

Tumörens dolda kraftverk: Mitokondrier som nya terapimål vid melanom

I decennier har vi fokuserat på Warburg-effekten – tanken att cancerceller främst utnyttjar glykolys även i närvaro av syre. Men under de senaste åren har bilden vidgats: mitokondrierna är inte bara ”cellens kraftverk”, utan agerar också som signalcentraler som styr tillväxt, överlevnad och immunförsvar. I många tumörer ser vi hur mitokondriell energiomvandling och produktion av reaktiva syreradikaler (ROS) samspelar för att driva snabb proliferation och undvika apoptos. Dessutom kan mitokondriella signaler hämma immuncellernas förmåga till igenkänning och destruktion av tumörceller.

Melanom är en särskilt illustrativ modell för detta ”dolda” mitokondrieberoende. Både BRAF- och NRAS-mutanta melanom aktiverar PGC-1 α -vägen – en huvudregulator av mitokondriell biogenes – vilket leder till ökad oxidativ fosforylering (OXPHOS)-aktivitet och ett kraftfullt antioxidantförsvar. Resultatet är en djupt rotad metabola flexibilitet där tumören kan växla mellan glykolys och mitokondrieandning, vilket både understöder aggressiv tillväxt och skapar motståndskraft mot behandling.

Melanomets omfattning och immunförsvar

År 2023 rapporterades 5 490 nya fall av malignt melanom i Sverige, vilket motsvarar en åldersstandardiserad incidens på 53,7 fall per 100 000 invånare hos män och 45,9 per 100 000 hos kvinnor. Trots ökad upptäckt är dödligheten förhållandevis stabil; 521 personer avled i melanom under 2023, motsvarande cirka 500 dödsfall per år.¹

Melanom är en av de snabbast växande cancerformerna i Sverige och utgör en betydande klinisk utmaning i avancerade stadier. Införandet av immunchek-point-hämmare (t.ex. anti-PD-1/CTLA-4) har revolutionerat behandlingen och förbättrat långtidsöverlevnad, men upp till en tredjedel av patienterna svarar inte på behandlingen, eller utvecklar resistens över tid. Detta beror delvis på immunosuppressiva mekanismer i tumörmikromiljön där mitokondriella signaler hämma T-cellernas aktivitet och antigenpresentation.

Tillsammans understryker dessa siffror behovet av nya strategier som inte bara riktar sig mot tumörceller, utan även kan modulera immunförsvaret för att övervinna behandlingsresistens.

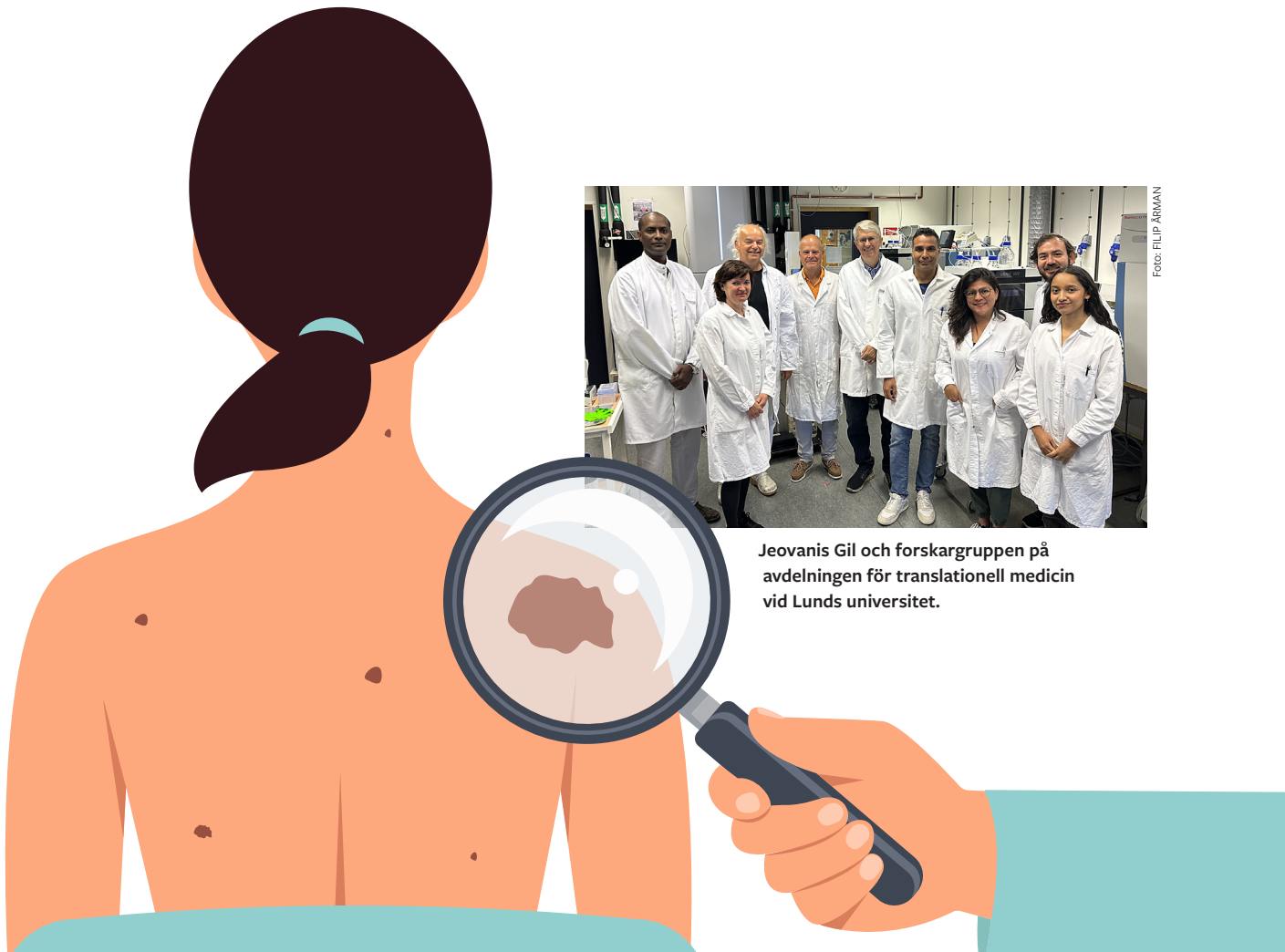
Mitokondriernas hemliga avtryck i melanom

Genom omfattande proteomiska analyser av 151 melanomtvävsprover jämfört med omgivande icke-tumörceller kunde vi kartlägga en tydlig ”mitokondriell signatur”. Tumörcellerna visade konsekvent uppreglering av både mitoribosomala proteiner och alla fem OXPHOS-komplex, vilket speglade ökad energiomvandling och proteinproduktion inuti mitokondrierna. Denna proteomiska fingerprint var särskilt framträdande i metastaserande och behandlingsresistenta prov, där mitokondriernas roll som drivmotor för tumörens överlevnad blev tydlig² [Figur 1A].

För att säkerställa att vi inte bara såg en artefakt i vårt eget material jämfördes resultaten med offentliga TCGA-transkriptomdata från 430 melanomprover. Där bekräftades samma mönster: gener kopplade till elektrontransportkedjan och mitokondriell translation var starkt överuttryckta i aggressiva tumörer. Detta korsvaliderade fynd förhöjer både studiens tyngd och relevans, och pekar mot en grundmurad mitokondrieberoende i melanom som vi nu kan utnyttja i jakten på nya behandlingsstrategier.

Försök i prekliniska cellmodeller visar mitokondriell sårbarhet

I våra prekliniska studier visade kliniskt godkända antibiotika, såsom doxycyklin, tigecyklin och azitromycin, en tydlig antiproliferativ effekt i melanomcellinjer utan att påverka friska melanocyter. Effekten förklaras av att antibiotika riktar in sig på mitokondriella ribosomer, vilket slår ut tumörcellernas förmåga att syntetisera nödvändiga mitokondrie proteiner – en mekanism som



Jeovanis Gil och forskargruppen på avdelningen för translationell medicin vid Lunds universitet.

vi bekräftade med proteomiska analyser. Dessa analyser visade markant minskade nivåer av både mitoribosomal subenhet och mitokondrie-kodade proteiner efter behandling, vilket styrker att cellernas inre "kraftverk" faktiskt tystades ned.

Parallellt utvärderade vi små molekyler som hämmar elektrontransportkedjans komplex I-V (VLX600, IACS-010759 och BAY 87-2243). Även dessa gav dose-beroende tillväxthämning i melanommodeller utan större cytotoxicitet i friska celler, och proteinprofilering bekräftade omfattande blockering av OXPHOS och cellernas energimetabolism [Figur 1B].

Att kombinera mitokondrie-riktade läkemedel med etablerade BRAF-/MEK-hämmare eller immuncheckpoint-blockad framstår som en lovande strategi för att övervinna resistens. Eftersom både antibiotika och OXPHOS-hämmare redan är i kliniskt bruk eller sena prövningar, kan vi snabbt gå vidare till kliniska studier och på så sätt erbjuda nya behandlingsalternativ för patienter med behandlingsresistent melanom.

Klinisk potential och biomarkörer

Den starka mitokondriella signaturen vi identifierade i tumörvävnad – med uppreglerade mitoribosomala proteiner och OXPHOS-komplex – visar sig inte bara vara en biomarkör för tumörens aggressivitet utan även en prognostisk indikator. I standardiserade vävnadsbiopsier kan nivåer av mitokondriella importreceptorn TOMM20 och transkriptionsfaktorn TFAM mätas för att uppskatta tumörens mitokondriella belastning. Vi visade att tumörceller har en signifikant högre mitokondriellt innehåll än omgivande icke-cancerösa celler,

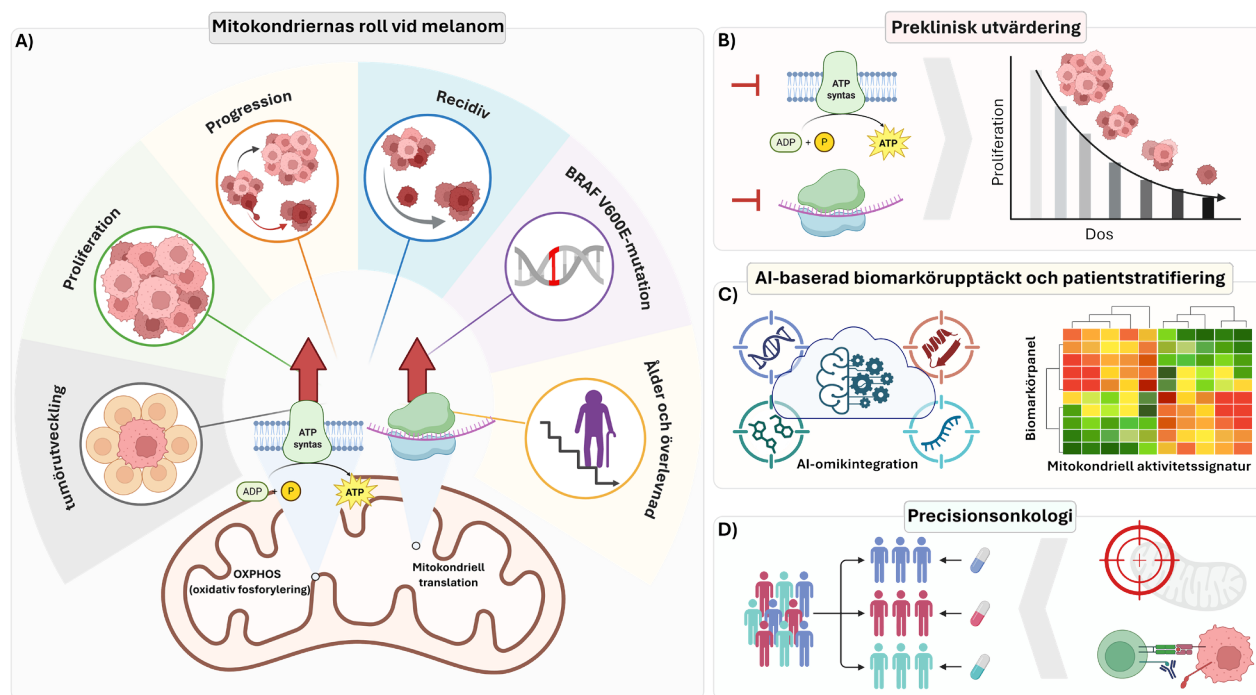
och genom att korrigera för denna variabilitet kan vi fördjupa analyserna av hur kritiska signal- och överlevnadsvägar påverkas i olika tumörsyntyper.

Ytterligare stöd för biomarkörens värde kommer från överlevnadsdata i vår postmortem-kohort och den oberoende TCGA-datamängden. Proteiner kopplade till mitokondriell translation och andningskedja korrelerade med sämre överlevnad (hazard ratio >1) hos melanompatienter, medan proteiner associerade med apoptotisk signalering och immunförsvarsprocesser gällde för patienter med bättre utfall. Samma mönster kunde reproduceras på genuttrycksnivå i TCGA-databasen, vilket korsvaliderar vår proteomiska "mitochondrial activity score" som en robust prognostisk markör.

Den kliniska fördelen är uppenbar: dessa mitokondriella biomarkörer kan användas för att stratifiera patienter i framtida prövningar. Eftersom de läkemedel vi testat – både antibiotika som riktar sig mot mitokondrie-translation och småmolekylära OXPHOS-hämmare – redan är godkända eller i sena kliniska studier, finns en snabb väg från bänk till sängkant. Genom att kombinera biomarkör-driven patienturval med befintliga BRAF-/MEK-hämmare eller immuncheckpoint-blockad kan vi designa prövningar som specifikt riktar sig mot den mitokondriella "Akilleshälen" i melanom, med målet att förbättra responsen och förlänga överlevnaden för patienter med behandlingsresistent sjukdom.

Immunmodulering, AI och framtidens tekniker

Mitokondrierna spelar både pro- och anti-tumoral roller i immunförsvaret: frisatt mtDNA kan aktivera cGAS-STING och rekrytera immunceller, men kronisk



Figur 1. Mitokondriernas roll vid melanomets sjukdomsutveckling och kliniska tillämpning. **A)** Dysreglering av mitokondrier ligger till grund för tumörinitiering, proliferation, progression och recidiv, och korrelerar med BRAF V600E-mutationsstatus, patienternas ålder och överlevnad—särskilt genom uppreglering av oxidativ fosforylering och mitokondriell translation. **B)** Prekliniska cellmodeller visar att inriktning på mitokondriell OXPHOS och translation med antibiotika ger en dosenberoende, selektiv hämning av melanomceller. **C)** Högenomströmmande omicsanalyser av stora patientkohorter, integrerade via AI-drivna analyser, identifierar en mitokondriell aktivitetssignatur med hjälp av en biomarkörpanel, vilket möjliggör patientstratifiering utifrån deras signatur. **D)** Mitokondriella sårbarheter som kan utnyttjas med befintliga läkemedel kan kombineras med standardbehandlingar i individualiserade behandlingsstrategier, vilket driver precisionsonkologi framåt.

signalering ökar PD-L1/IDO-1 och dämpar T-cells-funktion, samtidigt som ökade ROS-nivåer hämmar cytotoxicitet. För att bryta denna immunresistens visar prekliniska studier att biguanider som fenformin hämmar OXPHOS, minskar hypoxi och ROS-överbelastning i tumörmikromiljön och förstärker effekten av PD-1-blockad.

Samtidigt möjliggör AI-driven integration av digital patologi, proteomik och kliniska data en ”mitochondrial activity score” för precisionsterapi och patientstratifiering [Figur 1C]. Slutligen kommer spatial multi-omics och enkelcellssekvensering att erbjuda kartläggning av mitokondriella tillstånd i tumörens mikromiljö, vilket snabbar på testning av nya kombinationsbehandlingar mot melanoms mitokondriella ”Akilleshälen.”

Vägen från labb till klinik: implementering av biomarkörer

För att införa vår ”mitochondrial activity score” i svensk onkologi behöver patologilabb mäta och standardisera nivåerna av centrala och robusta biomarkörer i de mitokondriella vägar vi funnit dysreglerade i melanom – däribland TOMM20 och TFAM, som båda speglar tumör-cellernas mitokondriellt innehåll, samt nyckelmarkörer för mitokondriell translation, dynamik och OXPHOS. Dessa biomarkörer kan kvantifieras i rutinbiopsier, varefter metoden valideras och ackrediteras enligt kliniska diagnostiska riktlinjer med interlaboratoriestudier och kvalitetskontroll. Nästa steg blir att, i nära samarbete

mellan forskare, kliniker och biotek-företag, integrera mitochondrial activity score i precisionsterapi för att skraddarsy behandling för varje patient.

Slutsats och framåtblick

Vår studie lyfter fram den mitokondriella sårbarheten som melanoms ”Akilleshäl” – en målbar svag punkt i tumör-cellernas energiförsörjning. Genom att kombinera mitokondrie-translation och OXPHOS-hämmare med immun- och målinriktade behandlingar kan vi övervinna resistens och förbättra patientutfall [Figur 1D]. Vi uppmanar svenska onkologer att engagera sig i kommande kliniska prövningar och bidra till biomarkörstyrda kombinationsstrategier. Med fortsatt tvärvetenskapligt samarbete och snabb klinisk translation ser vi möjligheten att föra dessa prekliniska framsteg in i rutinvård inom fem år.

Referenser

1. <https://www.socialstyrelsen.se/>
2. Cancer. 2025 Jul 1;131(13):e35897. doi: 10.1002/cnrc.35897



Text JEOVANIS GIL

Forskare sektionen för klinisk kemi och institutionen för translationell medicin, Lunds universitet.
jeovanis.gil_valdes@med.lu.se