

Njursvikt hos cancerpatienter

– *ny upptäckt ger hopp om möjlig behandling*

Nedsatt njurfunktion drabbar mer än hälften av alla cancerpatienter och är direkt kopplad till försämrad överlevnad. Trots att det är en vanlig komplikation är det fortfarande inte helt klarlagt hur en tumör orsakar njurproblem och hur det kan förebyggas. En ny studie från forskare vid Uppsala universitet visar att njurproblemen kan orsakas av en del av patientens eget immunförsvar som luras av tumören att aktiveras. Dessa fynd kan leda till nya behandlingsmöjligheter för att motverka njurskador och därmed förbättra överlevnaden hos cancerpatienter, skriver docent **Anna-Karin Olsson** vid Uppsala universitet.

Cancer orsakar ofta en rad indirekta problem såsom blodproppar och sämre fungerande organ (även de utan växt av tumörceller) hos den drabbade individen. Nedsatt njurfunktion är ett vanligt och potentiellt livshotande tillstånd hos cancerpatienter. Två europeiska studier som utförts

under den senaste tioårsperioden visar att mer än 50 procent av vuxna patienter med solida tumörer har nedsatt njurfunktion redan vid diagnos av sin cancer (Janus et al., 2010; Launay-Vacher, 2010). Minskad glomerulär filtreringshastighet (GFR), ett signum vid nedsatt njurfunktion, har rapporte-

rats korrelera med mortaliteten hos cancerpatienter i flera oberoende studier (Iff et al., 2014).

Förutom att direkt bidra till dödligheten kan nedsatt njurfunktion störa själva cancerbehandlingen. En majoritet av läkemedel mot cancer som används i kliniken utsöndras huvudsakli-



gen via urinen och en suboptimal filtreringshastighet i njurarna utgör därför en risk för ackumulering av cytotoxiska föreningar i njuren och därmed nefrotoxiska effekter. Som en konsekvens av den nedsatta njurfunktionen kan det krävas dosreducering av cancerläkemedlet, vilket i sig kan resultera i suboptimal behandling och därmed indirekt bidra till progression av tumörsjukdomen. Det enda tillgängliga behandlingsalternativet för njursvikt i kliniken är dialys och därför behövs nya terapeutiska strategier.

De bakomliggande orsakerna till tumör-inducerad organsvikt är fortfarande inte klarlagda och förvånansvärt lite är känt om hur cancer påverkar övriga organ i kroppen. Vår forskargrupp har nyligen visat att en typ av blodceller, neutrofiler, kan spela en avgörande roll vid organsvikt orsakad av cancer (Cedervall et al., 2015). Neutrofilernas huvudsakliga uppgift är att skydda oss från infektioner, men närvaron av en tumör i kroppen kan lura dessa immunceller att bekämpa en infektion som inte finns. Detta sker genom att tumören frisätter ämnen som aktiverar neutrofilerna att bilda så kallade NETs (neutrophil extracellular traps). Dessa NETs bildas på ett spektakulärt sätt då neutrofilerna skickar ut sitt DNA med histoner, blandat med proteaser från neutrofilernas granula. Tillsammans med blodplättar bildar de ett nät som kan fånga in bakterier – en immunreaktion som kan vara livsavgörande vid blodförgiftning. Dock sker bildning av NETs till ett pris, nämligen kärlskada, och anses vara en sista utväg för kroppens immunsystem att bekämpa en infektion. Bildning av NETs beskrevs första gången 2004 (Brinkmann et al., 2004) som ytterligare en mekanism via vilken neutrofiler kan bekämpa infektioner, förutom de ”klassiska” tillvägagångssätten fagocytos och utsöndring av anti-bakteriella peptider.

ANSAMLAS I PERIFERA BLODKÄRL

Vi och andra forskargrupper har visat att NETs också kan bildas vid inflammatoriska tillstånd som inte orsakats av en infektion, exempelvis cancer, diabetes, och autoimmuna sjukdomar som SLE (systemisk lupus erytomatosus) (Cedervall et al., 2016). I musmodeller

för olika typer av cancer har vi visat att NETs ansamlas i perifera blodkärl hos individer med cancer. Detta leder i sin tur till ett försämrat blodflöde samt inflammation även i organ som njure och hjärta som inte påverkas av vare sig huvudtumören eller spridda tumörceller (Cedervall et al., 2015).

Eftersom NETs byggs upp av extracellulärt DNA kan de brytas ned av enzymet DNase I. Behandling av möss med tumörer med DNase I återställde den försämrade kärllfunktionen i njure och hjärta till nivåer som ses hos helt friska djur och motverkade inflamma-

”Som en konsekvens av den nedsatta njurfunktionen kan det krävas dosreducering av cancerläkemedlet, vilket i sig kan resultera i suboptimal behandling och därmed indirekt bidra till progression av tumörsjukdomen.”

tion (Cedervall et al., 2015). Dessa fynd indikerar att bildning av intravasculära NETs kan vara en bidragande orsak till försämrad funktion av perifera organ hos en individ med cancer, eftersom försämrad perfusion samt inflammation båda är framträdande kännetecken för njursvikt hos människa.

För att direkt adressera om tumör-inducerad bildning av NETs kan orsaka nedsatt njurfunktion studerade vi detta samband i två olika transgena tumörmodeller i mus; en för bröstcancer (MMTV-PyMT) och en för insulinom (RIP1-Tag2). Vi analyserade ett antal kliniska parametrar för njurfunktion såsom nivå av kreatinin i plasma och urin och uttryck av NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin) i njurens tubuli samt utsöndring i urin. Alla dessa markörer indikerade en försämrad njurfunktion i en andel av individerna med cancer. RIFLE-kriterierna (Risk, Injury, Failure, Loss of function, End-stage kidney disease) har utvecklats för att klassificera nedsatt njurfunktion och en

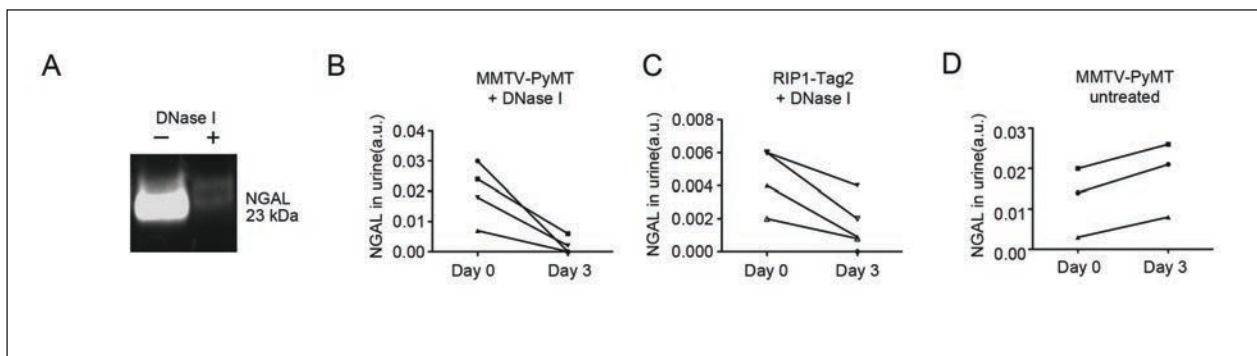
av parametrarna som används i denna bedömning är ökningen av kreatinin i serum. Tre kategorier har definierats baserat på kreatinin-ökning jämfört med det friska tillståndet: 1. Risk (1,5 gångers ökning), 2. Injury (2 gångers ökning) samt 3. Failure (3 gångers ökning). Tumörbärande möss med förhöjt serum kreatinin uppvisade ungefär en dubbling av värdet jämfört med friska möss, vilket motsvarar kreatinin-värdet i kategorin ”Injury”, det vill säga njurskada. Systemisk behandling med DNase I kunde revertera detta tillstånd och bland de individer som

behandlats med DNase I fann vi inga med förhöjda serum-kreatinin-nivåer (Cedervall et al., 2017).

TIDIG BIOMARKÖR

Till skillnad från förändringar i kreatinin-nivåer, som är en relativt sen markör för försämrad njurfunktion, är uppreglering av NGAL i urin och njurtubuliceller en tidig biomarkör för skadliga effekter på njuren, som till exempel ischemi. Vi fann uppreglering av NGAL hos möss med cancer både i urin samt på RNA- och proteinnivå i njurtubuliceller. Efter behandling med DNase I sjönk NGAL-nivåerna istället för att öka, vilket var fallet hos obehandlade individer (Fig 1) (Cedervall et al., 2017).

Histologisk analys av njuren via ljusmikroskopi visade inga uppenbara förändringar i vävnaden. Analys med hjälp av elektronmikroskopi avslöjade däremot patologiska förändringar i njuren hos möss med cancer, såsom minskat antal podocyt-fotprocesser



Figurtext 1: Behandling av möss med tumörer sänker mängden av njurskademarkören NGAL i urinen. A) Behandling av möss med DNase I sänker mängden NGAL i urin detekterat med Western blot. B) Kvantifiering av mängden NGAL i urin före samt efter tre dagars behandling med DNase I hos möss med bröstcancer (MMTV-PyMT). C) Kvantifiering av mängden NGAL i urin före samt efter tre dagars behandling med DNase I hos möss med insulinom (RIP1-Tag2). D) Kvantifiering av mängden NGAL i urin hos obehandlade möss med bröstcancer. Figur från Cedervall et al *Immunology*, 6, e1320009, 2017.

och mild segmentell mesangial hypercellularitet, ett tecken på inflammation. Även i detta fall kunde DNase I-behandlingen återställa antalet fotprocesser till antal jämförbart med friska möss (Cedervall et al., 2017).

Sammantaget tyder dessa fynd på att bildning av tumör-inducerad bildning av NETs i perifera blodkärl är en bidragande orsak till nedsatt funktion av njuren hos individer med cancer.

Är då DNase I ett behandlingalternativ för cancerpatienter? Faktum är att DNase I redan används i kliniken sedan 1993, men som en inhalations-spray (Pulmozyme) vid cystisk fibros. Dessutom har systemisk administrering av DNase I prövats utan rapporterade biverkningar (Davis et al., 1999). Dock är ju DNase I ett protein och som alla proteinläkemedel innebär det en relativt hög kostnad. Vidare kan ju

visserligen DNase I bryta ner och avlägsna NETs men inte förhindra deras uppkomst. Bildning av NETs är beroende av ett enzym i neutrofiler som kallas peptidylarginine deiminase 4 (PAD4) och möss som saknar PAD4 kan ej bilda NETs. Just nu finns därför ett stort intresse kring att utveckla hämmare av PAD4-aktivitet, för att på så sätt kunna hämma oönskad bildning av NETs.

Sildenafil Orion
Sildenafil

Hårda erektioner. Hela julen lång.

Erbjud dina patienter ett generiskt alternativ med ett lågt pris.* Sildenafil Orion lagerhålls av majoriteten av apoteken.¹⁻² Sildenafil Orion uppfyller samma krav på effekt, säkerhet och kvalitet som original-läkemedlet.

* Jämfört med originalläkemedlet

Referenser: 1) AUP 2017-11-01 www.apoteket.se, www.apotekhartat.se, www.kronansapotek.se. Fri prissättning råder för Sildenafil och respektive apotekskedja sätter sitt egna konsumentpris.
2) Apoteket AB, Apoteksgruppen, Apotek Hjärtat, Kronans apotek, Apotea.

Sildenafil Orion (sildenafil) [Rx]. Ej Förmån. Behandling av män med erektil dysfunktion, vilket är en oförmåga att få eller bibehålla en erektion tillräcklig för en tillfredsställande sexuell aktivitet. För att Sildenafil Orion ska vara effektivt krävs sexuell stimulering. Tabletter 25 mg, 50 mg, och 100 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2016-06-22. För ytterligare information se www.fass.se.

Orion Pharma AB | www.orionpharma.se

ORION
PHARMA

”De bakomliggande orsakerna till tumör-inducerad organsvikt är fortfarande inte klarlagda och förvånansvärt lite är känt om hur cancer påverkar övriga organ i kroppen.”

En hämmare av PAD4 som nyligen blev kommersiellt tillgänglig är GSK484 (Lewis et al., 2015). När vi behandlade möss med cancer med denna hämmare och analyserade njurfunktion fann vi samma typ av förbättringar som vi såg efter behandling med DNase I (Cedervall et al., 2017). Detta stärker ytterligare att NETs bidrar till försämrad njurfunktion hos individer med cancer samt indikerar att PAD4-hämmare kan vara ett alternativ till DNase I-behandling för att förhindra bildning av NETs vid inflammation och cancer.

En annan fråga är om vi det är riskfritt att hämma bildning av NETs? Eller utsätter vi oss för en ökad infektionsrisk genom att förhindra denna funktion hos neutrofiler? De studier som hittills har adresserat frågan har kommit till olika slutsatser. Medan en studie rapporterar en ökad känslighet för bakterieinfektioner hos PAD4 knock-out möss (Li et al., 2010), drar en annan studie slutsatsen att PAD4 inte krävs för att effektivt bekämpa infektioner (Martinod et al., 2015). Helt klart krävs mer forskning på området för att dra en säker slutsats.

Sammantaget visar våra data att bildning av NETs är en bidragande orsak till den försämrade funktionen hos ”friska” organ, som njure, hos individer med cancer. Positivt är dock att detta tillstånd kan motverkas när NETs avlägsnas. Vi tror att dessa fynd kan leda till nya behandlingsmöjligheter för att motverka njurskador och därmed förbättra överlevnaden hos cancerpatienter.

REFERENSER

Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D.S., Weinrauch, Y., and Zychlinsky, A. (2004). Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 303, 1532-1535.

Cedervall, J., Dragomir, A., Saupe, F., Zhang, Y., Arnlov, J., Larsson, E., Dimberg, A., Larsson, A., and Olsson, A.K. (2017). Pharmacological targeting of peptidylarginine deiminase 4 prevents cancer-associated kidney injury in mice. *Oncoimmunology* 6, e1320009.

Cedervall, J., Zhang, Y., Huang, H., Zhang, L., Femel, J., Dimberg, A., and Olsson, A.K. (2015). Neutrophil Extracellular Traps Accumulate in Peripheral Blood Vessels and Compromise Organ Function in Tumor-Bearing Animals. *Cancer Res* 75, 2653-2662.

Cedervall, J., Zhang, Y., and Olsson, A.K. (2016). Tumor-Induced NETosis as a Risk Factor for Metastasis and Organ Failure. *Cancer Res* 76, 4311-4315.

Davis, J.C., Jr., Manzi, S., Yarboro, C., Rairie, J., McInnes, I., Averthelyi, D., Sinicropi, D., Hale, V.G., Balow, J., Austin, H., et al. (1999). Recombinant human Dnase I (rhDNase) in patients with lupus nephritis. *Lupus* 8, 68-76.

Iff, S., Craig, J.C., Turner, R., Chapman, J.R., Wang, J.J., Mitchell, P., and Wong, G. (2014). Reduced estimated GFR and cancer mortality. *Am J Kidney Dis* 63, 23-30.

Janus, N., Launay-Vacher, V., Byloos, E., Machiels, J.P., Duck, L., Kerger, J., Wynendaele, W., Canon, J.L., Lybaert, W., Nortier, J., et al. (2010). Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer* 103, 1815-1821.

Launay-Vacher, V. (2010). Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrol* 30, 548-556.

Lewis, H.D., Liddle, J., Coote, J.E., Atkinson, S.J., Barker, M.D., Bax, B.D., Bicker, K.L., Bingham, R.P., Campbell, M., Chen, Y.H., et al. (2015). Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation. *Nat Chem Biol* 11, 189-191.

Li, P., Li, M., Lindberg, M.R., Kennett, M.J., Xiong, N., and Wang, Y. (2010). PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 207, 1853-1862.

Martinod, K., Fuchs, T.A., Zitomersky, N.L., Wong, S.L., Demers, M., Gallant, M., Wang, Y., and Wagner, D.D. (2015). PAD4-deficiency does not affect bacteremia in polymicrobial sepsis and ameliorates endotoxemic shock. *Blood* 125, 1948-1956.

ANNA-KARIN OLSSON, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOKEMI OCH MIKROBIOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, ANNA-KARIN.OLSSON@IMBIM.UU.SE

