

## **Neuroendokrin fysiologi og sykdom**

De neuroendokrine celler står i en mellomstilling mellom nerveceller (nevro-) og hormonproduserende celler (-endokrine). Disse finnes i et helt spekter, spredt i overflaten av kroppens fleste organer. To viktige neuroendokrine signalstoffer er gastrin (regulerer syresekresjon i magesekken) og serotonin. Serotonin er mest kjent som en signalsubstans i hjernen (serotoninmangel ved depresjon) men finnes i enda større mengder i neuroendokrine celler i mage-tarmsystemet. Serotonin er beskrevet som en mulig årsak til sykdommer der normale organstrukturer omdannes til bindevev (fibrose). Neuroendokrine svulster er relativt sjelden kreftform, men i de senere år er det rapportert en økende forekomst av denne krefttypen.

I denne avhandlingen, som består av fem separate arbeider, var målet å belyse reguleringen av neuroendokrine celler i magesekken, serotoninets rolle i utviklingen av fibrose i hjerte og lever og å vurdere forekomsten av neuroendokrine kreftsvulster generelt.

I det første arbeidet undersøkte vi reguleringen av gastrin cellen (G-cellen). Vi klarte å lage en ren kultur av G-celler isolert fra rottemage og identifiserte en rekke stoffer som kan påvirke syresekresjonen i magen. I tillegg fant man holdepunkter for at G-cellene lar seg påvirke av smakstoffer, som tidligere vist for andre neuroendokrine celler (EC-celler),

Det andre arbeidet beskriver hvordan man ved hjelp av en spesiell teknikk kan isolere neuroendokrine celler fra magesekken uten å ødelegge deres normale form. De neuroendokrine cellene man undersøkte (D-cellen og G-cellen) lignet på nerveceller med lange utløpere som kan kommunisere både med miljøet i magesekken og med andre celler.

I det tredje arbeidet ga man serotonin til rotter for at de skulle utvikle hjerteklaff-fibrose. Man kombinerte med et medikament (Terguride) som blokkerer serotonin reseptorer (5-HT<sub>2</sub>). Man hadde dessverre for få dyr med i studien til å kunne uttale seg sikkert om Terguride forebygger klaffesykdom forårsaket av serotonin. Dog fant man kun høyresidige klaffeforandringer hos dyrene som fikk serotonin alene. I tillegg var hjertevektene signifikant lavere hos rottene som fikk Terguride i tillegg til serotonin. Terguride forhindret også effektivt serotonin induisert hudfibrose.

I tidligere studier er det forslått en sammenheng mellom serotonin og leverfibrose (skrumplever). I det fjerde arbeidet forsøkte man å forhindre, i en rottemodell, utviklingen av leverfibrose ved bruk av Terguride. Behandlingen hadde ingen effekt og sannsynligvis spiller serotonin liten rolle i utviklingen av leverfibrose.

I det femte arbeidet undersøkte man hyppigheten av neuroendokrine svulster i Norge og i USA ved hjelp av nasjonale krefregistre. Man fant en sterkt økende hyppighet av neuroendokrine svulster generelt. Det var relativt lik forekomst mellom Norge og USA med unntak for den svarte befolkningen i USA, der forekomsten var betydelig høyere.

Samlet gir disse arbeidene nytt innblikk i både reguleringen av syresekresjon og serotoninets rolle i fibroseutvikling. Arbeidene har allerede inspirert til ny forskning og utvikling innen behandling av fibrose. I tillegg viser man en bekymringsverdig økende forekomst av neuroendokrin kreft både i USA og Norge.

**Øyvind Hauso**

*Institutt for kreftforskning og molekylær medisin*

*Veiledere: Helge L. Waldum og Björn I. Gustafsson*

*Ovennevnte avhandling er funnet verdig til å forsvares offentlig  
for graden ph.d.*

*Disputas finner sted ved Medisinsk Teknisk Forskningscenter, 19. Juni 2009 Trondheim*