

Antipartikler mod kræft

Antipartikler kan blive et nyt våben i kampen mod kræft.

Ny forskning har vist, at antiprotoner er langt mere effektive til at uskadeliggøre kræftceller end andre typer af stråling, der anvendes til strålebehandling.

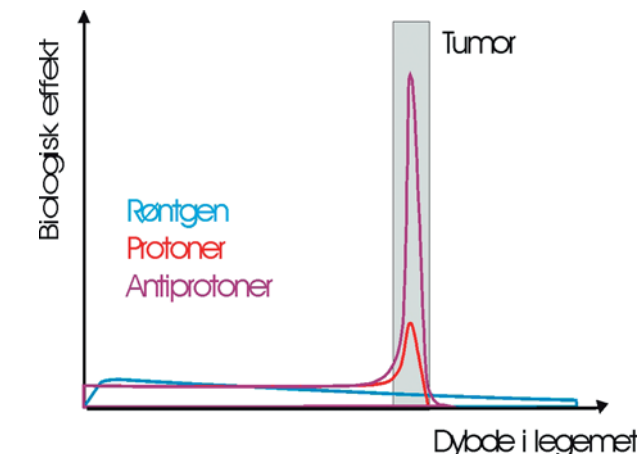
Af Helge Knudsen, Niels Bassler, Søren Pape Møller og Ulrik Uggerhøj

■ Hvert år får mere end en million mennesker i EU stillet diagnosen kræft. Ud af den ene million tilfælde har ca. 60 % en enkelt lokaliseret svulst, og 75 % af disse bliver faktisk helbredt ved hjælp af de eksisterende behandlinger – dvs. ved kirurgi, kemoterapi, stråleterapi eller kombinationer heraf. Tilbage er altså 25 %, eller ca. 150.000 patienter om året, der ikke kan helbredes ved hjælp af de nuværende metoder.

Vores forskning giver nu håb om, at disse patienter i fremtiden vil kunne behandles med hjælp fra et af fysikkens forunderlige fænomener – nemlig antipartikler. Det har nemlig vist sig, at antipartikler (antiprotoner) er langt mere effektive til at ødelægge kræftceller end andre former for stråling, der anvendes til stråleterapi.

Stråleterapi

Ved normal stråleterapi beskyder man kræftcellerne med stråler, for eksempel røntgen- eller gammastråler. Disse stråler afsætter energi i cellen, og



Sammenligning mellem den biologiske effekt (evnen til at inaktivere kræftceller) af røntgen, protoner og antiprotoner.

kan derved forårsage, at cellens DNA bliver ødelagt, så den ikke kan dele sig mere. Som bekendt består DNA af en dobbeltspiral med to strenge, der snor sig om hinanden. Hvis strålingen kun ødelægger den ene af DNA-molekylets strenge, kan cellen imidlertid reparere sig selv. Strålingen skal rive begge strenge fra hinanden for at skaden er permanent. Det betyder, at vil

man inaktivere næsten alle celler i en kræftknode må der en stor mængde stråling til – dvs. der skal afsættes en stor dosis energi i cellen.

Men det er ikke nok, at der afsættes en stor dosis, den skal også afsættes med stor tæthed, således at der er god chance for at ødelægge DNA permanent.

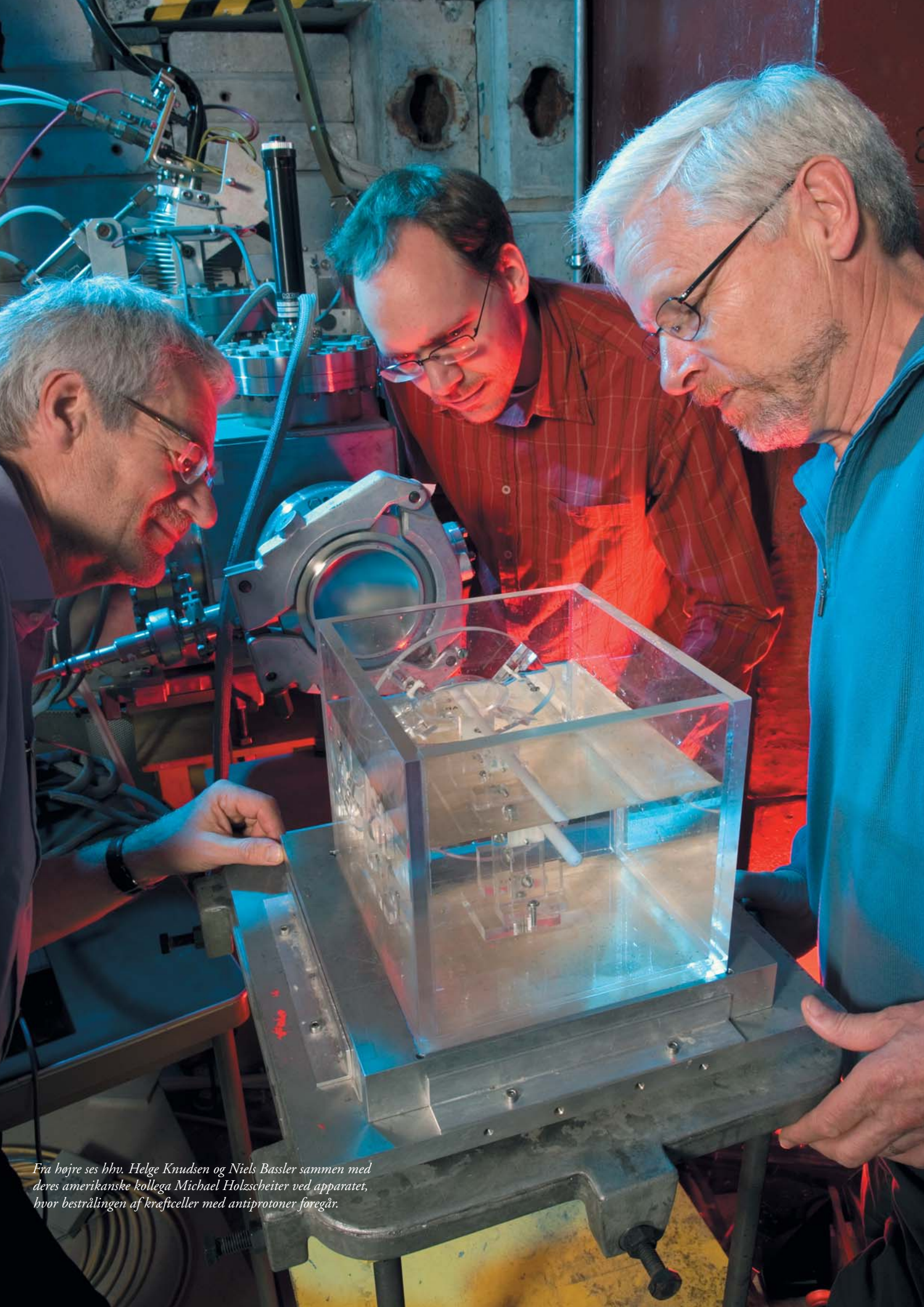
Når man bestråler en kræftknode er det uundgåeligt, at man også vil ramme sundt væv,

idet strålingen skal trænge ind til kræftknoten. Dette sætter en væsentlig begrænsning for stråleterapien, idet man ikke kan bestråle kræftknoten mere end det omgivende sunde væv kan holde til.

En effektiv stråleterapi kræver altså, at man kan afsætte en stor mængde energi i kræftknoten, kan afsætte denne energi med stor tæthed, og at man kan ramme knuden ganske præcist, uden at det omgivende væv bliver belastet for meget.

Konventionel stråleterapi

I Danmark bruges røntgenstråler til at behandle kræftknoter. Dette er en form for energirigt lys, og strålerne trænger normalt helt igennem legemet. Det betyder, at det omgivende væv bestråles nogenlunde lige så meget som selve kræftknoten. Dette modvirker man delvist ved at bestråle knuden fra mange retninger. Men derved kan man kun fordele den uønskede belastning over et større volumen. Man kan ikke forandre forholdet mellem den dosis,



Fra højre ses hhv. Helge Knudsen og Niels Bassler sammen med deres amerikanske kollega Michael Holzschneider ved apparatet, hvor bestrålingen af kræftceller med antiprotoner foregår.

ACE-kollaborationen

Det var kendskabet til eksistensen af kernefragmenter efter tilintetgørelsen (annihilationen) af antiprotoner, der førte den såkaldte ACE (Antiproton Cell Experiment) kollaboration til at undersøge antiprotoners muligheder inden for stråleterapi. ACE består af forskere fra Aarhus Universitet og Aarhus Universitetshospital, såvel som forskere fra USA, Canada, Schweiz og Holland. Der er tale om en tværfaglig gruppe, der bl.a. omfatter fysikere, hospitalsfysikere, læger, mikrobiologer mv.

Forskningsresultaterne omtalt i denne artikel er opnået ved at bestråle en kultur af celler (fra en hamster) med antiprotoner ved en specialbygget strålefacilitet ved CERN. Teknikken går ud på at opslemme cellerne i en stiv gel, der befinder sig i et rør af ca. 10 cm længde. Dette rør bestråles så fra enden af en passende mængde antiprotoner, og derefter skæres gelen i tynde skiver, hvorfra cellerne ekstraheres. Cellerne fra de enkelte skiver placeres nu i en næringsvæske, og efter to uger tælles, hvor mange af cellerne der har været i stand til at formere sig. Man får derved overlevelsesprocenten af cellerne.

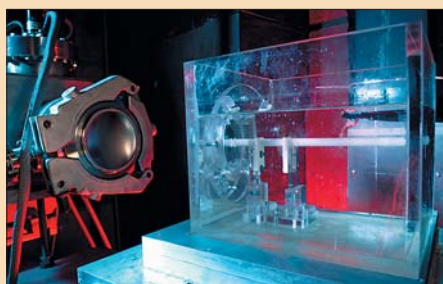


Foto: CERN

Antiprotonerne kommer ud af den buede metalliske film til venstre og gennemtrænger det hvide plasticrør, der indeholder kræftcellerne.

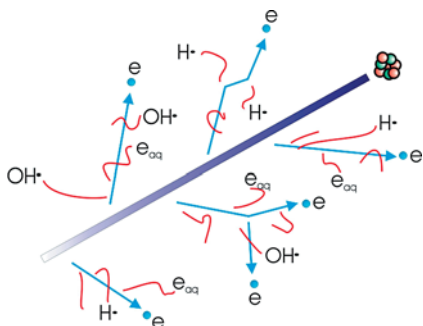
ACE har også undersøgt effekten af protonbestråling på de samme celler, og vil fortsætte protonbestrålinger ved Aarhus Universitets lagring ASTRID, der netop kan levere protonstråler af den rette energi. Formålet hermed er at sammenligne effekten af antiprotonbestråling med den kendte effekt af protonbestråling.

som afsættes i hhv. kræftknode og det sunde væv. Desuden er tætheden af den afsatte energi temmelig lav ved denne form for stråler.

Det har længe været kendt, at man kunne udelukke nogle af disse problemer ved at bruge energirige ioner i stedet for røntgenstråler. Dette skyldes, at ioner som for eksempel protoner, trænger ind i legemet til en dybde, der er givet ved deres energi, og stopper der. Dermed beskadiger de ikke væv, der befinder sig længere inde i kroppen.

Man kan så tilpasse ionernes energi således, at de netop trænger ind til kræftknuden. Protonterapi kan derfor i visse tilfælde være bedre end røntgenstråleterapi, fordi en protonstråle kan levere mere energi til kræftknuden ved samme beskadigelse af det omgivende væv, som forårsages af røntgenstråling. Der findes ca. 5-6 centre rundt om i Verden, hvor man anvender ionstråler dedikeret til behandling af kræft. De fleste bruger protonstråler, men to (i Tyskland og Japan) bruger stråler af energirige kulstofkerner. Der findes ingen sådanne centre i Danmark, men der er planer om at etablere et.

Virkning af stråling og antipartikler

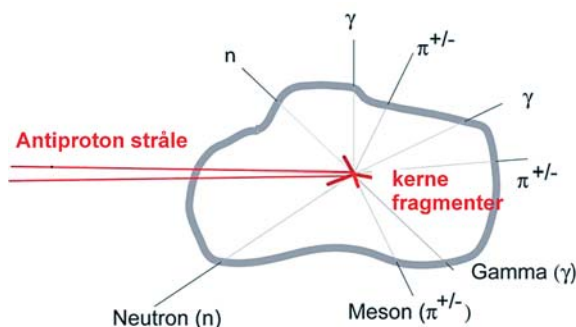
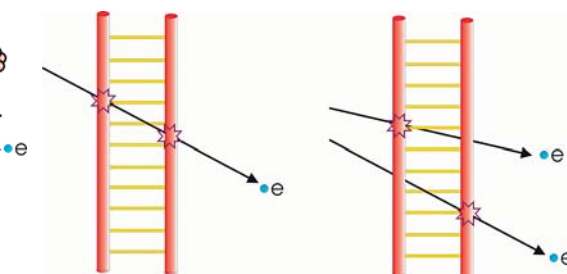


Når en energetisk, ladet partikel passerer stof, vil der dannes sekundære elektroner. Disse kan igen danne tertiære elektroner osv. Disse elektroner vil til sidst forårsage dannelsen af frie radikaler ($H\cdot$, $OH\cdot$) og elektroner opløst i cellevand (e_{aq}^-). Alle disse kan forårsage ødelæggelse af cellernes DNA, således at de ikke kan dele sig mere. DNA bliver permanent beskadiget, hvis begge dets strenge rives over. Dette kræver, at strålingen afsætter energi tæt langs sporet. Hvis kun en streng rives over, kan cellen ofte reparere skaden.

Antiprotonen er en såkaldt antipartikel.

Fælles for antipartiklerne er, at de normalt ikke eksisterer i vores verden, men de kan dannes i store accelerators ved, at energi laves om til et partikkelpar efter Einsteins formel $E = mc^2$. Således kan der, hvis der er energi nok tilstede, dannes et proton – antiproton par. Antiprotonen har samme masse som protonen, men dens ladning er den modsatte af protonens.

Ligesom antiprotoner kan dannes ud fra "ren" energi som nævnt ovenfor, kan det også gå den anden vej: Hvis en antiproton møder en proton vil de "forsvinde" (man siger at de annihilere), hvorved en stor mængde energi frigøres, hovedsageligt i form af nye partikler.



Ved udslettelse af en antiproton i biologisk væv skabes en række partikler, der flyver væk uden at afsætte nævneværdig energi, men også nogle tunge kernefragmenter, der afsætter meget energi inde i cellen.

Antiprotoner

– fire gange så effektive

Resultaterne af vores forskning, der er opnået i et internationalt samarbejde med forskere fra USA, Canada, Schweiz og Holland, tyder nu på, at man vil kunne opnå en langt mere effektiv behandling med antiprotoner frem for almindelige protoner til strålebehandling.

Antiprotonen tilhører en "spejlverden" af elementarpartikler, der normalt ikke eksisterer i vores verden, men som kan dannes ved høje energier – f.eks. i accelerators. Når en antiproton møder en proton, vil de begge udslættes (man siger, at de annihilere) og herved frigøres der en stor mængde energi, hovedsageligt i form af nye partikler.

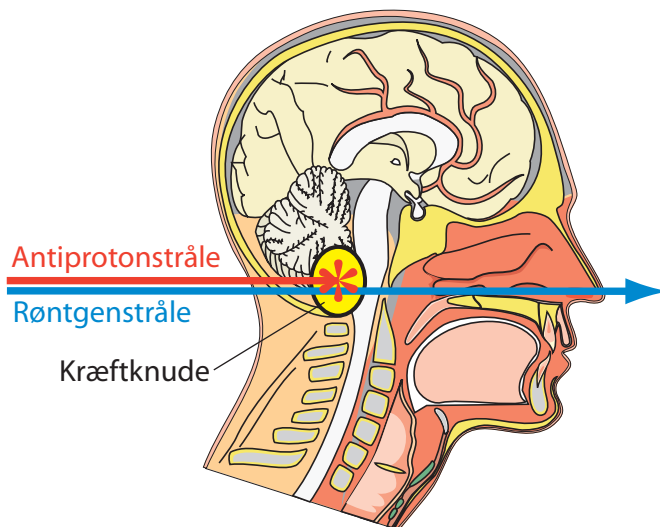
Ved denne proces kan antiprotonen afsætte betydeligt mere energi i en kræftknode end protonen. Vores forsøg har

vist, at antiprotoner er ca. fire gange mere effektive til at inaktivere kræftceller end protoner!

Samtidig har vi observeret, at dette ikke medfører nævneværdig mere belastning af det omgivende væv end den, man kender fra protonbestråling. Den frigjorte energi er i form af dels en række kernefragmenter, der afsætter meget energi netop i cellen og dels en mængde forskellige partikler, der kun afsætter lidt energi på deres vej ud gennem kroppen.

Denne form for terapi vil især være gunstig ved behandling af kræftknuder, der sidder tæt på særlig følsomt væv, for eksempel tæt på eller i hjernen eller ryggraden, idet antiprotonerne som beskrevet ovenfor afleverer en meget større del af deres energi netop i knuden end på vejen ind mod knuden end andre former for stråleterapi.

Antiproton bestråling af kræftknuder giver oven i købet den ekstra fordel, at man ved hjælp af PET-scanning (PET = Positron Emission Tomografi) meget præcist kan "se", hvor strålen rammer under behandlingen. Når antiprotoner udsendes udsender de som nævnt en række partikler, og disse kan registreres med en PET-scanner. Dermed kan man direkte se, hvor i kræftknuden man rammer, og det er en stor fordel i den kliniske behandling.



Mens de røntgen- og gammastråler (blå), man normalt bruger ved strålingsterapi, trænger helt igennem patienten, stopper en stråle af protoner eller antiprotoner (rød) lige i kræftknuden. Antiprotoner har fire gange større biologisk effekt end protoner.

En million pr. patient

Resultatet åbner for muligheden af en væsentlig forbedret strålebehandling af kræft. Det er klart, at der ligger et stort eksperimentelt arbejde foran os og andre forskere, før disse muligheder kan hjælpe patienter, men det vigtige er, at det første skridt er taget. Det lyder spektakulært, at vi foreslår brugen af antipartikler til kræftbehandling, men der er ikke tale om science fiction.

Faktisk produceres der så mange antiprotoner på det fælleseuropæiske forskningscen-

ter CERN, at man i princippet kunne behandle en patient på en dag. Der er heller ikke tale om et økonomisk umuligt projekt. Det kræver ganske vist en meget dyr facilitet at frembringe antiprotonerne, men med forrentning af facilitetens pris og udgifter til bemanning taget i betragtning vil det med dagens teknologi koste under en million kroner at behandle en patient. Dette er ikke et usædvanligt beløb i det danske sundhedssystem, og teknikken kan sandsynligvis optimeres, så prisen pr behandling vil falde. ■

Om forfatterne
Helge Knudsen er lektor
hk@phys.au.dk

Søren Pape Møller er centerleder
fjssp@phys.au.dk

Ulrik Uggerhøj er lektor
ulrik@phys.au.dk

Alle er ved Institut for Fysik og
Astronomi, Aarhus Universitet

Niels Bassler
bassler@phys.au.dk
Aarhus Universitetshospital

Læs videre:

M. Holzscheiter et al.: *The Biological effectiveness of antiproton irradiation. Radiotherapy and Oncology* (2006), doi:10.1016/j.radonc.2006.09.012

Dansk viden bag kræftbehandling.
Aktuel Naturvidenskab nr.
4/2005

Gylle kan give kønsforstyrrede fisk

■ Fundet af tvekönnede fisk i østjyske vandløb har siden 2001 stået som lidt af en miljøgåde. Mistanken rettede sig i første omgang mod, at det var østrogen eller østrogenlignende stoffer fra kemikalier eller p-piller, der fik hanfisk af ørreder og skaller til at udvikle feminine træk som udvikling af tidlige ægstadier i testiklerne og tab af sædceller. Men nu har forskere fra Danmarks Geologiske undersøgelser (GEUS),

Danmarks jordbrugsforskning (DJF) og Danmarks Farmaceutiske Universitet vist, at kønshormoner fra svinegylle kan være forklaringen. Forskerne har påvist kønshormoner fra svinegylle i dræn en meter under to gyllebehandlede forsøgsmarker i Jylland. De påviste koncentrationer ligger relativt langt over, hvad man mener kan give effekter i miljøet.

Når forskerne kunne måle hormoner i gyllen, skyldes det,

at den kom fra en produktion af smågrise, hvor søerne som et led i deres naturlige cyklus udskiller kønshormonerne gennem urinen.

Sidste år kom en omfattende udredning – sat i gang af daværende Miljøminister Hans Christian Schmidt (V) – frem til den hovedkonklusion, at feminiserede hanfisk sandsynligvis kun var et lokalt problem ved udløb fra små, ældre og mindre avancerede rensningsanlæg.

Men med påvisningen af svinegylle som en mulig kilde til kønsforstyrrede fisk er fænomenet måske væsentligt mere udbredt end først antaget. ■

CRK, Kilde: Pressemeldelse fra
Danmarks Farmaceutiske
Universitet