppdatert 15.06.2018

## Levekåra til brystceller

Eg har samanlikna brystceller frå kvinner før og etter overgangsalderen. Desse cellene har levd i forskjellige mikromiljø. Mikromiljøet er den umiddelbare omgivnaden rundt kvar celle og består av naboceller, signalmolekyl og fiberprotein. Mikromiljøet fungerer på same måte som eit nabolag i den forstand at eit godt mikromiljø bringar fram gode eigenskapar hos borgarane sine, mens eit dårleg mikromiljø gjer cella antisosial og aggressiv.

Kroppen er nemleg ikkje eit genetisk einevelde. Det som gjeld er ikkje berre kva gen du har, men kva for nokre gen som faktisk blir brukt som oppskrift til å lage protein. Og korleis blir det bestemt? Jo, vevet rundt cellene driv intens lobbyverksemd og avgjer kva gen som får lov å uttrykkje seg i den enkelte celle.

Eg oppdaga at celler som har levd i ein gammal kropp ikkje tar instruksjon frå omgivnaden på same måte som celler i ein ung kropp gjer. Celler som har levd i eit gammalt mikromiljø reagerer dessutan tregare på instruksjonar frå omgivnaden. Desse forandringane skyldast truleg at ei celle som har levd i ein gammal kropp er blitt ei anna, ho har forandra identitet etter lengre tids opphald i eit forandra mikromiljø.

### Ulike typar brystkreft:

Éin type brystkreft er aggressiv, då tar ikkje cellene lenger imot beskjedar frå kjønns hormona. Brystkreft knytt til arvelege mutasjonar slik som mutert BRCA gen resulterer i denne type brystkreft, som gjerne oppstår før overgangsalderen. Fleirtalet av dei som får brystkreft er derimot eldre kvinner. Gjennomsnittsalderen for ein brystkreftdiagnose i Noreg er 62 år. Den typen brystkreft eldre kvinner utviklar er typisk mindre aggressiv, cellene har framleis evne til å respondere på hormon og kreften er i større grad korrelert med overvekt, tal på graviditetar og ammeperiodar – altså miljø framfor gen.

## Forverra levekår i aldrande mikromiljø

Eit aldrande mikromiljø er kjenneteikna av ei moglegvis velmeint, men ikkje heilt vellukka strukturell omorganisering av dei ulike «avdelingane» i brystet, idet mjølkeproduksjonen blir avvikla i overgangsalderen. Ein kan

gjærne skylde på dårleg leiing frå hormona si side, men det har antakeleg herska ein ukultur lenge før nedbemanninga av mjølkeproduserande celler blei iverksett.

Feittceller flyttar inn der det ein gong var mjølkeproduserande celler. Feittcellene freistar å ta over leiinga ved å produsere kjønns-hormonet østrogen. Einsidig østrogenstimulering utan innspel frå spesialiseringshormonet progesteron promoterer vekst på kostnad av funksjon, og me får ei overflod av melkekjertelceller som ikkje verkar, men berre driv dank og tar opp plass.

Det rådgivande laget av fiberprotein (laminin og kollagen IV) rundt kvar mjølkeproduserande eining i kjertelen blir brote ned og andre fiberprotein (kollagen I og fibronektin) tilhøyrande heilt andre avdelingar får sleppe til. Det gamle brystet produserer mykje kollagen I og fibronektin. Slike fiberprotein har ein tendens til å krisemaksimere, dei melder om skade i mikromiljøet sjølv om alt er vel. Dermed får ein kronisk betennelse i den nedlagte mjølkefabrikken, som eit samfunn i evig unntakstilstand.

Gamle celler er vel og merke ikkje automatisk kreftceller. Dei har sagt opp jobben og er ikkje lenger spesialisert til å gjere noko nyttig, dei likar gjærne å tru at dei er stamceller med masse potensial framfor seg. Der tar dei sjølv-sagt ganske feil. Det einaste dei har potensial for er enten å døy umerkande eller gjere skade.

## **Muterte celler bør utføre sjølv-mord**

Den manglande evna til å reagere og gjere nytte for seg gjer at cellene i dei eldre kvinnene ikkje følgjer reglane for rett cellulær åtferd skulle ein kreftmutasjon oppstå. Ei kvar fornuftig celle vil i slike tilfelle sporenstreks utføre sjølv-mord og fjerne seg sjølv frå vevet.

Eg observerte derimot at enkelte brystceller i eldre mikromiljø gav blaffen i slike regler. Dei levde vidare med mutasjonen som om inkje hadde skjedd. Nokre av cellene frå eldre kvinner levde på laboratoriet i beste velgåande i fleire cellegenerasjonar, opp til fleire månader, utan så mykje som å vurdere sjølv-mord, mens andre innsåg realitetane og la inn årene etter berre nokre dagar. Prøvane av celler frå eldre damer hadde til felles at dei ikkje tok sjølv-mord slik celler frå yngre damer plikttoppfyllande gjorde i den augneblink kreftmutasjonen blei introdusert i cella.

### **Cellesjølv-mord**

Cellesjølv-mord (apoptose) er kroppens viktigaste forsvar mot kreft. Mutasjonar oppstår heile tida, men heldigvis er ei mutert celle villig til å ofre seg for kollektivet, ved å ta sjølv-mord. Slik er det



multicellulære samfunnet innordna, vi kan prise oss lykkeleg for det. Det er dei veldig få unntaka der muterte celler nektar å døy det blir kreft av.

## Utsetje dårleg mikromiljø

Er det noko vi kan gjere for å påverke mikromiljøet? Det er iallfall ikkje bevist at cellenes skjebne ikkje kan bli påverka. Enkelte studiar hevder at vi gjennom sunn livsstil og riktig kosthald kan utsetje og teoretisk sett snu utviklinga mot eit dårleg mikromiljø og medfølgjande kreft (sjå lenker). Unngår vi overvekt treng ikkje cellene handtere stadig unntakstilstand i form av betennelse og inkompetent leiing frå feittcellene. Stompar vi røyken vert det mindre kaos forårsaka av krisemaksimeringa til fibronektin. Men ja, kreft skuldast i stor grad tilfeldigheiter du verken kan klandrast for eller påverke.

### Lenkjer

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27468217>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29790221>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711737>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23121183>