



# ”Frontiers in Cancer Research and Therapy”

# – från basal cancerforskning till nya terapeutiska vägar och biomarkörer

Konferensen "Frontiers in Cancer Research and Therapy" på Nobel Forum bjöd under två dagar i februari på spännande föredrag från nationella och internationella toppforskare inom basal och translationell cancerforskning. Vi fick lyssna till hur fynd från cancermetabolism, cancerstamcellsforskning, tumörsignalering och immunonkologi nu lett fram till nya terapeutiska strategier, biomarkörer och kliniska prövningar. Här refereras mötet av **Adam Sierakowiak, Per Hydbring, Petra Hååg** och **Kristina Viktorsson**, samtliga verksamma vid Institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet.

Institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet arrangerade 23–24 februari sin årliga konferens "Frontiers in Cancer Research and Therapy" på Nobel Forum. Prefekt **Dan Grandér** hälsade ett fullsatt Nobel Forum välkomna till ett mycket intressant program där toppforskare inom fälten cancermetabolism, cancergenetik, cancerstamceller, nya cancerbehandlingar och biomarkörer inbjöds från USA, Europa, Stockholm och från Karolinska Institutet. Ett särskilt fokus låg på lungcancer – aktuella terapier, biomarkörer och signalvägar för denna tumörform belystes. Programmet i sin helhet återfinns på <http://ki.se/onkpat/kalendarer/frontiers-in-cancer-research-and-therapy-0> och här ges referat från några av presentationerna som gavs på mötet.

Konferensen började med en session om **metabolism** hos olika former av

*"Att kunna aktivera eller öka uttrycket av FBP1 skulle kunna bli en intressant framtida terapi för att kunna behandla denna typ av syrefattiga tumörer."*

cancer och hur det kan ge nya terapeutiska tillvägagångssätt. **Dr M. Celeste Simon**, från University of Pennsylvania, USA, visade att tumörer som lever i en syrefattig miljö uppreglerar transportörer som hjälper tumörcellerna att lättare ta upp socker. Vidare kunde Dr Simon visa att nedbrytningen av socker är viktig för tumörcellernas överlevnad i denna syrefattiga miljö och även att produktionen av aminosyran aspartat, vilken tillverkas av tumörcellernas mitokondrier spelar en nyckelfunktion.

Studier på en typ av njurcancer, klarcells carcinom och som kännetecknas av syrefattig miljö, visade att om man tillsatte Fruktos-1,6-bisfosfat (FBP1) så kunde tumörtillväxten hämmas<sup>1</sup>. Dr Simon och forskargruppen hade studerat cirka 1 000 olika cancerprover från patienter med denna typ av cancer och sett att FBP1-uttrycket var nedreglerat. Att kunna aktivera eller öka uttrycket av FBP1 skulle kunna bli en intressant framtida terapi för att kunna behandla denna typ av syrefattiga tumörer.

**BLOCKERA MED VITAMIN C  
– EN NY TERAPEUTISK VÄG?**

**Dr Lewis C. Cantley**, Weill Cornell Medical College, USA, gav i sin presentation en överblick av signaleringsvägarna som styrs av proteinet FosfoInositid 3-Kinas (PI3K) i cancermetabolism. Dr Cantley påminde om att mutationer i PI3K har en stor roll i varför tumörer konsumerar glukos i en onormalt hög takt. Han lyfte vidare fram resultat från användandet av flera farmakologiska hämmare av PI3K som bland annat har testats i kliniska prövningar på patienter med bröst- och äggstockscancer med lovande resultat. Dr Cantley pratade också om hur vitamin C kan användas för att selektivt blockera tillväxt hos tumörer som är beroende av en hög glukoskonsumtion. Han presenterade här resultat från studier på cancerceller med mutationer i generna KRAS och BRAF, gener som är frekvent muterade i tjocktarmscancer. Resultaten från dessa visade att ett ökat upptag av vitamin C ledde till avstängning av det metabola proteinet GAPDH och därmed till en energikris med efterföljande celldöd i dessa tumörer<sup>2</sup>. Dr Cantley beskrev också hur dessa resultat nu lett fram till kliniska prövningar där patienter med KRAS- eller BRAF-muterade tumörer från tjocktarm, bukspottkörtel eller lunga kan få vitamin C-behandling.

Nyheter kring metabolismen i bukspottkörtelcancer pankreatiskt adenocarcinom, presenterades av **Dr Sophie Vasseur**, Inserm, Marseille, Frankrike. Dr Vasseur förklarade att denna typ av cancer formas genom att körtelgångscellerna i bukspottkörteln genomgår förändringar som gör att de blev mer lika körtelceller i och med att de interagerar med de kringliggande bindvävs-cellerna. Hon uppmärksammade att kollagen (ett fiberprotein som finns i hela kroppen, mestadels i kroppens stödjevävnad såsom ben, brosk och blodkärl) bryts ner för att frigöra en av dess viktigaste byggnadsstenar, nämligen prolin. Prolin används av mitokondrierna och hon visade att denna process är associerad med bättre överlevnad och celldelning hos tumörcellerna. Dr Vasseur kunde visa att enzymer som bryter ner kollagen återfinns i tumörcellernas mikromiljö. Intressant



Lewis C. Cantley Weill, verksam vid Cornell Medical College, föreläste bland annat om hur vitamin C kan användas för att selektivt blockera tillväxt hos tumörer som är beroende av hög glukoskonsumtion.

var att i de mest aggressiva tumörcellerna hade Dr Vasseur och hennes forskargrupp funnit att prolin bröts ner till en annan aminosyra som heter glutamat. Denna var essentiell för tumörcellernas överlevnad då en blockad av prolinupptaget resulterade i celldöd. Dr Vasseur påpekade också att bukspottkörtelcancer celler som sätter metastaser i levern får en förändrad tillgång till syre och näringsämnen. Som ett resultat av detta förändras dessa tumörcellers metabolism vilket också bör beaktas i behandlingen av denna typ av cancer.

**METASTASER FÖRÄNDRAR  
SIN METABOLISM**

**Dr Sarah-Maria Fendt** från VIB Center for Cancer Biology, Leuven, Belgien följde upp detta i sitt anförande där fokus var metabolism i bröstcancer vid metastasering. Dr Fendt visade hur bröstcancer celler som sprider sig till lungorna och bildar nya tumörer anpassar sig till den nya miljön. Genom att använda celler i 3D-celldyrningar där cellerna växer som en klump har Dr Fendt kunnat öka förståelsen kring de signalvägar som bröstcancer celler an-



Metabolism i metastaserande bröstcancer var ämnet för en intressant föreläsning av Sarah-Maria Fendt från Leuven i Belgien.

vänder för att kolonisera ny vävnad såsom i lungorna. Dessa omfattar bland annat studier kring enzymet pyroglutamatkarboxylas och metabolismen av glutamin.<sup>3</sup> Dr Fendt var inne på samma spår som Dr Vasseur, och påpekade att behandlingen som ämnar döda bröstcancer celler inte skulle fungera framgångsrikt om man försöker behandla cancer som spritt sig till lungorna beroende på att de har ställt om hela sin ämnesomsättning för att överleva i den nya miljön. Sammantaget visar dessa studier att en ökad kunskap om de signalvägar som driver metastaser sannolikt kan ge effektivare cancerbehandlingar framgent.

**NY GENOMIKTEKNOLOGI MÖJLIGGÖR  
SYNLIGGÖRANDE AV TUMÖRERS  
HETEROGENETIK**

Under sessionen som handlade om **cancer genomik** gavs presentationer som rörde immunterapi vid cancerbehandling och signalvägar i prostatacancer men även hur ny teknologi ger oss möjlighet att studera genuttrycket i tumör in situ från histologiska snitt. Denna teknologi, ”spatial transkriptomik” har utvecklats av **Dr Joakim Lunde-**



Joakim Lundeberg, professor vid KTH, fick många frågor om utvecklingen av det som kallas spatial transkriptomik.

ID-märkta så vet man precis vart ifrån signalen från det RNA som detekteras kommer ifrån i vävnaden och man kan på så vis överlappa genuttrycket med exempelvis tumörens histologi som fångas med infärgning av vävnadssnittet. Med bioinformatik rangordnas sedan de olika genuttrycken för att se uttrycket på olika platser men man kan även jämföra uttrycket i olika regioner av vävnaden med så kallad klusteranalys. Därmed kan tumörheterogenitet visualiseras på genexpressionsnivå in situ. Dr Lundeberg har visat teknologins användbarhet bland annat i vävnadssnitt från bröstcancer där han funnit att vävnadens genuttryck är heterogent trots att histologin är likartad. Dr Lundebergs teknologi har en plats i såväl tumördiagnostik som vid val av målriktad cancerterapi. Dr Lundeberg beskrev även att man med denna teknologi kommer att kunna studera 3D-strukturer såsom exempelvis blodkärl

upptäckta prostatatumörer ska behandlas/tas bort omedelbart eller om bieffekterna kommer att påverka livskvaliteten för mycket hos dessa patienter då en del av dessa män också har hög ålder. I många fall väljer man därför att ”hålla koll” på tumören och inte ge någon behandling så länge tumören inte börjar växa snabbare. Tyvärr finns det i dagsläget ingen etablerad metod att särskilja de tumörer som kommer att fortsätta växa långsamt från dem som riskerar att bli aggressiva. **Dr Gail Risbridger**, Monash Universitet Melbourne, Australien, diskuterade just detta, hur man kliniskt ska kunna identifiera vilka lokalt växande prostatatumörer som kommer att utvecklas till aggressiv sjukdom. Dr Risbridger har fokuserat en del av sin forskning kring BRCA2-mutationer och dess betydelse som biomarkör vid aggressiv prostatacancer. BRCA2 är ett protein som medverkar i reparation av DNA dubbelsträngsbrott framför allt i homolog reparations repair (HRR). Mutationer i BRCA2 förekommer i ärftlig bröstcancer där de ger upphov till ett icke-funktionellt enzym. Dr Risbridger och hennes forskargrupp har visat att mutationer i BRCA2 ger en aggressiv prostatacancer<sup>5,6</sup>. En förklaring som Dr Risbridger beskrev är att tumörernas genom blir instabilt när DNA-skadorna inte kan repareras korrekt till följd av defekt BRCA2-funktion. Dr Risbridger visade att BRCA2-defekta primära prostatatumörers genom mer liknar det som finns i metastaser medan de utan BRCA2-mutation har ett mer normalcellsliknande genom. Dr Risbridger föreslog därför att prostatacancerpatienter med BRCA2-mutation borde behandlas omedelbart, även om tumören som upptäckts är liten och växer lokalt i prostatakörteln.

## ***Prostatacancerpatienter med BRCA2-mutation borde behandlas omedelbart, även om tumören som upptäckts är liten och växer lokalt i prostatakörteln.”***

**berg** och hans kollegor vid Kungliga Tekniska Högskolan (KTH), i Stockholm<sup>4</sup> (Se Onkologi i Sverige, nummer 1/2017). Dr Lundeberg beskrev hur nya framsteg inom fältet för gensekvensering samt bioinformatik har gjort det möjligt att utveckla spatial transkriptomik. Metoden går ut på att man fångar upp genuttrycket i form av mRNA via ett chip med ID-märkta strängar, vilka man sedan använder för att skapa dubbelsträngat så kallat cDNA som sedan klyvs från chipet och sekvenseras. Ett vävnadssnitt från exempelvis en tumör placeras på detta chip, och sedan löses vävnaden upp så att innehållet frigörs och man kan fånga upp vävnadens mRNA till chipet. Eftersom strängarna på chipet är

i tumörer eller områden med låg syresättning genom att ta flera efterföljande vävnadssnitt och sedan göra en 3D-modell av alla snitts genexpressionsuttryck. Ett annat område för denna teknologi är att förstå kopplingen mellan tumör- och immuncell eller tumör och omgivande stroma.

### **BRCA2-MUTATIONER – MÖJLIG BIOMARKÖR VID AGGRESSIV PC?**

Prostatacancer, den vanligaste cancerformen hos män, växer inledningsvis lokalt i prostatakörteln men kan med tiden sprida sig, oftast till lymfkörtlar och skelett. Många patienter har initialt en långsamt växande tumör och flertalet utvecklas aldrig till allvarlig sjukdom. Det diskuteras därför om alla

### **PATIENTENS EGNA IMMUNCELLER – NY VÄG FÖR ATT BEKÄMPA TUMÖRER?**

Kopplingen mellan tumör och immunförsvaret var i fokus för **Dr Elaine Mardis**, Nationwide Children’s Hospital, USA. Att med hjälp av antikroppar mot CTLA-4/PD1/PD-L1 återställa T-cellers förmåga att attackera tumörer har rönt stora framgångar i malignt melanom men även i andra tumörformer såsom icke-småcellig lungcancer

(NSCLC). Dr Mardis har tagit en annan väg fram där målet är att skapa individanpassade tumörvacciner och bygga en terapi där patientens egna immunceller används för att bekämpa tumören. Forskning från Dr Mardis och andra i fältet har visat att tumörers mutationer ger ett annat uttryck av antigen på dess yta, så kallade neoantigen vilka gör att immunceller ser dem som främmande och angriper dem. Dr Mardis beskrev här hur man med DNA-sekvensering och bioinformatiska algoritmer kan förstå vilka av tumörens mutationer som ger uttryck av antigener med god immuncellstimulerande kapacitet, det handlar om att koppla de muterade antigenen till specificiteten hos immuncellernas receptor<sup>7</sup>. Dr Mardis har använt denna metod och har på så sätt kunnat identifiera de antigen hos trippelnegativa bröstcancer celler som skulle kunna utgöra mål för patientens egna T-celler. Med denna kunskap har sedan Dr Mardis och forskargruppen skapat DNA-baserade vaccin och kliniska studier pågår nu med dessa vaccin i patienter med trippelnegativ bröstcancer.

#### **MINIATYRORGAN I LABORATORIET – ETT VERKTYG FÖR ATT IDENTIFIERA NY TERAPI?**

I nästa session presenterades hur tumör celler med stamcellsegenskaper bidrar till tumörers förmåga att bildas och överleva terapi. Vi fick lyssna till nya fynd från såväl kolorektalcancer som hematologiska sjukdomar. Ett föredrag hölls av **Dr Hans Clevers**, Hubrecht Institute, Nederländerna med titeln "*Lgr5 stem cell-based organoids in cancer*" där han i en visuellt imponerande presentation av förökande epitelstamceller från magtarmkanalen beskrev hur dessa stamceller kan användas för att skapa miniatyrorgan i laboratoriet, så kallade organoider. Dr Clevers visade resultat från en studie där han och forskargruppen hade skapat organoider av stamceller från magtarmkanalen och levern. Han kunde visa att dessa stamceller ackumulerade mutationer med identisk frekvens oavsett organursprung eller ålder på donator. Slutligen presenterade Dr Clevers flera molekylära exempel på hur man etablerar tumör-organoider, eller miniatyr tumörer, i kultur från cancer-

stamceller. Fynden från ett av dessa visade att friska epitelstamceller från magtarmkanalen är beroende av signalering via WNT-proteiner medan cancerstamceller i samma modellsystem förökar sig utan WNT. Genom att ta bort tillförandet av WNT i kulturerna för tillväxt av organoider på laboratoriet kan man anrika för etablering av tumör-organoider. Dr Clevers beskrev att dessa miniatyr-tumörer sedan kan användas för att på ett systematiskt sätt undersöka terapeutiska effekter av nya läkemedel.

Den andra dagen av konferensen startade med en session där temat var **nya biomarkörer och cancerterapi** och där presentationerna rörde såväl kemoterapi som immunologiska- och målsökande läkemedel men även hur tumörer kan studeras *in vivo* med nya bildanalysmetoder baserade på PET. Sessionen inleddes med **Dr Theodoros Foukakis** från Karolinska Institutet som beskrev sina resultat från en stor multicenterstudie där de undersökt effekterna av optimering av kemoterapibehandling på basis av biverkningsprofil hos cirka 2 000 bröstcancerpatienter och som nyligen publicerades i tidskriften JAMA<sup>8</sup>. Studien utfördes vid drygt 80 kliniker 2007–2011 i Sverige, Tyskland och Österrike under åren där **Dr Jonas Bergh** var huvudprövare. Målet med studien var att behandla patienter som kan ha enstaka cancer celler kvar, men som är svåra att detektera. I studien har man tittat på hur återfallsfri överlevnad hos patienterna påverkas av om man individualiserar och optimerar kemoterapibehandling på basis av de biverkningar man ser. Den jämförande behandlingen var den standardbehandling som ges i klinik. Intressant nog visade resultaten att det inte fanns någon skillnad i återfallsfri överlevnad mellan de två behandlingsprotokollen. I gruppen med den individualiserade behandlingen såg man dock att 21 procent av patienterna hade en sjukdomsfri femårsöverlevnad vilket visar på att denna typ av behandling är att föredra.

**Dr Cecilia Söderberg Naucler**, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet visade data på att humant cytomegalovirus spelar en roll för signalering av flera tumörtyper, bland annat glioblastom. Dr Söderberg Nauclers

forskning har nu lett fram till bland annat en klinisk studie där patienter med glioblastom och cytomegalovirus behandlades med Valganciclovir, en antiviral medicin för behandling av infektion med cytomegalovirus<sup>9</sup>. Dr Söderberg Naucler beskrev hur behandlingen med Valganciclovir ledde till en markant ökad överlevnad hos dessa patienter.

#### **ÖKAD FÖRSTÅELSE AV NK-CELLERS FUNKTION I TUMÖRER GER NY TERAPI**

Två andra föredrag av **Dr Johanna Olewus**, Oslo Universitet, Norge och **Dr Hans-Gustaf Ljunggren**, Institutionen för medicin, Huddinge, Karolinska Institutet visade på hur immunceller påverkar tumörens utveckling och kan användas för att skapa nya terapier. Dr Olewus fokuserade sitt anförande på hur patientens egna T-celler kan användas för att bekämpa cancer. Dr Ljunggren visade på hur han och forskargruppens arbete kring Natur Killer (NK)-cellers funktion i tumörer nu lett till klinisk prövning där man återinför aktiverade NK-celler till patienter med olika former av blodcancer. Studien har så långt inkluderat 16 patienter varav majoriteten har svarat på behandlingen. Man har bland annat observerat att patienter som svarar uppvisar lägre nivåer av blodcancerstamceller.

**Dr Renata Pasqualini** New Mexico Universitet, USA, beskrev hur man med hjälp av tekniken *in vivo* phage display kan skapa såväl målsökande behandlingar som verktyg för att visualisera tumörer *in vivo* för såväl prostatacancer, icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och bröstcancer. För just bröstcancer har Dr Pasqualini skapat en ligand-baserad teranostisk plattform, det vill säga en vektor som kan användas för såväl bildanalys av tumör som för terapi<sup>10</sup>. Denna bygger på GRP78, ett protein som uttrycks på bröstcancer cellers yta. Dr Pasqualini beskrev hur hon med phage display-teknologi skapat en ligand mot GRP78 som de med PET-metodologi använde för diagnostik av bröstcancer, det vill säga för att påvisa tillväxt av bröstcancertumörer i möss. Dr Pasqualini visade också hur hon och forskargruppen genom att skapa ett adenoviraltfagpartikelsystem (AAVP) där promotorn för GRP78 an-



Med ett fullsatt Nobel Forum blev det trångt vid kaffeborden, men pauserna utnyttjades intensivt för diskussioner och erfarenhetsutbyte.

vänds för att uttrycka humant Herpes simplex virus tymidinkinas-genen specifikt i bröstcancer celler byggt en ny form av terapi. Det virala kinaset kan då det uttrycks omvandla läkemedlet ganciclovir (GCV) till toxisk substans som dödar bröstcancer cellerna. På så sätt har man också en terapeutisk applikation som bygger på GRP78-uttrycket.

#### **NYA RÖN KRING HUR VILANDE TUMÖRCELLER GER UPPHOV TILL METASTASER**

**Dr Joan Massagué**, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA, presenterade sina spännande resultat kring hur tumör celler från lung- eller bröstcancer kan ligga vilande i kroppen och ge upphov till metastaser genom så kallad immune escape<sup>11</sup>. Dr Massagué och hans forskargrupp kunde genom avancerade studier i möss isolera och påvisa att det finns en tumör cellspopulation, så kallad Latency competent cancer (LCC) celler som kännetecknas av tumör-initierande förmåga, låg tillväxttakt, aktivering av stamcellsliknande signaler såsom Sox-2 och Sox-9, och inaktivering av WNT-signaler via uttryck av liganden DKK1. De hittade denna tumör cellspopulation i flera organ där lung- respektive bröstcancer sätter metastaser i njure och hjärna. In-

tressant nog kunde Dr Massagué visa att dessa LCC-celler kunde undkomma den antitumorala effekten som NK-celler normalt utövar genom att de via ett förändrat uttryck av DKK1 inte längre uttryckte de ytmolekyler som behövs för att NK-celler ska fungera. De fann också att LCC-celler hade mindre uttryck av de effektorsignalvägar som NK-celler nyttjar såsom TRAIL och FAS. Dr Massagués forskning ger oss nya potentiella biomarkörer för metastaser men hans fynd kan också på sikt skapa nya behandlingsstrategier.

Den sista sessionen på konferensen fokuserade på **lungcancer**, dess genomiska förändringar, existerande målsökandeterapier och resistensutveckling men även nya behandlingsvägar.

#### **NYA ANGREPPSSÄTT FÖR EGFR-DRIVEN LUNGCANCER**

Möjligheten att ge varje cancerpatient en skräddarsydd effektiv behandling med få bieffekter är målet för många cancerforskare. En av dessa är **Dr Rafael Rosell**, Catalan Institute of Oncology, Barcelona, och hans forskargrupp som fokuserat på icke-småcellig lungcancer (NSCLC), den dominerande subkategorin av lungcancer och den cancerform som orsakar flest dödsfall i världen. Genom att karaktärisera varje

NSCLC-patientens tumör bland annat med avseende på mutationer som aktiverar särskilda tillväxtvägar är Dr Rosells mål att optimera behandlingen av NSCLC genom målsökande terapi. Det har visats att ca 10 procent av all NSCLC har mutation i epidermal growth factor-receptorn (EGFR) som resulterar i en tillväxtfaktorreceptor som är konstitutivt aktiv. Tyrosinkinashämmare har tagits fram som selektivt kan blockera denna muterade form av EGFR (EGFR-TKI) vilket har möjliggjort en skräddarsydd behandling för dessa NSCLC-patienter. Tyvärr återfaller ofta patienten efter en tids behandling till följd av antingen kompensatoriska mutationer i EGFR som gör att läkemedlet inte kan binda eller som ett resultat av förändrad signalering i tumören som gör att den kan kringgå läkemedlets blockad. Dr Rosells arbete syftar till att förstå vilka dessa signalvägar är i EGFR-muterad NSCLC och om man genom en kombination av läkemedel som påverkar olika signalvägar kan få fram en ny effektivare behandling. I linje med detta visade Dr Rosell att en blockad av EGFR med 1st och 3rd generationens EGFR-TKI kan leda till anrikning av tumör celler med stamcellsfenotyp. Genom att kartlägga olika kinasvägars aktivering i EGFR-



Celeste Simon från University of Pennsylvania, inledde sessionen om metabolism och Julien Sage, till vänster, avslutade hela konferensen med en hoppfull presentation av nya möjligheter att behandla småcellig lungcancer.

***”Det kommer att bli spännande att följa om denna terapeutiska strategi når in i klinik för SCLC, en tumörform där behovet av nya terapier är stort och där framstegen hittills varit blygsamma.”***

murerad NSCLC som inte längre svarar på EGFR-TKI:s har Dr Rosell identifierat att aktivering av STAT3 och YAP-1 är avgörande för tumörens överlevnad<sup>12</sup>. Han föreslog därför en trippelkombinerad behandling för att stänga av inte bara EGFR utan även STAT3 och YAP-1 och kunde också visa att denna behandling reducerade tumörens tillväxt. Det blir intressant att följa framgent om detta koncept håller in i klinik för NSCLC som drivs av muterad EGFR.

#### **PLK1 – NYTT BEHANDLINGSMÅL VID NSCLC?**

**Dr Faye M. Johnson**, M.D. Anderson CC, University of Texas, USA, har ock-

så i sitt forskningsprojekt studerat NSCLC men då tumörer som inte drivs av muterad EGFR men som har mutationer i KRAS. Genom molekylär signalvägsanalys av NSCLC-patientmaterial och celllinjer har hon identifierat Polo Like Kinase 1 (PLK1) som ett av de kinas som kan driva tumören. Dr Johnson hade slagit PLK1 med siRNA-metodologi och kunde då påvisa en blockad av NSCLC-cellernas överlevnad vilket visar att det är ett möjligt målprotein för målsökande behandling av NSCLC som drivs av KRAS<sup>13</sup>. Hon såg även i in vivo-modeller av NSCLC som hade muterad EGFR att de var mer känsliga för kombinationsbehandling som slog ut såväl EGFR och PLK1 än mot respektive

singelbehandling. Dr Johnson kommer nu att testa detta koncept i klinik.

Rökning är en av orsakerna till lungcancer men rökning orsakar också andra sjukdomar i lungan såsom kronisk bronkit, lungemfysem samt kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Kan man hitta biomarkörer hos patienter med dessa sjukdomar som kan förutsäga deras risk att utveckla lungcancer och genom att följa dessa tidigare upptäckta lungcancerfall därmed också förlänga överlevnad? Detta är frågor som är fokus för **Dr Ping Yang**, Mayo Clinic, MN, USA. Dr Yang kunde visa att om man har kronisk bronkit så är risken att få lungcancer 160 procent högre än hos en frisk person och om man har förstadium till KOL som kallas emfysem, har risken för lungcancer ökat till 250 procent jämfört med en frisk individ. Dr Yang visade också att lungcancer var mer vanligt förekommande i områden med emfysem medan godartade tumörer inte återfanns i dessa områden. Dr Yang hade också funnit två markörer, RGS6 och PARK2, i KOL-patienter som verkade kunna förutsäga risk för att utveckla lungcancer. Även om validering i oberoende kohorter av KOL-patienter kvarstår är resultaten lovande och Dr Yangs förhoppning är att dessa i framtiden ska utgöra nya biomarkörer för risk för lungcancerutveckling.

#### **NYA BEHANDLINGSVÄGAR FÖR SMÅCELLIG LUNGANCER I SIKTE**

Konferensen avslutades med en presentation om vad som driver småcellig lungcancer (SCLC), en tumörtyp som utgör ca 15 procent av alla lungcancerfall och som kännetecknas av hög metastaseringsförmåga och resistens mot kemoterapi. Här beskrev **Dr Julien Sage**, Stanford University, USA, hur han och forskarteamet använder genetiska musmodeller av SCLC för att försöka förstå vilka förändringar som driver SCLC och hur man kan utnyttja dessa förändrade signalvägar till ny målsökande terapi. Dr Sage har funnit att SCLC-tumörer har en förändrad funktion av Notch-signalvägen. Genom att återskapa Notch-signalering via så kallade knock-in-experiment i mössen kunde de förhindra att SCLC-tumörer uppkom men även minska

existerande tumörers tillväxt. Dr Sage har också studerat material från SCLC-patienter och kunde visa att ungefär 25 procent av fallen har minst en mutation i Notch vilket illustrerar att de fynd Dr Sage gjort i möss kan få terapeutisk relevans vid SCLC<sup>14</sup>. SCLC är dock en heterogen sjukdom, Dr Sage berättade om att helt motsatta resultat kommit från en annan forskarkonstellation, alltså att inaktivering av Notch gav mindre tumörer. Dr Sage och hans team fördjupade därför sin kartläggning av Notch i SCLC och kom då fram till att SCLC förenklat sett består av två olika cellpopulationer. En snabbväxande population med neuroendokrina celler som inte uttrycker Notch och en långsamväxande population med icke-neuroendokrina celler som hade Notch-signalering. De snabbväxande neuroendokrina SCLC-cellerna kan bli långsamväxande icke-neuroendokrina celler genom att aktivera Notch-vägen och de två celltyperna stödjer också varandra till fortlev-

nad. Från sina fynd föreslog Dr Sage två behandlingar för SCLC, en som omfattar kemoterapi och är effektiv mot de snabbväxande neuroendokrina cellerna och en som blockerar Notch för att komma åt de icke-neuroendokrina cellerna som har en mer långsam tillväxttakt. Det kommer att bli spännande att följa om denna terapeutiska strategi når in i klinik för SCLC, en tumörform där behovet av nya terapier är stort och där framstegen hittills varit blygsamma.

Sammantaget kan man konkludera från "Frontiers in Cancer Research and Therapy" att man genom den fördjupade förståelsen av signalering inom en tumör, mellan tumör och stroma- och immunceller nu ser bäring in i translationella projekt. Dessa projekt inriktade på biomarkörer såväl som nya terapeutiska strategier har som mål att vidareutveckla fältet mot individualiserade cancerbehandlingar.

#### REFERENSER

[1]. Li B, Qiu B, Lee DS, Walton ZE, Ochocki JD, Mathew LK, Mancuso A, Gade TP, Keith B, Nissim I, Simon MC. Fructose-1,6-bisphosphatase opposes renal carcinoma progression. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):251-5. doi: 10.1038/nature13557. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25043030

[2]. Yun J, Mullarky E, Lu C, Bosch KN, Kavalier A, Rivera K, Roper J, Chio I, Giannopoulou EG, Rago C, Muley A, Asara JM, Paik J, Elemento O, Chen Z, Pappin DJ, Dow LE, Pappadopoulos N, Gross SS, Cantley LC. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science*. 2015 Dec 11;350(6266):1391-6. doi: 10.1126/science.aaa5004. Epub 2015 Nov 5. PubMed PMID: 26541605; PubMed Central PMCID: PMC4778961.

[3]. Christen S, Lorendeau D, Schmieler R, Broekaert D, Metzger K, Veys K, Elia I, Buescher JM, Orth MF, Davidson SM, Grünewald TG, De Bock K, Fendt SM. Breast Cancer-Derived Lung Metastases Show Increased Pyruvate Carboxylase-Dependent Anaplerosis. *Cell Rep*. 2016 Oct 11;17(3):837-848. doi: 10.1016/j.celrep.2016.09.042. PMID: 27732858

## Sildenafil Orion

Sildenafil

# Hårda erektioner hela sommaren lång?

Med Sildenafil Orion kan du erbjuda dina patienter ett generiskt alternativ med ett lågt pris\* som lagerhålls av majoriteten av apoteken.<sup>1-2</sup> Sildenafil Orion uppfyller samma krav på effekt, säkerhet och kvalitet som originalläkemedlet.

\* Jämfört med originalläkemedlet

Referenser: 1) AUP 2017-02-01 [www.apoteket.se](http://www.apoteket.se), [www.apotekhjartat.se](http://www.apotekhjartat.se), [www.kronansapotek.se](http://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: 2016-08-03. För ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se).

Orion Pharma AB • Box 520 • 192 05 Sollentuna • [www.orionpharma.se](http://www.orionpharma.se)



ORION  
PHARMA



[4].Ståhl PL, Salmén F, Vickovic S, Lundmark A, Navarro JF, Magnusson J, Giacomello S, Asp M, Westholm JO, Huss M, Mollbrink A, Linnarsson S, Codeluppi S, Borg Å, Pontén F, Costea PI, Sahlén P, Mulder J, Bergmann O, Lundeberg J, Frisén J. Visualization and analysis of gene expression in tissue sections by spatial transcriptomics. *Science*. 2016 Jul 1;353(6294):78-82. doi:10.1126/science.aaf2403. PubMed PMID: 27365449.

[5].Taylor RA, Fraser M, Livingstone J, Espiritu SM, Thorne H, Huang V, Lo W, Shiah YJ, Yamaguchi TN, Sliwinski A, Horsburgh S, Meng A, Heisler LE, Yu N, Yousef F, Papargiris M, Lawrence MG, Timms L, Murphy DG, Frydenberg M, Hopkins JF, Bolton D, Clouston D, McPherson JD, van der Kwast T, Boutros PC, Risbridger GP, Bristow RG. Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. *Nat Commun*. 2017 Jan 9;8:13671. doi: 10.1038/ncomms13671. PubMed PMID: 28067867; PubMed Central PMCID: PMC5227331.

[6].Hunter SM, Rowley SM, Clouston D; KCon Fab Investigators., Li J, Lupat R, Krishnananthan N, Risbridger G, Taylor R, Bolton D, Campbell IG, Thorne H. Searching for candidate genes in familial BRCA mutation carriers with prostate cancer. *Urol Oncol*. 2016 Mar;34(3):120.e9-16. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.10.009. Epub 2015 Nov 14. PubMed PMID: 26585945.

[7].Hundal J, Carreno BM, Petti AA, Linnette GP, Griffith OL, Mardis ER, Griffith M. pVAC-Seq: A genome-guided in silico approach to identifying tumor neoantigens. *Genome Med*. 2016 Jan 29;8(1):11. doi: 10.1186/s13073-016-0264-5. PubMed PMID: 26825632; PubMed Central PMCID: PMC4733280.

[8].Foukakis T, von Minckwitz G, Bengtsson NO, Brandberg Y, Wallberg B, Fornander T, Mlineritsch B, Schmatloch S, Singer CF, Steger G, Egle D, Karlsson E, Carlsson L, Loibl S, Untch M, Hellström M, Johansson H, Anderson H, Malmström P, Gnant M, Greil R, Möbus V, Bergh J; Swedish Breast Cancer Group (SweBCG), the German Breast Group (GBG), and the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). Effect of Tailored Dose-Dense Chemotherapy vs Standard 3-Weekly Adjuvant Chemotherapy on Recurrence-Free Survival Among Women With High-Risk Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Nov 8;316(18):1888-1896. doi: 10.1001/jama.2016.15865. PMID: 27825007

[9].Söderberg-Nauclér C, Rahbar A, Stragliotto G. Survival in patients with glioblastoma receiving valganciclovir. *N Engl J Med*. 2013 Sep 5;369(10):985-6. doi: 10.1056/NEJMc1302145. PubMed PMID: 24004141

[10].Dobroff AS, D'Angelo S, Eckhardt BL, Ferrara F, Staquicini DI, Cardó-Vila M, Staquicini FI, Nunes DN, Kim K, Driessen WH, Hajitou A, Lomo LC, Barry M, Krishnamurthy S, Sahin A, Woodward WA, Prossnitz ER, Anderson RL, Dias-Neto E, Brown-Glaberman UA, Royce ME, Ueno NT, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Marchiò S, Gelovani JG, Sidman RL, Arap W, Pasqualini R. Towards a transcriptome-based theranostic platform for unfavorable breast cancer phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Oct 24. pii: 201615288. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27791177; PubMed Central PMCID: PMC5111698.

[11].Malladi S, Macalinao DG, Jin X, He L, Basnet H, Zou Y, de Stanchina E, Massagué J. Metastatic Latency and Immune Evasion through Autocrine Inhibition of WNT. *Cell*. 2016 Mar 24;165(1):45-60. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.025. PubMed PMID: 27015306; PubMed Central PMCID: PMC4808520.

[12].Karachaliou N, Chaib I, Pilotto S, Codony J, Cai X, Li X, Marin S, Zhou C, Cao P, Rosell R. 76P An innovative co-targeting of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and Src-YAP pathways in EGFR mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2016 Apr;11(4 Suppl):S87-8. doi:10.1016/S1556-0864(16)30189-7. Epub 2016 Apr 15. PubMed PMID: 27198431.

[13].Wang Y, Singh R, Wang L, Nilsson M, Goonatilake R, Tong P, Li L, Giri U, Villalobos P, Mino B, Rodriguez-Canales J, Wistuba I, Wang J, Heymach JV, Johnson FM. Polo-like kinase 1 inhibition diminishes acquired resistance to epidermal growth factor receptor inhibition in non-small cell lung cancer with T790M mutations. *Oncotarget*. 2016 Jul 26;7(30):47998-48010. doi:10.18632/oncotarget.10332. PubMed PMID: 27384992; PubMed Central PMCID: PMC5216995.

[14].George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G, Leenders F, Lu X, Fernández-Cuesta L, Bosco G, Müller C, Dahmen I, Jahchan NS, Park KS, Yang D, Karnezis AN, Vaka D, Torres A, Wang MS, Korbel JO, Menon R, Chun SM, Kim D, Wilkerson M, Hayes N, Engelmann D, Pützer B, Bos M, Michels S, Vlastic I, Seidel D, Pinther B, Schaub P, Becker C, Altmüller J, Yokota J, Kohno T, Iwakawa R, Tsuta K, Noguchi M, Muley T, Hoffmann H, Schnabel PA, Petersen I, Chen Y, Soltermann A, Tischler V, Choi CM, Kim YH, Massion PP, Zou Y, Jovanovic D, Kotic M, Wright GM, Russell PA, Solomon B, Koch I, Lindner M, Muscarella LA, la Torre A, Field JK, Jakopovic M, Knezevic J, Castaños-Vélez E, Roz L, Pastorino U, Brustugun OT, Lund-Iversen M, Thunnissen E, Köhler J, Schuler M, Botling J, Sandelin M, Sanchez-Cespedes M, Salvesen HB, Achter V, Lang U, Bogus M, Schneider PM, Zander T, Ansén S, Hallek M, Wolf J, Vingron M, Yatabe Y, Travis WD, Nürnberg P, Reinhardt C, Perner S, Heukamp L, Büttner R, Haas SA, Brambilla E, Peifer M, Sage J, Thomas RK. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*. 2015 Aug 6;524(7563):47-53. doi: 10.1038/nature14664. Epub 2015 Jul 13. PubMed PMID: 26168399; PubMed Central PMCID: PMC4861069.

**ADAM SIERAKOWIAK**, PHD, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, ADAM.SIERAKOWIAK@KI.SE



**PER HYDBRING**, PHD, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, PER.HYDBRING@KI.SE



**PETRA HÅÅG**, PHD, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, PETRA.HAAG@KI.SE



**KRISTINA VIKTORSSON**, PHD, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, KRISTINA.VIKTORSSON@KI.SE

