

– Välj angelägna forskningsfrågor som du känner passion för. Du ska kunna berätta för din mamma vad du forskar om och hon ska förstå vad du gör och tycka det är ett viktigt arbete.

Det rådet ger den framstående cancerforskaren Charles Sawyers till unga forskare i början av karriären. Sitt eget forskarliv har han vigt åt grundforskning som räddar livet på cancerpatienter.

Världsstjärna ger råd till unga forskare:

VÄLJ VIKTIGA FRÅGOR SOM DU ARBETA MED!

Professor Charles L. Sawyers, Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York, är världskänd för sitt arbete med att ta nyfikenhetsdriven grundforskning hela vägen fram till utveckling av nya effektiva cancerläkemedel. Han spelade en nyckelroll i

arbetet med tyrosinkinashämmaren imatinib (Glivec), som vid millenniets början kraftfullt förbättrade behandlingsmöjligheterna vid blodcancern kronisk myeloisk leukemi. Och när akilleshälen för detta och andra moderna målstyrda cancerläkemedel – resis-

tensutvecklingen – blev tydlig, inriktade han sig på att förstå de molekylära mekanismerna bakom. Vid två tillfällen har Charles Sawyers grundforskning om resistensmekanismer sedan resulterat i nya betydelsefulla läkemedel. Den första gången handlade det





Charles Sawyers berättar att han drivs av viljan att förstå mer om cancersjukdomar. "Det är kunskapssökande för kunskapssökandets egen skull och jag är glad över att det är just den typen av forskning som Scheele-priset vill lyfta fram."

KÄNNER DIG STOLT ÖVER ATT

om kronisk myeloisk leukemi och läkemedlet dasatinib (Sprycel). Den andra gången gav sig forskarteamet i kast med prostatacancer och närmare bestämt med resistensproblematiken vid standardbehandlingen med antiandrogener. Resultatet blev läkemedlet en-

zalutamid (Xtandi) som påtagligt har förbättrat prognosen för många män med prostatacancer.

BÄTTRE HA RÄTT ÄN VARA FÖRST

En kula eftermiddag i november ställer Charles Sawyers vänligt upp på en inter-

vju, trots att han måste vara rejält trött efter att ha flugit till Stockholm under natten och medverkat i ett symposium för unga forskare hela dagen. Han är inbjuden av Apotekarsocieteten som utnämnt honom till 2017 års mottagare av det prestigefyllda Scheelepriset.

••• forskarporträtt

Vi är i Apotekarsocietetens snart hundraåriga hus på Norrmalm i Stockholm. Från oljemålningarna och porträttbysten på de mörkpanelade väggarna i det lilla mötesrummet blickar framstående vetenskapsmän från svunna epoker allvarligt ned på oss. Charles Sawyers kommenterar dem inte, men talar desto mer engagerat om det 20-tal unga forskare som han träffat under dagen. Under Apotekarsocietetens Young Scientist Day får inbjudna unga lovande forskare från främst olika svenska universitet möta seniora forskare. De yngre får bland annat berätta om sin forskning i korta posterpresentationer med efterföljande diskussion. Dagen erbjuder också rikliga möjligheter till nätverkande och mer informella diskussioner.

– Det har varit härligt att möta de unga forskarna under så perfekt avspända former. Jag tycker mycket om att interagera med studenter och yngre kollegor och ser det som en viktig del av mitt jobb, säger Charles Sawyers.

Hans eget föredrag under dagens program hade rubriken ”How to succeed in science?” och jag frågar nyfiket vilka råd han tycker är viktigast att ge personer som är i början av sin forskarbana. Hans första svar kommer snabbt: den som vill bli framgångsrik bör välja sina forskningsfrågor noga.

– Det bör vara viktiga frågor som du känner dig stolt över att arbeta med!

Den som är osäker kan fundera över vad mamma skulle anse om valet, tillägger han halvt på skämt och halvt på allvar.

Ett annat råd är att inte låta karriärhetsen och jakten på anslag fördunkla omdömet. Fast Charles Sawyers uttrycker det inte riktigt så. Han säger att man ska vara noggrann och ärlig med sina data.

– Det är bättre att ha rätt än att komma först!

Han rekommenderar också öppenhet mot forskarkollegor och att våga diskutera det egna arbetet med andra redan på ett tidigt stadium i forskningen. Han framhåller att särskilt tidigt i karriären så gör en del tvärtom. De undviker att tala om sitt pågående arbete med andra av rädsla för att ”get scooped”, det vill säga att någon ska stjäla deras idéer och komma före med att publicera resultat.

– Det kan naturligtvis hända, och det har även hänt mig vid något tillfälle, men det är inte vanligt och min erfarenhet är att fördelarna med att vara öppen

mer än väl överväger nackdelarna. Inte minst är det en stor fördel att kunna ta hjälp av kollegors tankar och kunskap i tidiga forskningsfaser, säger han.



”Jag tycker mycket om att interagera med studenter och yngre kollegor och ser det som en viktig del av mitt jobb.”



Ett team från Sveriges Television hinner med en intervju med Charles Sawyers i en paus under symposiet.

Ytterligare ett råd är att det är viktigt för en forskare att vara beredd att lämna sin komfortzon. Att tvinga sig själv att lära sig de nya saker som krävs för att lösa de vetenskapliga frågorna på bästa sätt. Det kan till exempel handla om nya tekniker eller nya medicinska områden.

– De stora viktiga vetenskapliga frågeställningarna kräver ett multidisciplinärt angreppssätt. Därför måste en

forskare som vill nå resultat ofta både lära sig nya metoder och områden och bygga samarbeten med forskare inom andra fält, säger han.

FORSKNINGSBAS I KLINISKA PROBLEM

Charles Sawyers är läkare, utbildad vid Johns Hopkins School of Medicine i Baltimore. Han var läkarstudent i mitten av 1980-talet då cancerforskningen gjorde stora genombrott med bland an-

nat upptäckten av olika cancergener. Han fascinerades och lockades av de växande möjligheterna att förstå mekanismerna bakom cancer.

– Jag drivs av viljan att förstå mer och mer om sjukdomen. Det är kunskapssökande för kunskapssökandets egen skull. Och sådan grundforskning är nödvändig för att sedan kunna forska fram och utveckla läkemedel. Jag är glad över Scheelepriset bland annat för

att jag ser det som ett erkännande av betydelsen av just den typen av forskning, säger han.

Men även om han betonar vikten av fri grundforskning utan krav på omedelbar nyttokoppling, utgår Charles Sawyers forskningsfrågor hela tiden från den kliniska verkligheten. Kontakten med patienter betyder mycket för honom. Ända till för cirka tio år sedan ägnade han fortfarande en del av sin arbetstid åt patientarbete. Numera är han beroende av erfarenheter från kliniskt aktiva kollegor för att hålla kontakt med cancervårdens vardag. Han förklarar att infrastrukturen på Memorial Sloan Kettering Cancer Center underlättar en nära samverkan mellan forskning och klinik.

– Vi är partners, säger han.

Hans kombinerade intresse för grundforskning och kliniskt relevanta problem har präglat många val han gjort under sin karriär.

– Jag fattade redan från början ett strategiskt beslut att arbeta i ett laboratorium med sjukdomsfokus eftersom jag var intresserad av forskning som i förlängningen kan hjälpa cancerpatienter, förklarar han.

Under närmare två decennier arbetade han som läkare och forskare vid University of California. Han var med och revolutionerade behandlingen vid Philadelphia-kromosom-positiv kronisk myeloid leukemi med hjälp av tyrosinkinashämmaren imatinib (Glivec), som godkändes i USA 2001 och därefter i andra länder. Femårsöverlevnaden i den aktuella patientgruppen förbättrades dramatiskt. Som läkare glädde sig Charles Sawyers åt att tidigare svårt sjuka patienter, ofta jämnåriga med honom själv, plötsligt kunde må bättre igen och slippa tuffa benmargstransplantationer. Men tyvärr utvecklade leukemicellerna i många fall med tiden resistens mot imatinib och patienten försämrades åter.

– Vi upptäckte att hos de flesta patienter uppkom med tiden ytterligare en mutation i BCR-ABL-proteinet, den sjukdomsgen som imatinib blockerar. Mutationen får proteinet att ändra form och hindrar läkemedlet från att fungera, berättar han.

Charles Sawyers och hans team fick fram en ny tyrosinkinashämmare, dasa-

tinib (Sprycel), som blockerade BCR-ABL i denna nya form. Därmed hade läkemedlet effekt på Glivec-resistenta tumörer.

– Kliniska studier med dasatinib startade snabbt, denna gång gjorde vi dem på ett annorlunda sätt. Vi gjorde genetiska studier av varje patient vilket ökade vår kunskap om vilka mutationer varje patient hade. Den kunskapen har förbättrat behandlingen vid kronisk myeloid leukemi genom att vi fått bättre möjligheter att välja behandling och göra en prognos i varje enskilt fall.

”De stora viktiga vetenskapliga frågeställningarna kräver ett multidisciplinärt angreppssätt. Därför måste en forskare som vill nå resultat ofta både lära sig nya metoder och områden och bygga samarbeten med forskare inom andra fält.”

PROSTATACANCER GAV NY UTMANING

Efter denna framgång ville Charles Sawyers och hans medarbetare sätta tänderna i ett nytt viktigt problem.

– Vi sökte en ny utmaning och ville att det skulle vara ett annat resistensproblem, där vi kunde använda det grundläggande tankesätt som vi hade utvecklat i arbetet med kronisk myeloid leukemi, förklarar han.

– Vår nya utmaning blev ett mycket gammalt problem!

Hormonblockerande behandling har under närmare 50 år varit viktig för att hålla sjukdomen i schack hos män med spridd prostatacancer. Men nyttan begränsas av att tumören så småningom slutar svara på antihormonell behandling.

Charles Sawyers och hans medarbetare kartlade mekanismerna bakom även denna resistensutveckling. Ånyo ledde det fram till ett läkemedel som kraftigt förbättrade prognosen för patienter. Forskarteamet utvecklade det antihormonella läkemedlet enzalutamid (Xtandi). Effekten av enzalutamid var så bra att en studie, senare publice-

rad i New England Journal of Medicine, fick avbrytas i förtid. Patienterna som fått placebo erbjöds även de enzalutamid. Substansen godkändes av den amerikanska läkemedelsmyndigheten 2012 och senare av den europeiska läkemedelsmyndigheten. Överlevnaden har förbättrats för många män med prostatacancer.

– Jag känner stor ödmjukhet och glädje inför det, säger han.

Forskarna vid Charles Sawyers laboratorium fortsätter nu att studera resistensmekanismerna vid prostatacancer,

bland annat kartlägger de resistensutveckling mot enzalutamid. Kanske leder det åter fram till nya läkemedel.

FRAMTIDEN LIGGER I KOMBINATIONER

Läkemedelsresistens är i fokus även för en stor satsning från Apotekarsocieteten. Under minst två år planerar Apotekarsocieteten att arbeta för att öka och sprida kunskap om läkemedelsresistens ur ett brett perspektiv. Det handlar inte bara om antibiotikaresistens utan även om bland annat resistensproblematiken inom cancerterapi. Charles Sawyers anser att detta är ett mycket klokt initiativ, både därför att resistensfrågor hör till de viktigaste globala hälsofrågorna och för att resistensforskare inom olika medicinska områden kan lära mycket av varandra.

Själv publicerade han, tillsammans med infektionsläkaren och -forskaren Michael S. Glickman, redan 2012 en analys i Cell som handlade om just detta. Författarna belyser likheter och skillnader mellan resistensproblemen på infektions- respektive cancerområdet. De diskuterar även hur lärdomarna



Charles Sawyers och Karin Meyer, VD på Apotekarsocieteten, lyssnar på föreläsningarna under symposiet som arrangerats till pristagarens ära.

från kampen mot infektioner kan komma till nytta för att utveckla bättre cancerbehandling.

– De grundläggande mekanismerna vid antibiotikaresistens och resistens mot målstyrda cancerterapi är desamma. Och eftersom forskningen om läkemedelsresistens har kommit längre på infektionsområdet så finns det kunskap därifrån som vi kan dra nytta av när det gäller cancerbehandling, säger Charles Sawyers.

Han pekar på att effektiviteten hos modern behandling av HIV-infektion bygger på en kombination av minst tre läkemedel och att även tuberkulos bekämpas med en kombination av flera läkemedel.

– Jag är övertygad om att det är i kombinationsbehandling som nästa stora framsteg ligger även på cancerområdet, säger han.

En hel del forskning pågår ju också om kombinationer av olika målstyrda

cancerbehandlingar. Charles Sawyers framhåller att den forskningen måste göras så strategiskt som möjligt:

– Eftersom det redan finns en bra bit över tio godkända målstyrda läkemedel så finns det alldeles för många möjliga kombinationer att testa. Vi måste låta den vetenskapliga kunskapen om resistensmekanismerna tala om för oss vilka kombinationer vi ska satsa på att pröva.

För att kombinationsbehandlingar ska få genomslag och uppnå sin potential behöver, anser Charles Sawyers, också vissa synsätt förändras. Det handlar främst om synen på biverkningar och, i förlängningen av det, viljan att sätta in kombinationsterapi tidigt i sjukdomsförloppet.

För om flera läkemedel kombineras så ökar normalt biverkningarna.

– Men biverkningar behöver inte betyda att behandlingen är dålig. När det gäller kemoterapi accepterar vi i

många fall biverkningar för att effektivt kunna behandla och till och med bota vissa cancersjukdomar genom en kombination av flera preparat.

– På liknande sätt behöver vi lära oss att kombinera målstyrda läkemedel och att hantera de biverkningar som uppstår, för att kunna nå en god handlingseffekt, säger han.

– Med den strategin kommer vi att kunna bekämpa en rad cancersjukdomar så att de inte längre blir dödliga utan i stället kroniska tillstånd som man kan leva ett bra liv med. Vi har goda möjligheter att nå dit – jag är optimistisk!

HELENE WALLSKÄR



FOTO: BOSSE JOHANSSON