



# Kan Prostaglandin E<sub>2</sub> og cyclooxygenase-2 ha viktige roller ved utvikling av munnhulekreft?

**K**reft i munnhulen rammer stadig flere, og behandlingen har ikke bedret overlevelsen de siste 50 årene. Kreftsykdom kommer ofte tilbake etter kirurgisk inngrep og kan bare i begrenset grad bli behandlet med cellegifter. Kreft er ukontrollert cellevekst. Det vil si at cellene har mistet evnen til å kontrollere sin celledeling og dermed sin vekst. Det er indre signalveier i cellene, med hjelp av ulike signalmolekyler, som utfører denne kontrollen. For en kreftcelle er evnen til å uttrykke enzymet cyclooxygenase-2 (COX-2) viktig for å danne signalmolekylet prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Dette signalmolekylet kan bidra til at kreftcellene vokser fortere, unngår celledød, og øker sin evne til å invadere omkringliggende vev, i tillegg til å hemme immunsystemets evne til å oppdage og drepe kreftceller. Til tross for at COX-2 og PGE<sub>2</sub> lenge har blitt antatt å være viktige i utviklingen av mange kreftformer, inkludert munnhulekreft, har graden av COX-2 uttrykk i munnhulekreft ikke hatt noen entydig prognostisk betydning.

En mulig årsak er at økt uttrykk av et annet cyclooxygenase molekyl; COX-1, kan ha stått for PGE<sub>2</sub> produksjonen. Camilla Husvik disputerte for ph.d. graden 29. oktober 2009 ved Universitetet i Oslo med avhandlingen: «Epidermal growth factor induced cyclooxygenase-2 and prostaglandin E<sub>2</sub> production in human oral squamous cell carcinoma cell lines». Arbeidet er utført ved Institutt for oral biologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo.

I første del av doktorgradsarbeidet ble seks kreftcellerlinjer fra munnhulekreft undersøkt med hensyn på hvilken av COX-variantene som primært ble brukt til PGE<sub>2</sub> produksjon. Resultatene viste at PGE<sub>2</sub> produksjonen var COX-2-, men ikke COX-1-avhengig. Økt uttrykk av COX-1, og COX-1-avhengig PGE<sub>2</sub>



**C**amilla Husvik er født i 1975 og avla sin hovedfagseksamen i biokjemi ved Universitetet i Oslo i 2001. Siden oktober 2003 har hun vært ph. d.-kandidat ved Universitetet i Oslo. Prosjektet har vært utført ved Institutt for oral biologi, Det odontologiske fakultet ved Universitetet i Oslo under veiledning av professor Trond S. Halstensen og Professor Magne Bryne.

produksjon ser derfor ikke ut til å være forklaringen på hvorfor COX-2 uttrykket i kreftsvulsten ikke har noen entydig prognostisk betydning.

I andre del av doktorgradsarbeidet ble det undersøkt hvilke intracellulære signalveier som ble aktivert når epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) stimulering ga økt COX-2 uttrykk og dermed PGE<sub>2</sub> produksjon. Det var tidligere vist at PGE<sub>2</sub> øker effekten av vekstfaktor-stimulering, og PGE<sub>2</sub> kan hemme immunsystemets evne til å reagere på (avstøte) kreftcellene. Ved bruk av molekylærbiologiske teknikker ble den intracellulære signaleringen fra EGFR-aktivering til COX-2 økning kartlagt i kreftceller fra to ulike munnhulekreftvarianter (basaloid og konvensjonell plateepitelkreft). Resultatet viste at disse to kreftformene i hovedsak brukte to signalveier, men med ulik vektning. Mens kreftceller fra den basaloide kreftformen hovedsakelig benyttet den ene av disse signalveiene (extracellulær signal-regulert kinase 1/2 – ERK1/2), benyttet cellene fra den konvensjonelle plateepitelkrefte like mye den parallelle signalveien gjennom p38. Tilsvarende ulikheter ble også påvist ved hemming av signalveien gjennom phosphoinositid-3 kinase (PI3K), hvor effekten var helt forskjellig i de to cellerlinjene. Dette viste at det er forskjeller i de intracellulære signalveiene mellom ulike

munnhulekreftsvulster, noe som kan ha betydning for hvordan man bør skreddersy cytostatisk behandling. Det er nå flere forskere som studerer effekten av å blokkere de intracellulære signalveier i kreftbehandling, enten alene eller i kombinasjon med annen cytostatisk behandling. Forsøk med hodehalskreft (hvor munnhulekreft inngår) har vist lovende resultater av å hemme en tredje signalvei (c-Jun N-terminal kinase – JNK). Men i motsetning til hva andre har rapportert, observerte vi at hemming av denne tredje veien ga økt COX-2 uttrykk etter epidermal vekstfaktor-stimulering. Videre undersøkelser tydet på at denne tredje signalveien kontrollerte aktiviteten til de to andre signalveiene (p38 og ERK1/2). Dette illustrerte at den indre signalkontrollen i munnhulekreft ikke nødvendigvis er sammenlignbar med annen hodehalskreft og at man bør undersøke munnhulekreft separat for man inkluderer pasienter med denne kreftformen til eksperimentell signalhemmende kreftbehandling.

Identifisering av endret aktivitet i slike signalveier kan åpne for nye behandlingsstrategier og er viktig for å forstå de kompliserte mekanismene kreftcellene bruker for å overleve behandling i form av stråling og cellegift. Det er denne overlevelsesnivoen som gjør kreftsykdommen så vanskelig å behandle.