



NY MÖJLIG PRINCIP via hämning av särskilda

En ny koppling mellan selen och cancer kan komma att ligga till grund för utveckling av nya former av behandling som kan komplettera dagens cancerterapi. Det gäller nyligen publicerade resultat om hämning av särskilda selenproteiner och molekylerna undersöks nu vidare som möjliga kandidater till nya cancerläkemedel. Det skriver professor **Elias Arnér**, Avdelningen för Biokemi, Medicinsk Biokemi och Biofysik vid Karolinska Institutet.



"Orsakssambanden mellan selen och cancer är dock mycket komplicerade och selen kan skydda mot uppkomst av cancer samtidigt som selen kan påskynda tillväxt av en befintlig tumör."

FÖR CANCERTERAPI SELENPROTEINER

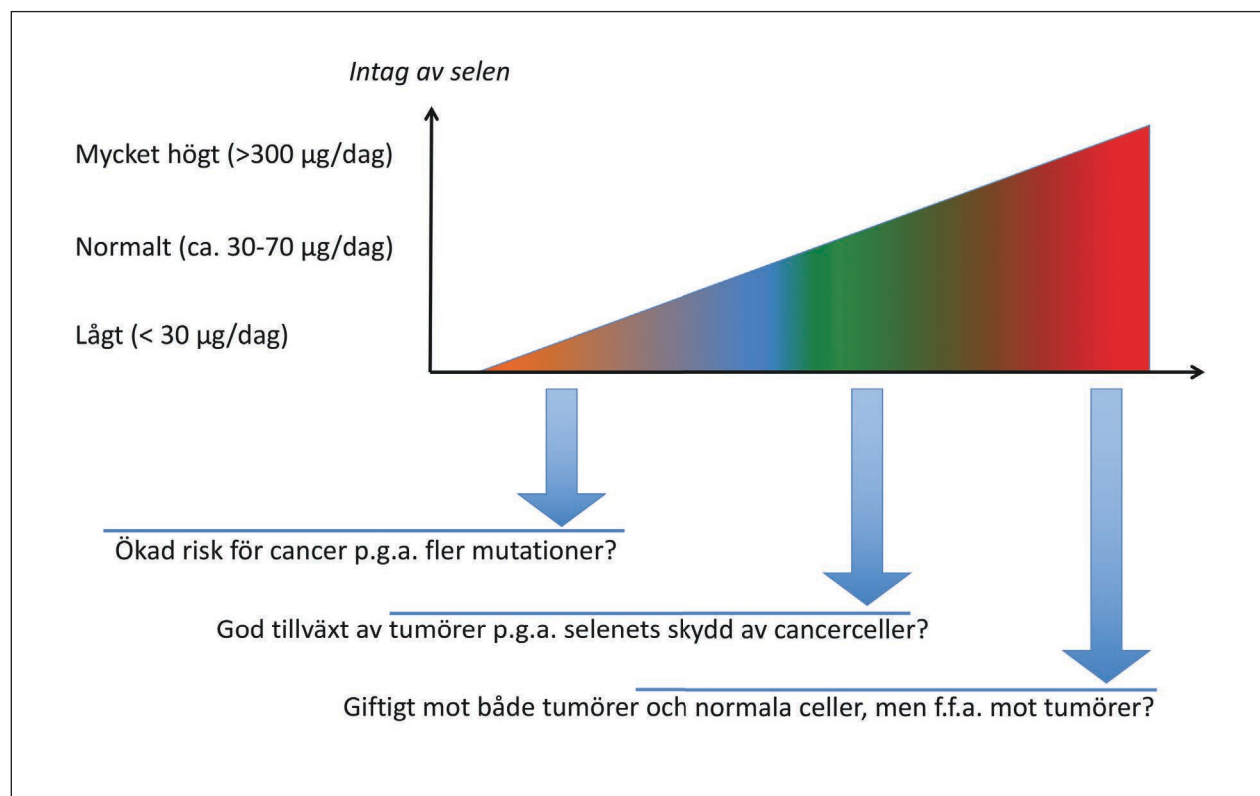
Mineralämnet selen upptäcktes av den svenske kemisten och läkaren JJ Berzelius för ganska precis 200 år sedan. Idag är selen känt som ett livsnödvändigt spårämne som fungerar som "antioxidant" hos människor. Det finns också mycket forskning som visar på samband mellan intag av selen och utveckling av cancer. Orsakssambanden mellan selen och cancer är dock mycket komplice-

rade och selen kan skydda mot uppkomst av cancer samtidigt som selen kan påskynda tillväxt av en befintlig tumör. Effekterna av selen beror också på mängden av selen, samt vilken form av selen som intas. Ny forskning visar nu på ytterligare en koppling mellan selen och cancer, genom att små molekyler som hämmar aktiviteten hos ett selenberoende enzym (TXNRD1) visats fungera som cancerläkemedel i möss,

utan att terapi med dessa molekyler visar några tecken på giftiga biverkningar i normal vävnad. Det är därmed möjligt att dessa molekyler kan tänkas vidareutvecklas till nya typer av läkemedel för cancerbehandling.

KOMPLICERAT SAMBAND MED CANCER

Selen är ett grundämne som återfinns i jorden i varierande mängder, med vissa områden bland annat i Skandinavien



Figur 1. Komplexa samband mellan selenintag och cancer.

”Vid undersökningar i möss med olika former av cancer befanns molekylerna också motverka den fortsatta utvecklingen av tumörer, medan inga tecken på biverkningar kunde ses hos mössen.”

och centrala delar av Kina uppvisande mycket låga nivåer. Epidemiologiska data framförallt från Kina visar att vissa sjukdomar kan kopplas till för lågt selenintag, exempelvis särskilda former av hjärtmuskelsjukdom (Keshans sjukdom) eller broskmissbildning (Kashin-Becks sjukdom). Kopplingar till cancer har också diskuterats under lång tid, men där är orsakssambanden komplicerade. Mycket förenklat kan det sammanfattas som att låga nivåer av selen kan öka risken för uppkomst av cancer på grund av ökade risker för mutationer, medan höga nivåer av selen kan öka tillväxten av en cancertumör som trots allt etablerats, genom att selenet används som ”antioxidant” av cancer-

cellerna för att skydda dem och därmed ökar cancercellernas egen överlevnad. Väldigt höga nivåer av selen, särskilt i form av selensalter, kan dock direkt döda cancerceller genom att selen vid höga halter blir giftigt och verkar vara särskilt giftigt mot cancerceller. Dessa komplicerade samband mellan selen och cancer sammanfattas förenklat i Figur 1.

SKYDDAR MOT OXIDATIV STRESS

Effekterna av selen hos människor beror framförallt på att selen byggs in i form av aminosyran selenocystein (Sec) i selenproteiner. Människan har 25 gener som kodar för selenproteiner¹. Ett flertal av dessa selenproteiner är en-

zymer som skyddar cellerna mot fria syreradikaler och skador till följd av oxidativ stress. Det är därför som selen anses vara en antioxidant, det vill säga selen behövs för funktionen hos selenproteiner som fungerar som antioxidanter i kroppen.

Ett mycket viktigt sådant enzym är thioredoxinreduktas (TXNRD1), som har en mängd skyddande funktioner i kroppens celler². Senaste årens forskning har dock visat att normala celler kan klara sig utan TXNRD1 eftersom de parallellt kan upprätthålla livsnödvändiga funktioner via glutathion-beroende alternativa enzymvägar som kan ge liknande skydd som TXNRD1³⁻⁵. Cancerceller verkar dock ofta, på grund av deras ökade egna produktion av syreradikaler, vara mer beroende av TXNRD1. Detta har lett till hypotesen att molekyler som kan hämma funktionen hos TXNRD1 skulle kunna tänkas få funktion som läkemedel med effekt mot cancer.

För att undersöka denna hypotes framställdes stora mängder av TXNRD1 för att testa en stor mängd molekyler som möjliga hämmare av enzy-

met. Nära 390 000 olika molekyler undersöktes, varav ungefär 3 500 till någon del hämmande enzymet. Av dessa undersöktes ett 10-tal molekyler mer i detalj och tre molekyler befanns vara mycket effektiva hämmare, vilka döptes till ”thioredoxin reductase inhibitor 1, 2 and 3”; TRi-1, TRi-2 och TRi-3.

GIFTIGARE MOT CANCERCELLER

När de molekylerna sedan testades mot celler i cellkultur befanns de mycket riktigt vara giftigare mot ett flertal olika cancerceller än mot normala celler. Vid undersökningar i möss med olika former av cancer befanns molekylerna också motverka den fortsatta utvecklingen av tumörer, medan inga tecken på biverkningar kunde ses hos mössen. Resultaten publicerades nyligen⁶ och molekylerna undersöks nu vidare som möjliga kandidater till nya läkemedel för cancerbehandling.

REFERENSER

1. Kryukov, G. V., Castellano, S., Novoselov, S. V., Lobanov, A. V., Zehetab, O., Guigo, R., and Gladyshev, V. N. (2003) Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 300, 1439-1443
2. Arnér, E. S. J. (2009) Focus on mammalian thioredoxin reductases – important selenoproteins with versatile functions. *Biochim Biophys Acta* 1790, 495-526
3. Prigge, J. R., Coppo, L., Martin, S. S., Ogata, F., Miller, C. G., Bruschwein, M. D., Orlicky, D. J., Shearn, C. T., Kundert, J. A., Lytchier, J., Herr, A. E., Mattsson, A., Taylor, M. P., Gustafsson, T. N., Arnér, E. S. J., Holmgren, A., and Schmidt, E. E. (2017) Hepatocyte Hyperproliferation upon Liver-Specific Co-disruption of Thioredoxin-1, Thioredoxin Reductase-1, and Glutathione Reductase. *Cell Reports* 19, 2771-2781
4. Eriksson, S., Prigge, J. R., Talago, E. A., Arnér, E. S. J., and Schmidt, E. E. (2015) Dietary methionine can sustain cytosolic redox homeostasis in the mouse liver. *Nature Communications* 6
5. Prigge, J. R., Eriksson, S., Iverson, S. V., Meade, T. A., Capecchi, M. R., Arnér, E. S. J., and Schmidt, E. E. (2012) Hepatocyte DNA replication in growing liver requires either glutathione or a single allele of txnrd1. *Free Radic Biol Med* 52, 803-810
6. Stafford, W. C., Peng, X., Olofsson, M. H., Zhang, X., Luci, D. K., Lu, L., Cheng, Q., Trehaugues, L., Dexheimer, T. S., Coussens, N. P., Augsten, M., Ahlzen, H. M., Orwar, O., Ostman, A., Stone-Elander, S., Maloney, D. J., Jadhav, A., Simeonov, A., Linder, S., and Arnér, E. S. J. (2018) Irreversible inhibition of cytosolic thioredoxin reductase 1 as a mechanistic basis for anticancer therapy. *Sci Transl Med* 10

TXNRD1

Även om många års forskning fortfarande behövs för utveckling av nya läkemedel för kliniskt bruk visar de lovande resultaten med de nya hämmarna av TXNRD1 att detta selenprotein kan ha särskilt stor betydelse för cancercellers tillväxt. Denna koppling mellan selen och cancer kan därmed i sin tur möjligen ligga till grund för utveckling av nya former av terapi som kan komplettera dagens cancerterapier. Eventuellt kan det också finnas ytterligare selenproteiner som med andra former av hämmare också kan användas som cancerläkemedel. Framtiden får utvisa om vi här har en ny form av cancerterapi i sin linda.



ELIAS S.J. ARNÉR, PROFESSOR, AVDELNINGEN FÖR BIOKEMI, MEDICINSK BIOKEMI OCH BIOFYSIK, KAROLINSKA INSTITUTET, ELIAS.ARNER@KI.SE

