

A green wine bottle stands on the left, partially filled with red wine. In front of it are two wine glasses, also partially filled with red wine. The background is white with a subtle shadow effect under the bottle and glasses.

*Förebygga,
diagnostisera
och behandla
cancer*

*"Cancerforskningen
är inne i en mycket
spännande fas av
nya insikter och
möjligheter."*

Hur ska vi förebygga, diagnostisera och behandla cancer i framtiden? Kan diabetesmedicin vara ett komplement till befintlig behandling? Och kan ett glas rött vin verkligen motverka cancer? Detta och mycket annat diskuterades under årets *Frontiers in Cancer Research and Therapy* på Karolinska institutet. Här refererar **Fredrik Jerhammar**, postdoktor på arrangerande Institutionen för onkologi-patologi, de mest spännande presentationerna.

De höga ambitionerna genom åren bakom tvådagarsmötet *Frontiers in Cancer Research and Therapy* (FCRT) på Institutionen för onkologi-patologi har lett till ett möte med mycket intressanta föreläsningar av forskare med internationell tyngd. Även några av Karolinska institutets egna professorer ingick i årets talarlista. Här följer en resumé av några av presentationerna.

FÖREBYGGA GENOM HÄLSOSAM KOST

- Professor **Michael Pollak**, Departments of Medicine and Oncology, McGill University, Montreal, Kanada, gav en föreläsning om hormoner, energibalans och endokrinologi med ett annorlunda perspektiv på faktorer som påverkar cancerutvecklingen. Efter sin inledande fråga huruvida cancercellerna bryr sig om ifall cancerpatienten är hungrig eller inte levererade han många intressanta fakta om hormoner, övervikt och hormoners påverkan på molekyllära signaleringsvägar som driver cancerutvecklingen.

Michael Pollak påminde om att minst en tredjedel av alla cancerfall kan förebyggas och utvecklade sedan sin föreläsning kring kostens roll i cancerprogression. Kostens energiinnehåll påverkar direkt celledelning via hormoner som insulin, leptin och adiponectin. Sedan det blev känt att insulinreceptorer även uttrycks på exempelvis epitelceller och cancerceller och att Akt-signalering är allmänt högre hos människor som äter mycket snabbmat har man insett att en balanserad kost kraftigt minskar risken för cancerutveckling och att det finns klara molekyllära och cellbiologiska samband.

Slutligen talade Pollak om hur metformin, ett blodsockersänkande läkemedel som används mot typ 2-diabetes, nu studeras ur en ny synvinkel. Detta läkemedel skulle kunna förebygga cancer hos överviktiga, alternativt användas som tilläggsbehandling genom dess motverkan på insulinsignalering.

- Från Michael Pollaks fakta om negativa effekter av snabbmat kommer vi in på positiva effekter av en god kosthållning. Professor **Guido Kroemer**, Institut Gustave Roussy, Villejuif, Frankrike, är känd för stora upptäckter kring apoptos och autofagi, talade om antioxidanten resveratrol och dess involvering i DNA-reparation, med tumörsuppressiva effekter som följd. Resveratrol finns bland annat i hallon, granatäpple och i skalet på röda vindruvor, och därmed i rött vin.



Michael Pollak



Guido Kroemer



Per Hall



Nitzan Rosenfeld

Guido Kroemers forskning har inriktats på inverkan av reservatrol på eliminering av tetraploida celler, det vill säga celler med dubbel kromosomuppsättning (fyra kopior) jämfört med normala. Övergången från en normal diploid cell (två kopior av alla kromosomer), till en cancercell som oftast är aneuploid (fler eller färre kopior) sker ibland via tetraploiditet.

Tetraploida celler finns också i premaligna tillstånd som dysplasier, som ibland utvecklas till maligna tumörer. Viss kemoterapi har också visats skapa tetraploida celler, vilket i förlängningen skulle kunna motverka behandlingens effektivitet. Ett sådant exempel är läkemedelsgruppen taxaner som visats öka förekomsten av tetraploida celler i bröstcancer.

Kroemers forskning har visat att reservatrol selektivt inducerar celledöd i tetraploida celler, vilket i förlängningen betyder att antioxidanter kan vara viktiga både för att hindra uppkomsten av cancer och att öka effekten av traditionell cancerbehandling. Mycket är redan känt vad gäller möjligheten att förebygga cancer. Rökningens inverkan är bara ett exempel men onekligen finns mycket kvar att upptäcka.

- Professor **Per Hall**, Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Solna, pratade om den stora Karmastudien som i mars 2014 innehåller data från mer än 70 000 kvinnor. Sedan länge har man konstaterat att livsstilsfaktorer och genetiska faktorer påverkar cancerutveckling. Den senaste forskningen från Karmastudien visar hur mammografiundersökning av bröstvävnadens täthet kan användas för att monitorera behandlingssäklighet för tamoxifen hos vissa patienter.

I studien undersöks nästan 1 000 patienter som fått mammografi före cancerbehandling och sedan även efter tamoxifenbehandling. Patienter vars vävnadstäthet minskat efter behandlingen hade bättre överlevnad. Per Hall uttrycker sedan att om det inte vore för biverkningarna av behandling borde alla kvinnor över 35 få behandling med antihormonella cancerläkemedel som tamoxifen, raloxifen eller exemestan.

- **Nitzan Rosenfeld**, Cambridge university, Cambridge, Storbritannien, gav sin syn på framtida cancerdiagnostik. Han har visat att man kan hitta tumörspecifik DNA i cancerpatienten-

ternas blod vilket med de moderna sekvenseringsmetoder som är tillgängliga i dag kan ha mycket stor inverkan på möjligheten att diagnostisera cancer. Med denna teknik kan man identifiera de mutationer som varje tumör har vilket också ger möjlighet att ge målriktad behandling. Ytterligare fördelar är att man kan ta flera blodprov över tid och därmed följa upp svaret på behandlingen.

De nya målriktade behandlingarna, exempelvis vemurafenib (Zelboraf) som ges till melanompatienter med en specifik mutation i BRAF-genen, är ofta initialt mycket verksamma men utvecklar sedan resistens mot läkemedlet. Denna resistens drivs av att cancercellerna hittar nya vägar att överleva via nya mutationer, vilket även detta skulle kunna övervakas med Nitzan Rosenfelds teknik. Han fastslår slutligen att även om dessa tekniker är dyra och kräver extensiv dataanalys i dag, ökar användning av dem starkt vilket torde korta tiden för implementering av dem i vården.

- Målriktad behandling har varit ett stort fokus för läkemedelsutveckling under ett tiotal år. De senaste åren har dessa behandlingar nått kliniken, vilket genererat lovande resultat för vissa substanser. Professor **Klas Wiman**, Institutionen för Onkologi-Pathologi, Karolinska institutet, Solna, berättar om ett läkemedel som återaktiverar muterat p53. p53 är den vanligast muterade genen i cancer. Muterat p53 saknar förmåga att skydda cellerna mot DNA-skada. Detta innebär att cellerna tappat ett mycket viktigt skyddssystem mot cancer, som ju uppkommer via ackumulering av skador i DNA. Detta läkemedel ska nu testas i en fas II-studie på patienter med äggstockscancer. Eftersom p53 är muterat i cirka 50 procent av alla cancerfall oavsett lokalisering finns här en stor potential för detta läkemedel.

- Forskarassistent **Alice T Shaw**, onkolog på Massachusetts General Hospital, Boston, USA, adresserar målriktade behandlingar i lungcancer. Crizotinib är en sådan behandling som fungerar som en ALK-hämmare. ALK är en gen som ger celldelningssignaler och när den translokeras och bildar ett fusionsprotein tillsammans med EML4-proteinet, som är fallet i cirka 4–5 procent av icke småcellig lungcancer, driver den tumörutvecklingen starkt.

Crizotinib kan då ges till dessa patienter som oftast inte har de vanliga mutationerna i EGFR-eller KRAS-generna. Precis som i fallet vemurafenib i melanom får man en stor initial effekt men därefter en del återkommande tumörer.

De målriktade behandlingarna, där antalet ökar hela tiden, har stor potential men deras tillämplighet diskuteras ofta utifrån sina höga kostnader. Om en patient dessutom bara kan förvänta en kort tids behandlingsframgång, ibland kombinerat med biverkningar, finns fog för att ifrågasätta den medicinska och samhällsekonomiska nyttan. Dock, med mer raf-



Klas Wiman



Alice Shaw



Laurance Zitvogel och Guido Kroemer

finerade diagnostiska och monitorerande metoder, som att mäta tumör-DNA i blod som Nitzan Rosenfeld talade om, kan man i framtiden tänka sig ett scenario där läkaren har tillgång till en mängd målriktade behandlingar tillsammans med en bättre möjlighet att förutse respons. Detta medför även möjligheten att ge traditionell behandling på ett effektivare sätt.

- Detta leder in på nästa talare. Professor **Laurence Zitvogel**, Institut Gustave Roussy, Villejuif, Frankrike, har sedan länge studerat det medfödda immunförsvaret och dess roll i cancer. På detta möte talar hon om bakteriefloran i gastrointestinalsystemet och dess påverkan på kemoterapirespons. I en musmodell, som publicerades i Science nyligen visar hon hur behandling med cyklofosamid, ett cytostatikum med utbredd användning i många cancerformer, kan påverka T-cellsaktivering och därmed immunrespons mot tumören. Aktiveringen av T-celler skedde när vissa grampositiva bakterier efter cyklofosamidbehandling förflyttades till lymfkörtlar eller mjälte. Hos de möss där bakterierna inte återfanns i lymfkörtlar eller mjälte hade resistensen mot cyklofosamid ökat. Det samma gällde möss som förbehandlats med antibiotika mot grampositiva bakterier. Laurence Zitvogels arbete är ett lysande exempel på hur cytostatika som funnits länge på marknaden kan användas effektivare genom att ny kunskap tillfogas om dess mekanismer.



Thomas Gajewski frågar



Marie Koitzalu och Lidi Xu diskuterar

• Immunförsvarets betydelse för effektiv cancerbehandling har slagit igenom stort på senare år. Förutom den direkta påverkan som cancerläkemedel har på immunceller, som i Zitvogels presentation, har även möjligheten att modulera immunrespons börjat undersökas extensivt. **Professor Thomas Gajewski**, University of Chicago Medicine, Chicago, USA, talade om immunterapi och strategier att kringgå tumörcellernas resistensmekanismer via tilläggsbehandling med syfte att uppreglera immunrespons.

Han förklarade att tumörer som undkommer immunförsvaret antingen saknar infiltration av immunceller alternativt utsöndrar kemokiner som starkt motverkar effekten av den T-cellsinfiltration som finns. I det senare fallet skulle hämmare av dessa kemokiner kunna vara ett alternativ som tilläggsbehandling till läkemedel med direkt verkan på tumör-celler.

SPÄNNANDE FAS AV NYA INSIKTER

Frontiers in cancer research and therapy levererade som väntat ett stort antal intressanta föreläsningar. Cancerforskningen är inne i en mycket spännande fas av nya insikter och möjligheter. Ökad kunskap om immunsystemets tumörsuppressiva roll, hur man diagnostiserar mutationsmönstret i den enskilda tumören och optimerar användandet av behandlingar kommer att leda till stora framgångar i den kliniska vardagen under kommande år.

REFERENSER

- Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol*, 2013; 14(10):1014-1022
- Lehmann S, Bykov VJ, Ali D et al. Targeting p53 in vivo: a first-in-human study with p53-targeting compound APR-246 in refractory hematologic malignancies and prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2012; 30(29):3633-3639
- Lissa D, Senovilla L, Rello-Varona S et al. Resveratrol and aspirin eliminate tetraploid cells for anticancer chemoprevention. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014; 111(8):3020-3025.
- Li J, Humphreys K, Eriksson L et al. Mammographic density reduction is a prognostic marker of response to adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal patients with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2013; 31(18):2249-2256.
- Murtaza M, Dawson SJ, Tsui DW et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature*, 2013; 497(7447):108-112.
- Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology. *J Clin Invest*, 2013; 123(9):3693-3700
- Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol*, 2013; 31(8):1105-1111
- Viaud S, Saccheri F, Mignot G et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*, 2013; 342(6161):971-976

FREDRIK JERHAMMA, POSTDOKTOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, CANCER CENTRUM KAROLINSKA, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA, FREDRIK.JERHAMMAR@KI.SE



FOTO: EMARNDDEENA HAJI CHETEHA
DOKTORAND, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA