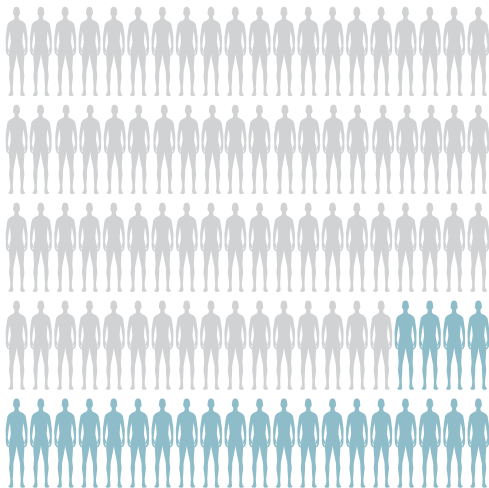


Unik behandling botar tidigare dödlig cancer

Mottagarna av Sjöbergpriset 2018, **Zhu Chen, Anne Dejean** och **Hugues de Thé**, har klarlagt molekylära mekanismer och utvecklat revolutionerande behandling av akut promyelocytleukemi. För trettio år sedan dog tre av fyra patienter inom två år. I dag blir nästan alla som får den nya behandlingen botade.

Grundämnet arsenik associeras ofta med sina giftiga egenskaper, men har historiskt använts inom läkekonsten. Årets Sjöbergpristagare har visat att arsenik är en nödvändig komponent i en ny och effektiv behandling av en specifik form av blodcancer, så kallad akut promyelocytleukemi. Den skräddarsydda behandlingen har de senaste åren visat sig ge dramatiska resultat: Från att tidigare ha varit en av de dödligaste cancerformerna, går det i dag att bota nio av tio patienter som får den nya behandlingen.

1988 <25%



2018 ≈90%



Från trolig död till trolig bot. Med de behandlingsformer som stod till buds på 80-talet dog mer än 75 procent av de patienter som drabbades av akut promyelocytleukemi inom två år. Med dagens behandling blir nio av tio botade.

Årets pristagare har gjort denna revolutionerande utveckling möjlig genom att noggrant kartlägga de molekylära mekanismerna bakom sjukdomens uppkomst och prova ut verksam behandling. Denna består av en kombination av två substanser: en form av A-vitamin, kallat ”all-trans retinoic acid”, ATRA, samt en arsenikförening, arseniktrioxid. Behandlingen är unik eftersom det är den första cellgiftfria standardbehandlingen vid akut leukemi.

Även om idén att använda arsenik från första början kom från historisk läkekonst är kombinationsbehandlingen vetenskapligt utprovad och belagd. Utvecklingen av behandlingen är också ett utmärkt exempel på forskning som har sin utgångspunkt i akademiska frågeställningar, i dialog med kliniska behov.

En ovanligt svårbehandlad cancer

All slags cancer härrör från enstaka kroppsceller som av någon anledning börjar bete sig felaktigt. I kroppen bildas hela tiden nya celler, men när de är skadade ska de genomgå kontrollerad celledöd, så kallad apoptos. Vid cancer fungerar inte detta kontrollsystem, utan de skadade cellerna fortsätter att dela sig. När det handlar om bröst- eller prostatacancer bildas då solida tumörer. Men i de fall det är vita blodkroppar som löper amok, ansamlas de felaktiga cellerna i benmärgen och i blodet. Ett samlingsnamn för sådan cancer är leukemi.

Alla blodceller bildas från stamceller i benmärgen, där en viktig blodcell är den så kallade promyelocyten. Den är en omogen cell som i sin tur normalt vidareutvecklas till olika slags vita blodkroppar. Akut promyelocytleukemi, eller APL, är en mycket ovanlig form av leukemi, som årligen drabbar ungefär 1,5 personer per en miljon invånare. I Sverige motsvarar det 10–15 personer per år. Till skillnad från många andra cancerformer som främst drabbar äldre, kan APL slå till i alla åldrar. Den som insjuknar drabbas förutom av trötthet, ofta även av svårstoppbara blödningar, exempelvis i form av näsblod, gynekologiska blödningar eller hjärnblödningar. Orsaken är att komponenter i koagulationssystemet bryts ner, så att blodet inte lever sig.

Sjukdomen beskrevs första gången 1957 av den norske läkaren Leif Hillestad, som då rapporterade om tre patienter som på bara några veckor avled i en variant av akut leukemi. I blodet hade de drabbade ovanligt hög andel av promyelocyter. Det berodde på att de verkade ha stannat upp i sin utveckling och inte utvecklades vidare till mogna blodceller, som normalt. Hillestads slutsats var att sjukdomen ”tycks vara den mest maligna formen av akut leukemi” och att ett logiskt namn vore just akut promyelocytleukemi. Att behandla APL var en mardröm för läkarna, eftersom patienterna drabbades av oförutsägbara och livshotande blödningar. Under tidigt 1970-tal började cellgifter användas, men dödligheten i sjukdomen var fortsatt hög. Fortfarande i slutet av 1980-talet var prognosen mycket dålig – två år efter insjuknandet levde knappt 25 procent av patienterna.

Första steget: behandling med A-vitamin

Under denna tid pågick intensiv forskning för att bättre förstå och behandla blodcancer. En metod var att odla mänskliga blodcancer celler. På dessa gick det att prova hur olika substanser påverkade dem och se om cancer cellerna kunde fås att likna normala celler. I dessa tester kom forskare fram till att retinolsyran ATRA fungerade väl. Den första studien där ATRA testades på APL-patienter skedde vid Ruijinsjukhuset i Shanghai 1987. Resultaten var goda och visade att behandling med ATRA gav mindre biverkningar än behandling med cellgifter.

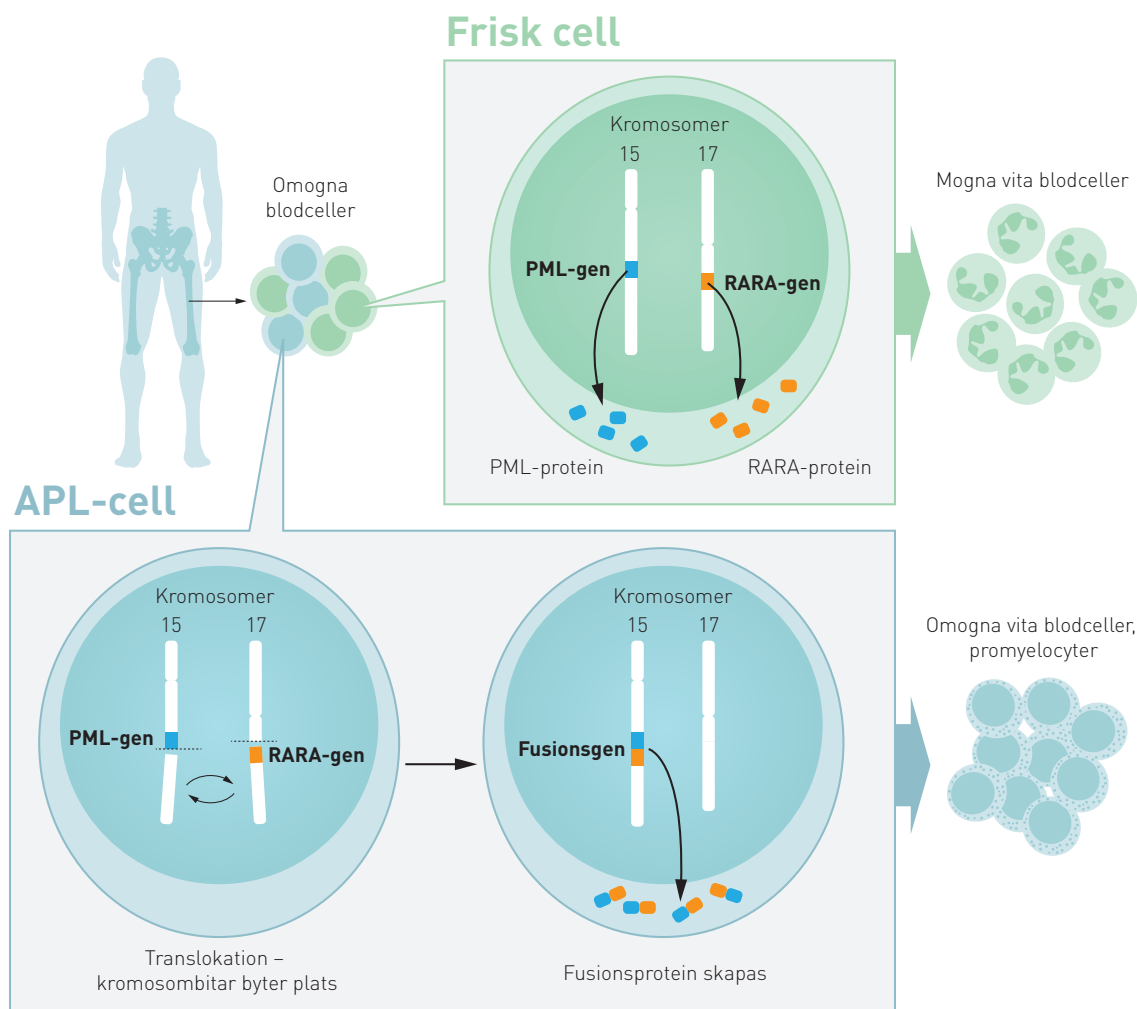
I slutet av 1980-talet befann sig också alla årets tre Sjöbergpristagare samtidigt i Paris. Zhu Chen arbetade då vid Hôpital Saint-Louis, Université Paris VII, medan Hugues de Thé och Anne Dejean samarbetade på hennes laboratorium vid Institut Pasteur.

Kloning av sjukdomsgenen

År 1977, tjugo år efter att APL först beskrevs, kunde en speciell genetisk förändring kopplas till sjukdomen. Förändringen sker när cellen utvecklas i benmärgen och är en så kallad translokation, där bitar av de långa armarna på två kromosomer (15 och 17) byter plats. Hur denna del av arvs-massan såg ut vid APL var dock fortfarande i slutet av 1980-talet en gåta, som två av årets pristagare skulle komma att lösa.

Anne Dejean och Hugues de Thé studerade signalering aktiverad av retinolsyra vid levercancer. Att ATRA, som också är en variant av retinolsyra, fungerade så väl mot APL gjorde dem intresserade av

att närmare undersöka det område i arvsmassan där translokationen skett. De båda forskarna var väl lämpade för jobbet eftersom de var experter på retinolsyrareceptorer. Det var nu också känt att genen för den retinolsyrareceptor som ATRA band till normalt ligger på kromosom 17, i närheten



Translokation skapar fusionsprotein. Kromosomerna i våra cellkärnor kan gå av, och om bitarna byter plats med varandra uppstår en translokation. På så vis kan delar av kromosomerna 15 och 17 i en omogen blodcell byta plats. Då skapas en fusionsgen, som i sin tur utgör mall för ett fusionsprotein. Detta protein hindrar omogna blodceller från att utvecklas till mogna blodceller.

av det område där translokationen sker.

För att ta reda på hur arvsmassan såg ut vid APL studerade de celler från patienter. År 1990 kunde de i en viktig artikel visa att hos APL-patienter hade retinolsyrareceptor-genen satts ihop annorlunda än normalt. Translokationen hade gjort att det bildats en så kallad fusionsgen, en gen som fogats ihop av arvsmassa från två ursprungsgener. Nästa steg för att förstå hur APL uppstår var att kartlägga hur hela denna fusionsgen såg ut. Arbetet var tidskrävande, men 1991 rapporterade Anne Dejean och Hugues de Thé att de hade lyckats klonat hela fusionsgenen.

Felaktigt protein ligger bakom sjukdomen

Fusionsgenen är en så kallad onkgen, vilket innebär att den driver på uppkomsten av cancer. Onkgenen utgör mall för ett fusionsprotein, kallat PML-RARA. Uppföljande studier visade att när detta protein tillverkas i promyelocyter, stör det deras cellulära signalering och i förlängningen hindras de från att mogna.

Nu stod det klart vad som skilde APL från andra former av leukemi och hur den gäckande genen var uppbyggd. Men för patienterna var problemet ännu inte löst, eftersom de som behandlades med enbart ATRA alltid drabbades av återfall inom bara några månader. För att få varaktig effekt av behandlingen krävdes således fortfarande cellgifter, som ger mycket biverkningar och sänker patienternas livskvalitet under behandlingen. Dessutom var återfall i sjukdomen inte ovanliga även med kombinationen av ATRA och cellgifter.

Arsenik som läkemedel

Som nämndes inledningsvis är den andra komponenten i den nya och effektiva kombinationsbehandlingen en kemisk förening innehållande arsenik. Arsenik är mest känt som ett gift, men har använts som läkemedel i mer än 2 000 år, både inom traditionell kinesisk medicin och av "läkekunstens fader", Hippokrates. När det gäller behandling mot just cancer fortsatte arsenik att dyka upp som läkemedelsingrediens under 1700- och 1800-talen, men även senare. Exempelvis användes en lösning innehållande arsenik på 1930-talet i USA för att behandla kronisk myeloisk leukemi, något som dock fasades ut på 1950-talet när cellgifter började användas.

I Kina testades olika arseniklösningar som ursprungligen hade använts inom folkmedicinen. Ting-Dong Zhang vid Harbin Medical University i Kina rapporterade att en sådan lösning, bestående av arseniktrioxid och kvicksilverklorid, hade viss effekt hos patienter med myeloisk leukemi. Under tidigt 1990-tal beskrevs hur en lösning med enbart arseniktrioxid visade sig ge positiv effekt vid APL.

Andra steget: studier av arsenik mot APL

Zhu Chen hade återvänt till Shanghai 1989 och satt upp sitt eget laboratorium, där han arbetade tillsammans med makan Sai-Juan Chen. Vid ett möte 1994 fick hon höra talas om de tidiga försöken att behandla leukemi med arseniktrioxid. Under kulturrevolutionen hade Zhu Chen arbetat som barfotaläkare på den kinesiska landsbygden. Det gav honom erfarenhet av att använda de material och metoder som stod till buds. Han har senare beskrivit att han därför kände att detta spår från folkmedicinen skulle kunna vara värt att följa upp. För att studera arseniktrioxidens effekt gjorde Zhu Chens grupp en rad försök på cancerceller. De såg då två tydliga effekter. En var att de celler som stannat upp vid APL och därför inte utvecklades vidare till mogna vita blodkroppar, kunde fås att göra det om de behandlades med arseniktrioxid. En ännu tydligare effekt av arseniktrioxid var att dessa felaktiga celler kunde fås att genomgå kontrollerad celledöd, apoptos.

Resultaten gjorde att forskarna valde att gå vidare och testa hur arseniktrioxid fungerade som behandling. År 1995 gjorde de en liten studie med tio patienter som återfallit i APL efter behandling med ATRA och cellgift. När de fick arseniktrioxid botades nio av dem. Under de följande åren behandlades även nyinsjuknade APL-patienter. I en avgörande studie 1997 kunde Zhu Chen visa att arseniktrioxid fungerade som behandling mot APL. Femton patienter som hade behandlats med ATRA, men som fått återfall, fick dagligen injektioner med arseniktrioxid under cirka en månad, och fjorton personer botades. Resultaten bekräftades året därpå i en oberoende studie.

Tredje steget: att kombinera ATRA och arsenik

Men enbart arseniktrioxid tycktes inte vara hela lösningen. Zhu Chen drog sig till minnes att han hade behandlat fem APL-patienter som samtidigt fått både arseniktrioxid och ATRA, och då sett att alla fem blev botade. Samtidigt rapporterade Hugues de Thés grupp att hos möss med APL dog leukemicellerna om mössen fick denna kombination. Kanske kunde de båda substanserna tillsammans skapa en synergieffekt?

År 2000 inledde Zhu Chen, i samarbete med Hugues de Thé, en klinisk studie där ATRA och arseniktrioxid kombinerades. Alla de 20 patienter som fått denna kombination var efter 18 månader fria från sjukdom. Resultaten publicerades 2004, och efter detta fick nydiagnostiserade APL-patienter i Kina kombinationsbehandlingen. År 2009 gick det att se anmärkningsvärda resultat: femårsöverlevnaden utan återfall var 95 procent och den totala överlevnaden, där de patienter som fått återfall behandlats igen, var 97 procent.

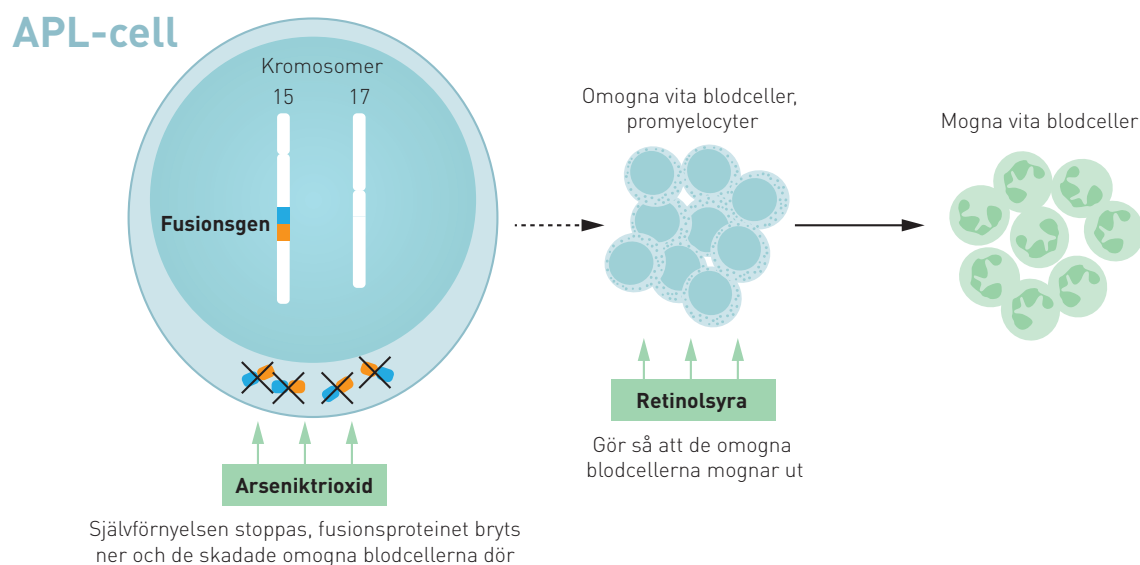
Jämförande studier slår fast effekten

Men för att kunna införa den nya kombinationsbehandlingen på bred front behövde den jämföras med den behandling som redan fanns, ATRA tillsammans med cellgift. I en första studie, som publicerades 2013, gavs ATRA som tabletter och arseniktrioxid som dropp fem dagar i veckan. Kombinationen var lika effektiv som traditionell behandling, men gav mindre biverkningar i form av skadad benmärg, infektioner och behov av sjukhusvård. På längre sikt visade uppföljningar att även totalöverlevnaden var bättre, något som publicerades 2016. Under 2015 kom också resultat från den andra jämförande studien, där patienterna fick arseniktrioxid två gånger i veckan istället för fem. Fördelen var att detta var smidigare för patienterna, och det gick också att se minskad risk för påverkan på levern. Resultaten från dessa båda studier slog fast att denna kombination var överlägsen behandling med ATRA tillsammans med cellgifter.

ATRA och arsenik bryter ner fusionsproteinet

Hur kommer det sig då att kombinationen av dessa två substanser ger så bra resultat? Medan retinolsyra ATRA binder till RARA-delen av fusionsproteinet visade Zhu Chen, återigen i samarbete med Hugues de Thé, att arseniktrioxid binder direkt till PML-delen. Tillsammans ger ATRA och arseniktrioxid mycket effektiv nedbrytning av fusionsproteinet.

Behandling med ATRA sätter igång snabb utveckling av promyelocyter till mogna vita blodkroppar. Arseniktrioxid initierar främst kontrollerad celledöd, apoptos, hos de celler som innehåller det skadliga fusionsproteinet. Sammantaget innebär detta att cancercellerna försvinner eftersom de förlorat förmågan att förnya sig själva.



Kombinationen botar sjukdomen. Medan arseniktrioxid får skadade celler att genomgå kontrollerad celledöd, gör retinolsyra att de omogna cellerna kan utvecklas till mogna blodceller.

Att två substanser på detta vis kombineras förhindrar också uppkomsten av resistens, alltså att cancercellerna utvecklar motståndskraft mot behandlingen. Därför löper patienterna minimal risk för återfall.

I Sverige infördes 2016 nya riktlinjer som slår fast att kombinationsbehandlingen ska vara förstahandsalternativet för patienter som får diagnosen APL, en rekommendation som också införts i många andra länder.

Viktiga lärdomar även vid andra cancerformer

Mycket tack vare årets pristagare är en sjukdom som för trettio år sedan nästan alltid ledde till döden, i dag den form av leukemi som har allra bäst prognos. Den skraddarsydda kombinationsbehandlingen är också unik, då det är den första cellgiftfria standardbehandlingen vid akut leukemi. Resultaten är mycket goda, men det finns fortfarande frågetecken som behöver rätas ut. Ett sådant är om behandlingen kan tänkas ge biverkningar på lång sikt, efter 20–30 år.

I dag ges arseniktrioxid som dropp, vilket är både kostsamt och tidskrävande. Sannolikt kommer det inom några år att bli möjligt att ge arsenikbehandling i tablettform. Att rikta behandlingen mot ett felaktigt protein ger även hopp om att på liknande vis kunna få bukt med andra typer av cancer. Vid cancerformer där ett speciellt fusionsprotein driver sjukdomen, skulle detta kunna brytas ner med hjälp av riktad behandling.

I dag ägnar Anne Dejean sin forskningstid huvudsakligen åt fortsatta studier av levercancer, samt åt att undersöka vad proteinmodifiering betyder när cancer utvecklas. Hugues de Thé är intresserad av möjligheten att ta fram behandlingsmetoder för cancer som kombinerar stimulering av cancer-cellernas mognad och blockering av deras förmåga att förnya sig själv, medan Zhu Chen bland annat undersöker genetiska och molekylära förändringar vid andra former av leukemi.

De tre pristagarna är fortsatt mycket aktiva inom cancerfältet. Förhoppningen är att Sjöbergpriset, som huvudsakligen är ett forskningsanslag, ska bereda väg för ytterligare framsteg som leder till att fler cancersjukdomar kan botas.

LÄNKAR OCH LÄSTIPS

Mer information om årets pris finns på Kungl. Vetenskapsakademiens webbplats, www.kva.se/sjobergpriset

Video

Complexity Through Protein Modification. Dialogues, Fondation Hugot du Collège de France, 2017.

Samtal med bland andra Hugues de Thé och Tony Hunter (Sjöbergpristagare 2017)

https://www.youtube.com/watch?v=Jzrp_6ogUZU

Leucémie promélocytaire, un modèle scientifique. Collège de France, 2017.

Kort introduktion till promyelocytleukemi på franska av Hugues de Thé

<https://www.youtube.com/watch?v=bUjigudks0g>

Synergistic targeting therapies against oncoproteins for acute myeloid leukemia. Cold Spring Harbor Asia, 2012.

Föreläsning av Zhu Chen

<https://www.youtube.com/watch?v=KXEUw8oNBDE>

Vetenskapliga översiktsartiklar

Lessons taught by acute promyelocytic leukemia cure. Hugues de Thé. Lancet, 2015 Jul 18;386(9990):247-8.

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)61278-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)61278-8/fulltext)

From an old remedy to a magic bullet: molecular mechanisms underlying the therapeutic effects of arsenic in fighting leukemia. Sai-Juan Chen et al. Blood 2011 117:6425-6437.

<http://www.bloodjournal.org/content/117/24/6425.long?sso-checked=true>

PRISTAGARNA

ZHU CHEN

Professor vid Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, Kina, fil.dr 1989 vid Hôpital Saint-Louis, Université Paris Diderot, Frankrike. Född 1953 i Shanghai, Kina.

<http://en.sjtu.edu.cn/academics/faculty/academicians/chen-zhu/>

ANNE DEJEAN

Professor vid Institut Pasteur och Research Director vid Inserm, Paris, Frankrike, fil.dr 1983 vid Institut Pasteur, Paris, Frankrike. Född 1957 i Cholet, Frankrike.

<https://research.pasteur.fr/en/member/anne-dejean/>
www.inserm.fr/en/

HUGUES DE THÉ

Professor vid Collège de France, Paris, Frankrike, fil.dr 1989 vid Université Paris VI, Frankrike. Född 1959 i Marseille, Frankrike.

<http://www.college-de-france.fr/site/hugues-de-the/index.htm>

