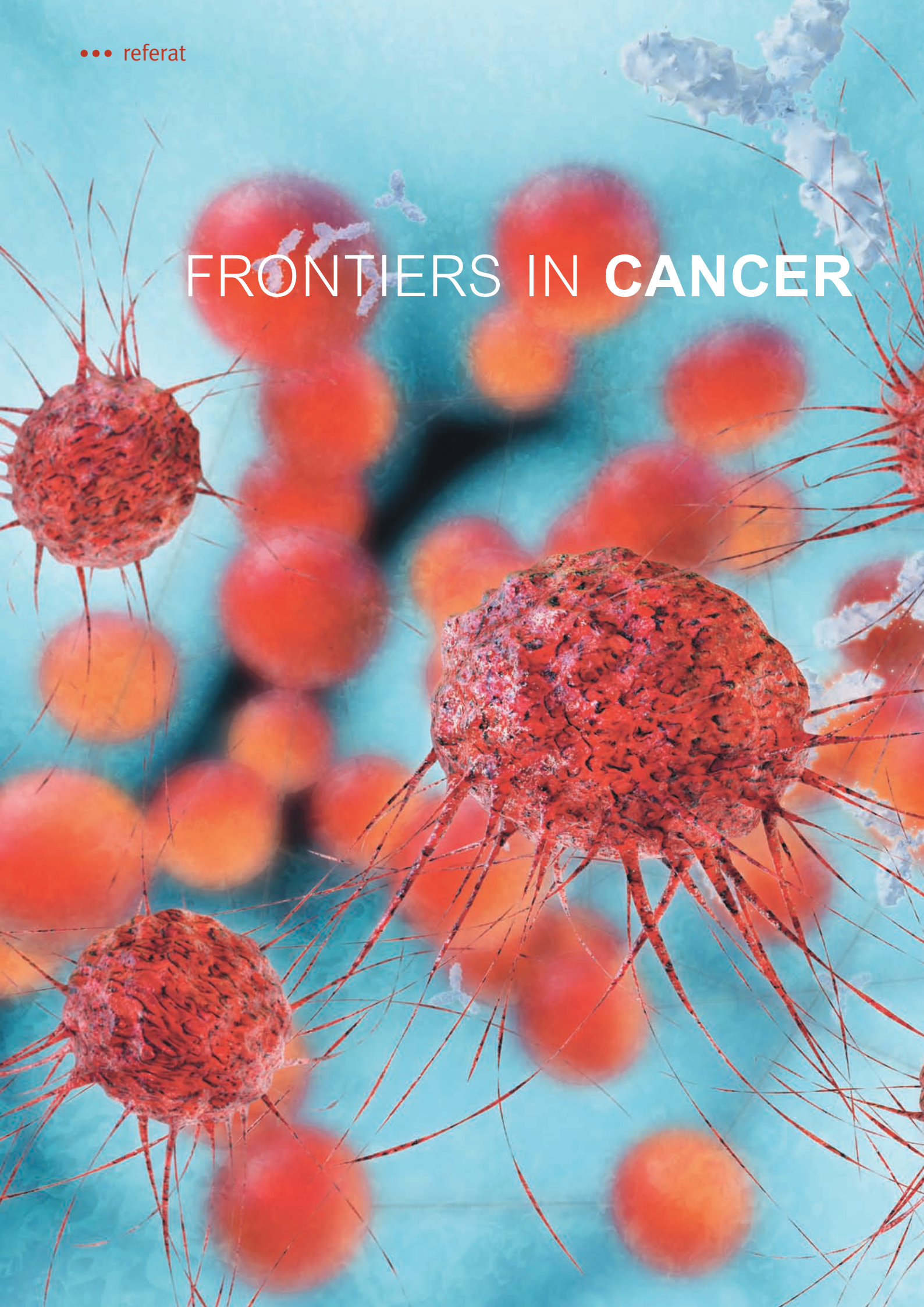


••• referat

FRONTIERS IN CANCER





RESEARCH AND THERAPY

Cancerceller som utnyttjar sin omgivning för att bilda tumörer. Hur immunsystemet kan omprogrammeras för att attackera cancerceller. Nya strategier för att angripa cancer. Detta var några teman på årets Frontiers in Cancer Research & Therapy på institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet. **Dudi Warsito**, PhD Karolinska Institutet, berättar om några av föreläsningarna.

Cancerceller som växer i antal och bildar tumörer är inte en process som sker isolerat från resten av sin omgivning. Emily Wang, Beckman Research Institute of City of Hope, USA, talade om hur cancerceller utnyttjar sin närliggande miljö (mikromiljö) för att kunna växa och bilda tumörer. MikroRNA (miR) molekyler, som Emilies lab studerar, påverkar cellerna runtomkring cancercellerna. Cancerceller har förmågan att producera och kapsla in dessa miR molekyler i så kallade exosomer inuti cellen. Exosomerna utsöndras sedan av cancercellerna och cirkulerar i blodet tills de tas upp av normala celler. I cellerna släpps miR molekylerna ut från exosomerna och binder RNAmolekyler som i sin tur nedreglerar genuttryck. Denna process resulterade i att mänskliga bröstcancerceller började växa snabbare och tumörer bildades i möss. Labbet kunde även identifiera miR-122 som en av de miRmolekyler som utsöndras. Gener som nedregleras av miR-122 visade sig vara viktiga för glukosupptag och celler som tagit upp miR-122 förlorar denna förmåga vilket resulterar i ett överskott av glukos. Detta ledde i sin tur till att cancercellerna tar upp glukosöverskottet och använder det som energi för att fortsätta växa och bilda tumörer. Blockering av upptaget av miR-122 hos de normala cellerna, ledde till att cancercellerna slutade växa och återställde de normala cellernas förmåga att ta upp glukos. Emily påpekade att hennes studier visar att övervikt och för mycket socker är skadligt eftersom socker fungerar som bränsle för cancerceller. Dessutom betonade hon att hennes studier även visar möjligheterna att använda miRmolekyler som cirkulerar i blodet som biomarkörer för att identifiera olika subtyper av bröstcancer. En stor fördel med att använda miRmolekyler som biomarkörer för cancer är att man endast behöver ta ett blodprov.

••• referat

Ett av årets stora dragplåster var **Douglas Hanahan**, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Schweiz. Han belyste under sin föreläsning betydelsen som angiogenes (nybildandet av blodkärl) spelar för cancer. Douglas Hanahan skrev år 2000 tillsammans med Robert Weinberg den numera välkända artikeln "The hallmarks of cancer" som för första gången beskrev de grundläggande processerna som leder till cancerutveckling. Han berättade att normala celler utsöndrar signalmolekyler som framkallar eller förhindrar nybildandet av blodkärl och att det finns en balans mellan dessa signaler så att det inte blir för få eller för många blodkärl. I cancer är denna balans rubbad till fördel för nya blodkärl. Denna rubbning kallas för "angiogenic switch". Douglas förklarade att VEGF-A har visat sig spela en viktig roll för denna rubbning som leder till angiogenes i bukspottskörtelcancer. Studier från Douglas lab visade att behandling med läkemedlet Sunitinib, som blockerar VEGF-A, leder till att bukspottskörteltumörer hos möss minskar och dess livslängd ökar signifikant. Dock visade det sig att resistans mot Sunitinib utvecklades med tiden. Denna resistens kunde förklaras med att ett annat protein, mTOR, uppreglerades och kunde därmed kompensera för blockeringen av VEGF-A. Genom att även blockera mTOR med rapamycin, förhindrade man resistensen mot Sunitinib.

Douglas konstaterade att det är viktigt att kombinera olika cancerterapi för att få bästa effekt.



Kari Alitalo



Douglas Hanahan

"Övervikt och för mycket socker är skadligt eftersom socker fungerar som bränsle för cancerceller."

Kari Alitalo från Helsingfors Universitet, Finland inledde, liksom Douglas Hanahan, med att gå igenom "The hallmarks of cancer" och fokuserade även han sin föreläsning på angiogenes. Då celler behöver syre och näring för att kunna växa, behövs blodkärl som kan förse cellerna med just detta. Tumörer som växer och tar upp plats i kroppen resulterar oftast i syrebrist. Tumörceller har förmågan att utsöndra VEGF molekyler som leder till nybildning av blodkärl som förser tumörcellerna med syre och de kan därmed fortsätta växa. Kari förklarade att en strategi för att stoppa tumörceller att växa och bilda tumörer är att förhindra nybildandet av blodkärl.

Studier på möss från Karis lab har visat att om man blockerar receptorn VEGFR2 så förhindrar man nya blodkärl att bildas och tumören minskar i storlek. Han visade även att om man blockerar VEGF-C/D med antikroppar ser man liknande effekt. Bevacizumab, som idag används i kliniken för att blockera angiogenes, ger en betydlig bättre effekt om man kombinerar behandlingen med VEGF-C/D antikroppar. Karis slutsats var att man bör satsa på kombinationsterapi istället för monoterapi. Då cancer är så komplext och patienter i många fall utvecklar resistens mot ett visst läkemedel, så är kombinationsterapi en strategi för att överkomma detta problem.



Brian Ruffell

Brian Ruffell, Oregon Health & Science University, USA talade om interaktionen mellan tumörer och immunsystemet. Brian berättade att tumörer inte endast består av cancerceller utan även till stor del av immunceller och att dessa immunceller har en viktig roll för att tumörer ska kunna växa. Makrofager (en typ av vita blodkroppar) som ingår i immunförsvaret återfinns i tumörer. Brian visade att tumörer med en större andel makrofager kunde växa sig större och framkalla metastaser. Därmed kunde mängden makrofager eventuellt användas för att ställa prognos. Studier på möss i Brians lab visade att makrofager i tumörer utsöndrar IL-10 molekyler som resulterar i att omgivande celler börjar växa. Genom att blockera IL-10 med antikroppar minskade tumörer i storlek hos möss. I kombination med läkemedlet Paclitaxel gav det en större effekt.

”Med hjälp av det nya systemet Sleeping Beauty kan man omprogrammera T-celler så att de börjar angripa cancer celler.”



Peter Bitterman

Då cancerceller växer betydligt snabbare än normala celler, behövs en ökad aktivitet av proteintranslation. Proteintranslation är en av de mest grundläggande processerna i celler. Försök att hitta sätt att blockera denna process i cancerceller är därmed en lovande strategi för att angripa cancer. **Peter Bitterman** från University of Minnesota, USA, talade under sin föreläsning om just denna process. Peter studerar proteinet eIF4E som har en central roll i proteintranslation. Nästan alla signaler som cellerna tar emot utifrån leder till att eIF4E aktiveras så att proteintranslation kan ske. Peter berättade att gravida och ammande har en tillfälligt högre nivå av eIF4E och studier har visat att eIF4E nivåer är högre i bröstcancer. Peters lab påvisade att höga nivåer av eIF4E i bröstcancerceller är korrelerat med DNA skador och mutationer. Detta i sin tur resulterar i att cellerna växer snabbare. Labbet identifierade att en av generna som muterades var VEGF genen. Som tidigare nämnts så är VEGF viktig för angiogenes som tumörer är beroende av för att kunna växa.

Jerry Pelletier, McGill University, Canada fortsatte på temat proteintranslation. Jerrys lab forskar på det närbesläktade eIF4F proteinet och studerar hur man kan blockera proteinet i cancer. Både eIF4E och eIF4F är en del av ett större proteinkomplex och målet är att bryta upp detta komplex för att stoppa proteintranslation i cancer. Jerry berättade att man för tillfället arbetade med tre kemiska ämnen; Silvestrol, Hippuristanol och Pateamin som bryter upp komplexet. Xenotransplantationsstudier visade positiv effekt av Silvestrol på tumörstorlek. En fördel med Silvestrol är att den är relativt stabil i plasma vilket innebär mindre risk för leverskador då man inte behöver ge flera doser. Jerrys lab kunde även visa att myelom-

••• referat

celler som är resistenta mot läkemedlet dexamethasone, förlorar denna resistens när de först behandlats med Silvestrol. Då eIF4E och eIF4F spelar en central roll i många olika typer av cancerceller, så argumenterade Jerry för att strategin att försöka blockera dessa proteiner i cancer är rätt väg att gå.



Jerry Pelletier

Laurence Cooper från MD Anderson Cancer Center, USA, introducerade en helt ny teknik. Laurence berättade hur man med hjälp av nya systemet *Sleeping Beauty* kan omprogrammera T-celler så att de börjar angripa cancerceller. Tekniken baseras på det faktum att vissa gener i celler kan hoppa från en plats till en annan i DNA molekylen i en process som kallas för genetic transposition. Labbet utnyttjade denna process för att introducera gener i T-cellernas DNA för att omprogrammera dem. Rent praktiskt så börjar man med att skapa en DNA vektor som innehåller de element som behövs för att en gen ska kunna hoppa. Sedan stoppar man in den gen man är intresserad av i vektorn. Denna DNA-vektor förs sedan in i T-celler genom elektroporering. Genen i vektorn kan hoppa och integreras i T-cellernas DNA. T-cellerna börjar då uttrycka den nya genen. Med denna teknik kunde Laurences lab omprogrammera T-celler så att de började angripa cancerceller. I och med att cancerceller har högre nivåer av cancer-specifika proteiner på cellytan, kunde man med hjälp av *Sleeping Beauty* systemet föra in receptorgener i T-celler som känner igen proteinerna på cancercellernas yta. När dessa T-celler uttrycker receptor genen börjar T-cellerna angripa cancercellerna. Fördelen med denna teknik är att den hoppande genen inte integreras i generna hos T-cellerna (och därmed muteras), vilket kan ske med andra metoder som t.ex. virus. En annan fördel är att man med *Sleeping Beauty* systemet slipper jobba med virus. Förhoppningen är att man i framtiden ska kunna behandla cancerpatienter med T-celler som är omprogrammerade för att angripa specifika cancerceller.

Sandra Demaria, New York University, USA, fortsatte på temat immunsystemet och cancer. Sandra talade om att försöka hitta metoder för att stoppa tumörtillväxt genom att utnyttja interaktionen mellan immunsystemet och cancerceller. Som tidigare talare redan nämnt, så berättade Sandra att



Laurence Cooper



Sandra Demaria

en stor del av tumörer består av lymfocyter. Man har visat att strålbehandling av tumörer leder till att immuncellerna dör. Genom att kombinera strålbehandling och antikroppar mot CTLA-4 proteinet som uttrycks av T-celler, kan man initiera en anti-tumör respons hos T-cellerna i möss. Detta resulterade i minskad tumörstorlek och ökad livslängd. Sandras lab visade även i co-kulturer där man odlar cancerceller och T-celler tillsammans, att strålbehandling av cellerna resulterade i att cancercellerna uppreglerade nivåerna av stressproteinet NKG2D medan T-cellerna uppreglerade NKG2D receptorn. Detta leder till att T-cellerna attraheras till cancercellerna och börjar förstöra dessa.

När det gäller att hitta strategier för att behandla patienter så ligger mycket fokus i dagsläget på individbaserad behandling. Att identifiera vilken typ av cancer en patient har och sedan bedöma vilken behandlingstyp som passar för just den specifika cancertypen. Det individbaserade tankesättet avspeglas också i cancerforskningen. En stor del av forskningen som syftar till att hitta nya läkemedel är inriktade på att hitta sätt att blockera specifika proteiner i en viss cancertyp. **Thomas Helleday** från Karolinska Institutet var av en annan åsikt då han istället argumenterade för att fokusera på proteiner som är viktiga för cellers basala funktioner och därmed komma åt flera cancertyper. Denna strategi lyftes även av tidigare talare, Peter Bitterman och Jerry Pelletier som inriktade sig på proteintranslation. Thomas lyfte fram proteiner viktiga för DNA-reparationssystemet. Då cancerceller generellt har en högre aktivitet av DNA-reparation för att kunna överleva jämfört med normala celler, så resonerade Thomas att man borde förhindra DNA reparation för att förhindra cancertillväxt. Studier från hans lab identifierade TH588, ett ämne som blockerar DNA-reparation i cancerceller. TH588 fungerar genom



Thomas Helleday

att blockera MTH1, ett protein som spelar en central roll för DNA-reparation och visat sig vara viktigt för tumörtillväxt. Kliniska studier på malignt melanom-tumörer har visat att tumörstorleken minskar signifikant när de behandlats med TH588. Thomas kunde dessutom visa att behandling av cancerceller som utvecklats resistens mot cisplatin, ett läkemedel som skapar DNA skador, med TH588 resulterade i celledöd. Baserat på sina studier på TH588 och DNA reparationssystemet, så resonerade Thomas att hans tes om att skifta fokus från att försöka identifiera och blockera proteiner i specifika cancertyper för att istället fokusera på proteiner som är viktiga för alla cancer är bättre.

De inbjudna föreläsarna visade att statusen på cancerforskningen idag är mycket god. Bredden på forskningen, från grundvetenskapliga studier till att utveckla bättre metoder för att diagnostisera och angripa cancer, kommer att resultera i förbättrade behandlingsmetoder i framtiden.

DUDI WARSITO, PHD, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, CANCER CENTRUM KAROLINSKA KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA, DUDI.WARSITO@KI.SE



FOTO: EMARNDREENA H. CHETEH