

Aktuellt om

November 2006

VETENSKAP & HÄLSA

*Nya
vägar för
cancer-
behandling*

Denna tidskrift ges ut av Medicinska fakulteten vid Lunds universitet och
Universitetssjukhuset i Lund & Universitetssjukhuset MAS vid Region Skåne

VETENSKAP & HÄLSA

Cancer drabbar många människor. Varje dag får över 100 personer i Sverige besked om att de har cancer. Ett cancerbesked är traumatiskt för den drabbade och anhöriga och leder ofta till en omprövning av livets värden. Men den medicinska forskningen inom området gör hela tiden framsteg. Forskningen har skapat förutsättningar för att drygt hälften av alla personer som diagnostiseras med cancer i dag kan botas.

Genetiska förändringar är en viktig bidragande orsak till cancer. Därför är forskning kring gener en viktig del i cancerforskning. Redan för 50 år sedan visade den kände lundaforskaren Albert Levan att människan har 46 kromosomer och sedan dess har hela den mänskliga arvsmassan kartlagts. Världen över samarbetar forskare i globala nätverk där de utbyter erfarenheter, metoder och resultat för att föra forskningen framåt. Ett exempel är den omfattande databas som upprättats av Felix Mitelman vid Universitetssjukhuset i Lund, där alla kartlagda kromosomförändringar läggs in. I dag förstår vi bättre hur cancer uppstår och vi arbetar med att utveckla målstyrda behandlingsmetoder för ett bättre resultat med mindre lidande för patienten. Den tekniska utvecklingen hjälper oss också att ta fram effektiva och precisare instrument för att identifiera, förstå och bekämpa cancercellerna. Genom riktad behandling på molekylär nivå kan nya läkemedel rikta

in sig på egenskaper, signaler och mekanismer som bara finns hos tumörceller.

Ett annat område som svenska forskare, och Lunds universitet, ligger långt framme inom är forskning för att få fram ämnen som stoppar blodkärlens inväxt i tumören. Forskningen har lett till att ett läkemedel, Avastin, registrerats och flera andra genomgår nu klinisk prövning.

I den här utgåvan av Aktuellt om vetenskap och hälsa presenteras aktuell forskning vid Lunds universitet och universitetssjukhusen i Lund och Malmö som på olika sätt bidrar till att förstå och bekämpa olika former av cancer. Vår målsättning med Aktuellt om vetenskap och hälsa är att på ett sakligt och lättförståeligt sätt beskriva vår forskning.

God läsning!



Bo Ahrén
Professor och dekanus
Medicinska fakulteten,
Lunds universitet



Ingvar Wiberg
Forskningsdirektör
Region Skåne

OMSLAGSBILDEN, "FRONTLINERS" av Jonathan Haner samman med Teresa Holmberg, är ett digitalt collage sammanställt av en mikromatris (ett verktyg för att undersöka människans 30000 gener, se bl.a. sidan 6–7) och ett foto som föreställer en grupp läkare, forskare, patienter och anhöriga vid Lunds universitetssjukhus. Tanken är att visa kombinationen av forskningen och de människor som arbetar med den eller blir hjälpta av den. Konstnärerna Jonathan Haner och Teresa Holmberg har i sina utställningar Tabernaklet och Insyner (visade på Sveriges Glasmuseum och Falsterbo Konsthall) velat smälta samman vetenskapliga fakta och mänskliga upplevelser. Se vidare www.JonathanHaner.com och www.TeresaHolmberg.com. Fotot till "Frontliners" är taget av Micke Sandholm.

● FORSKNINGENS DAG 2006

Nya vägar för cancerbehandling

- **Tisdag den 31 oktober i Malmö**, kl 14.00–18.00, Jubileumsaulan, Universitetssjukhuset MAS
- **Onsdag den 1 november i Lund**, kl 14.00–18.00, Aulan, Universitetssjukhuset i Lund

I samband med Forskningens Dag i Malmö den 31 oktober delas pris ut till yngre framgångsrika forskare vid Universitetssjukhuset MAS.

I samband med Forskningens Dag i Lund den 1 november delas Eric K. Fernströms Stora Nordiska Pris 2006 ut och mottagarna av Eric K. Fernströms pris till yngre forskare hyllas.

Målstyrd behandling – ett hopp för framtiden

Det stora arbete som lagts ner på cancerforskning i flera årtionden har lärt forskarna mycket om cancers grundläggande mekanismer på cellnivå. Dagens utmaning är att omsätta denna kunskap i fungerande behandlingar och att lära sig vilken behandling som är bäst för varje individuell patient. En annan utmaning blir att prioritera: de nya läkemedel som börjar komma är mycket dyra, så sjukvården kommer att få vända på slantarna ännu mera.

Dödligheten i cancer är ungefär densamma idag som år 1970. Det kan ses som en framgång, med tanke på att antalet insjuknade under samma period ökat kraftigt. Men det skiljer fortfarande mycket mellan olika former av cancer.

– Vid barnleukemier och testikelcancer har behandlingen varit revolutionerande, och gjort att de flesta idag kan bli helt friska. Livmoderhalscancer har minskat starkt genom cellproverna. För andra sjukdomsgrupper, som lungcancer och bukspottkörtelcancer, är prognosen däremot inte bättre idag än förr, säger cancerläkaren och forskaren i Lund Mef Nilbert.

Hon och andra inom vården hoppas nu på de nya s.k. målstyrda behandlingarna. All cancerbehandling är förstas i viss mening målstyrd, men denna är det på molekylär nivå – de nya läkemedlen riktar in sig på egenskaper, signaler och me-

kanismer som finns hos tumörcellerna och inte hos andra celler.

– Det finns nu sådana nya läkemedel mot bl.a. bröst- och tarmcancer, säger Mef Nilbert.

– Dessa medel ges ofta i kombination mot cellgifter. Cellgifterna slår mot alla celler i kroppen som delar sig, medan de nya medlen – i det här fallet antikroppar som fäster på tumörcellernas yta – riktar sig specifikt mot tumörcellerna.

Det är de senaste årtiondenas framsteg inom molekylärbiologin, med ny teknik för att avläsa gener och se in i cellernas inre, som möjliggjort utvecklingen. Merparten av den forskning som beskrivs i detta nummer av "Aktuellt om vetenskap och hälsa" är sådan molekylärbiologisk grundforskning på cancers område.

En utmaning framöver blir att överföra grundforskningens resultat till praktisk tillämpning på sjukhusklinikerna. En annan blir att ta reda på vilka patienter ➤

Vid barnleukemier och testikelcancer har behandlingen varit revolutionerande, och gjort att de flesta idag kan bli helt friska.





Mef Nilbert hoppas på en nationell cancerplan.

FOTO: MIKAEL RISEDAL

► som har nytta av de nya medlen. Alla har nämligen inte det.

– Cancer är ju inte en sjukdom utan flera, till och med inom samma sjukdomsgrupp. Olika bröstcancertumörer t.ex. har olika kännetecken och bör behandlas på olika sätt. Dessutom kan olika patienter få olika mycket biverkningar av en och samma behandling, säger Mef Nilbert.

Här gäller det att hålla igen gentemot läkemedelsbolagen. Dessa rekommenderar gärna en viss ny medicin för allmänt bruk mot en viss sjukdom, även om det visar sig att långtifrån alla utan kanske bara fyra av tio patienter blir hjälpta. Mycket forskning och uppföljning kommer att krävas innan man vet exakt vilka patienter som bör behandlas med varje nytt läkemedel.

Att målstyra behandlingen inte bara mot rätt celler utan också mot rätt patient blir nu viktigare än någonsin, inte bara för att förskona patienterna från onödiga behandlingar utan också för att spara på utgifterna inom vården. De nya läkemedlen är nämligen mycket dyra. Ett av dem skulle t.ex. kunna kosta över en miljon kronor per kvalitetsjusterat levnadsår (ett år som patienten kunnat leva fullt frisk tack vare medlet). Och då har cancervårdens kostnader redan skjutit i höjden dramatiskt, från 16 till 33 miljarder kronor per år bara mellan 1991 och 2004.

MÅNGA ANSER därför att det behövs en nationell cancerplan, något som världshälsoorganisationen WHO uppmanat alla nationer att skaffa sig. England, Danmark och Norge har redan gjort det, med goda resultat i form av en bättre vårdorganisation och minskad dödlighet. En sådan plan kan beskriva vilka mål man har för cancervården, hur målen ska uppnås och vilka behov som ska prioriteras. Då kan vården bli mer effektiv och också mer rättvis, så att den t.ex. inte skiljer sig mellan olika landsting, eller gynnar de patienter som letat fram information på Internet om en viss ny medicin.

– Det kommer att krävas svåra prioriteringar som en enskild läkare eller ett enskilt sjukhus inte kan ta. Både vår forskning och våra patienter skulle vinna på tydlighet och samarbete. Därför hoppas jag på en samverkan i en nationell cancerplan! säger Mef Nilbert.

INGELA BJÖRCK

De vanligaste cancerformerna i Sverige

Män

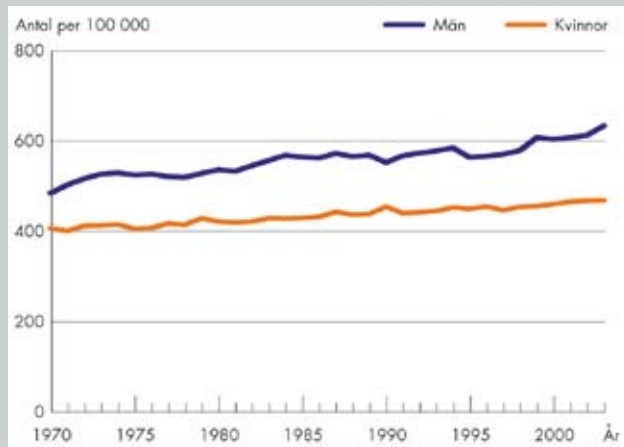
Procent	Antal fall	
36,8	9.882	Prostatacancer
7,5	2.028	Hudcancer, exkl. malignt melanom
6,7	1.806	Lungcancer
6,6	1.779	Tjocktarmscancer
6,3	1.697	Urinblåsecancer och cancer i övriga urinvägar
4,3	1.166	Ändtarmscancer
3,5	938	Malignt melanom i huden
2,7	736	Non-Hodgkin lymfom
2,3	626	Leukemi
2,3	614	Njuncancer
20,9	5.608	Övriga
100	26.880	Totalt

Kvinnor

Procent	Antal fall	
29,6	6.925	Bröstcancer
7,8	1.842	Tjocktarmscancer
6,1	1.439	Lungcancer
5,9	1.392	Hudcancer, exkl. malignt melanom
5,6	1.320	Livmoderkroppscancer
4,3	1.012	Malignt melanom i huden
3,8	883	Ändtarmscancer
3,3	766	Äggstockscancer
2,7	634	Hjärntumörer och cancer i övriga nervsystemet
2,6	612	Non-Hodgkin lymfom
28,4	6.679	Övriga
100	23.504	Totalt

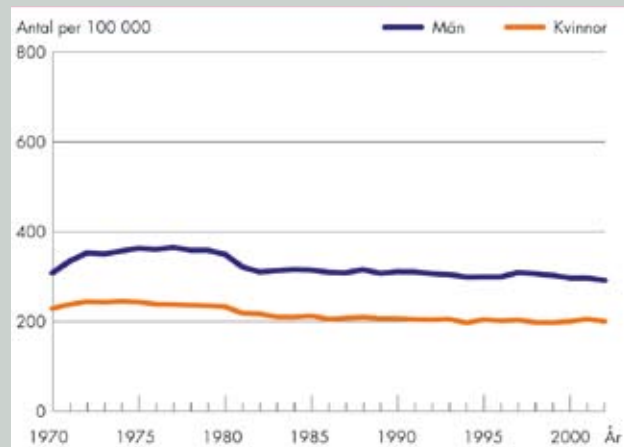
Insjuknade

Totalsiffror för cancer i Sverige 1970–2003



Dödlighet

Totalsiffror för cancer i Sverige 1970–2003



Fakta om cancer

- Cancer är i Sverige den i särklass vanligaste dödsorsaken för människor i arbetsför ålder. Nästan fyra av tio cancerpatienter är barn eller människor under pensionsåldern. Cancersjukdomarna ökar kraftigt: mellan början av 1970-talet och år 2004 ökade antalet nya cancerfall per år med nära det dubbla, bl.a. för att befolkningen blir äldre och diagnosmetoderna bättre. Drygt 50.000 nya fall av cancer upptäckts varje år.

- Cancer uppstår genom förändringar i cellens arvs massa, som kan vara medfödda, orsakade av olika faktorer i omgivningen, eller slumpmässiga. Den typiska cancercellen växer okontrollerat, rör sig ohämmat, invaderar andra vävnader och är inte mottaglig för de signaler som i vanliga fall får onormala celler att "begå självmord". Vilken sorts cancer som utvecklas beror på den typ av cell som tumören kommit ifrån – cancer kan uppstå i nästan alla de omkring 200 olika celltyper som finns i kroppen.

- De fem vanligaste cancerformerna hos kvinnor är bröstcancer, tjocktarmscancer, lungcancer, hudcancer utom malignt melanom och livmoderkroppscancer. De fem vanligaste formerna hos män är prostatacancer, hudcancer utom malignt melanom, lungcancer, tjocktarmscancer samt urinblåse- och urinvägscancer. Prostatacancer och bröstcancer är de i särklass vanligaste cancersjukdomarna, som står för ca 37 respektive 30 procent av cancersjukligheten hos respektive kön.

- Den största riskfaktorn för cancer är, överraskande nog för många, ohälsosam kost och övervikt. Att äta dåligt, vara fet eller överviktig och fysiskt inaktiv står tillsammans för ca en tredjedel av risken för att dö i cancer. Rökning står för omkring en fjärdedel, medan alkohol, strålning och luftföroreningar står för tillsammans ca 7 procent. En stor del av cancerrisken har inga kända förklaringar.

Källa:
Cancerfonden
2006

Genetikgenombrott:

Kronisk leukemi kan hållas i schack med piller

Människans 30.000 gener är kartlagda. Därmed har det blivit möjligt att skräddarsy cancerbehandling och minska eller ta bort cellgifter och strålning.

I ett fall är det redan verklighet. Sedan sju år tillbaka hålls kronisk myeloisk leukemi i schack med piller.

– Vi har lovat ett genombrott i decennier. Och behandlingen mot kronisk myeloisk leukemi,

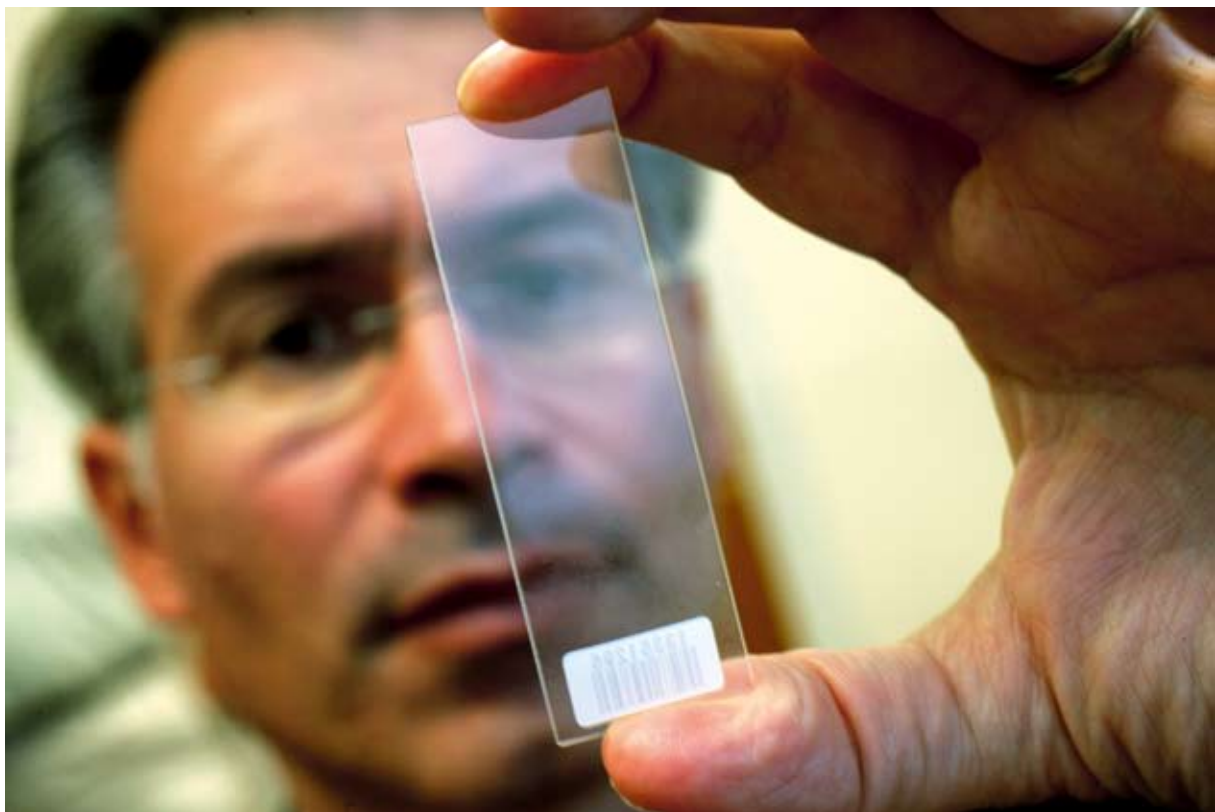
KML, visar att det är möjligt, säger överläkare och docent Thoas Fioretos vid Område klinisk genetik på Universitetssjukhuset i Lund.

För mer än 40 år sedan upptäcktes den så kallade Philadelphia-kromosomen i leukemiceller hos patienter med KML. Några år senare kunde man konstatera att Philadelphia-kromosomen uppkommer genom en translokation, dvs. att bitar av kromosomerna 9 och 22 går av och byter plats.

Translokationen leder i sin tur till att två

Människans 30.000 gener får plats på en glasplatta som är mindre än ett visitkort, berättar Thoas Fioretos.

FOTO: ROGER LUNDHOLM



bestämda gener slås samman och bildar en fusionsgen. Denna kunskap ledde fram till att forskare i Kanada kunde utveckla ett läkemedel som hämmar fusionsgenens aktivitet.

IDAG KÄNNER MANTILL flera hundra sådana translokationer och fusionsgener inom enbart blodcancers område, inte minst tack vare den banbrytande kartläggning som utförts av professor Felix Mitelman och hans medarbetare i Lund.

– Det betyder inte nödvändigtvis att vi måste utveckla 200 olika sorters mediciner mot leukemi. Kanske finns det gemensamma nämnare, säger Thoas Fioretos. I sin forskning koncentrerar han sig på vad som händer när gener i blodcancer slås samman och bildar tumörceller.

Än vet man inte varför dessa genetiska förändringar orsakar cancer, men kartläggningen av människans arvsanlag ger nya förutsättningar. Ett nytt verktyg är den så kallade mikromatristekniken. På en glasplatta mindre än ett visitkort fästs samtliga 30.000 gener, där enskilda gener framträder som lysande punkter.

– Människans gener ligger som pärlor i ett pärlband utefter kromosomerna och det är de som producerar kroppens byggstenar, proteiner, säger Fioretos.

MED HJÄLP AV MIKROMATRISER och avancerade matematiska modeller, framtagna i samarbete med kollegor på Lunds Tekniska Högskola, är det möjligt att mäta aktiviteten i tiotusentals gener på en gång.

– Med denna analys av hur generna uttrycker sig på plattan bygger vi ett gigantiskt pussel och ser vad det är som gått fel i leukemicellen. Kanske kan vi underlätta utvecklingen av nya, skräddarsydda behandlingsformer.

Tekniken kommer också att ge viktig information vid diagnostik av olika leukemiformer – ett arbete som redan inletts kring barnleukemi i samarbete med Barn- och ungdomssjukhuset vid Universitetssjukhuset i Lund (se även sidan 16).

PER LÄNGBY



Leif Wirén tar ett piller om dagen mot sin blodcancer, och mår bra.
FOTO: ROGER LUNDHOLM

”Det var som om jag fick livet tillbaka!”

Ett år före pensionen slog den stora tröttheten till. Fötter och händer svullnade och Leif Wirén klarade knappt trappan upp till sovrummet.

Sedan dess tar han ett piller om dagen mot sin blodcancer, kronisk myeloisk leukemi.

– Det var som om jag fick livet tillbaka, säger han.

Det är nu tre år sedan han började sin behandling med en kapsel Glivec varje morgon. Han slapp strålning och cellgifter och den enda biverkning han känt av är lite rödsprängda ögon någon enstaka gång.

– Kanske har jag ökat min livslängd med tio-femton år. Det hinner hända mycket på den tiden, säger Leif Wirén.

PER LÄNGBY

Strypt blodtillförsel kan få tumörer att skruppna...

– Det är otroligt intressant att vara cancerläkare idag, när helt nya behandlingsmöjligheter är på väg!

Det säger Mattias Belting, läkare och forskare som studerar bildningen av nya blodkärl i tumörer och annan vävnad.

En tumör kan inte växa sig större än ett par milimeter om den inte får blodkärl som ger den syre och näring. När tumören råkar ut för syrebrist, så skickar den – precis som annan vävnad i samma situation – ut nödsignaler till cellerna i närliggande blodkärl. Målet är att få dessa celler att föröka sig och leta sig fram till det område som behöver hjälp.

Kan man blockera dessa nödsignaler, och sam-

tidigt strypa tillförseln till de blodkärl som redan finns i tumören, så bör man kunna ”svälta ut” tumören. Det är en idé som många forskare länge arbetat med, och som nu enligt Mattias Belting närmar sig sitt kliniska genombrott.

– Flera nya läkemedel som angriper tumörernas blodförsörjning har godkänts i USA. I Lund använder vi idag sådan medicinering vid svår tjocktarmscancer, men den verkar också lovande när det gäller bl.a. njurcancer, lungcancer, bröstcancer och cancer i bukspottskörteln, säger han.

– Att bara minska syreförsörjningen till tumören är inte meningsfullt. Behandlingen måste vara så effektiv att alla dess blodkärl blir så påverkade att syreförsörjningen helt upphör. Lyckas

... men kan också göra dem

Sambandet mellan cancer och syrebrist är komplicerat. Kan man helt stoppa tumörens syreförsörjning, så kan det vara ett sätt att döda tumören. Å andra sidan tycks syrebrist göra tumörer mer aggressiva.

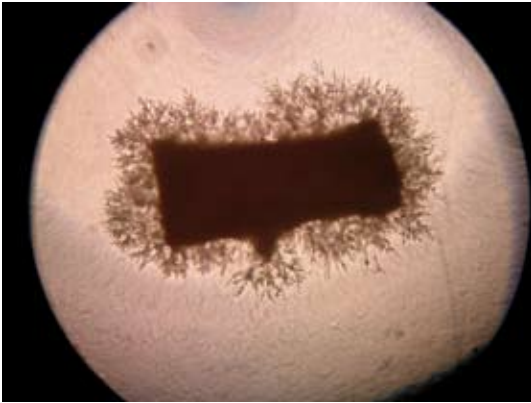
Cancertumörer skiljer sig mycket sinsemellan när det gäller hur välförsedda de är med blodkärl, och därmed med syre och näring. Och tvärtom mot vad man skulle kunna tro, så är det de syrefattiga tumörerna som är allvarligast.

– Man har länge diskuterat hur sambandet ser ut. Är de mest aggressiva tumörerna av någon anledning särskilt syrefattiga, eller leder syrebrist till en ökad aggressivitet? undrar professor Sven Påhlman.

Han tror själv på det senare – att tumörer med syrebrist blir extra elakartade. Det finns minst fyra tänkbara orsaker till detta. Den kanske viktigaste är att tumören i självförsvar utsöndrar ämnen som lockar till sig blodkärl utifrån. Tumören kan sedan via dessa blodkärl släppa iväg celler som leder till farliga metastaser, dottersvulster, i andra delar av kroppen.

En annan orsak är att celler med syrebrist drar ner på allt som inte är nödvändigt för dess överlevnad, till exempel att reparera skadat DNA (arvs massa). De samlar därför på sig fler skadliga förändringar än andra celler – just sådana förändringar som bidrar till att en cancer utvecklas snabbt.

En tredje orsak är att syrefattiga tumörer är



Här syns ett blodkärl med många små utstickare – mindre blodkärl som börjat växa ut på väg mot områden som behöver syre- och näringsförsörjning.

man med det kan tumören inte längre klara sig, utan skruppnar ihop och dör.

Det finns dock fortfarande många frågetecken i samband med ”tumörstrypningsmetoden”, eller anti-angiogenesen som den kallas på vetenskapligt språk. En av dem gäller hur man ska få de nya läkemedlen att verka bara på nybildningen

av blodkärl i en tumör, och inte på samma process vid t.ex. sår läkning. Många cancerpatienter blir ju opererade, och kan inte behandlas med anti-angiogenesmedel eftersom dessa skulle förstöra sår läkningen. För patienter med angina, som redan har dålig blodförsörjning till hjärtat, skulle sådana medel också kunna ge problem.

Mattias Beltings forskning handlar om dessa frågor. Han studerar nybildningen av blodkärl för att hitta signalmekanismer som förekommer enbart hos tumörer och inte hos andra vävnader med syrebrist. Han vill också försöka hitta nya transportvägar in i tumörcellerna, så att eventuella nya läkemedel tas upp bara av dessa och inte påverkar andra, friska celler.

– Att döda en tumörcell i laboratoriet är inte så svårt. Vi känner till hundratals ämnen som har den förmågan! säger han.

– Det svåra är att göra samma sak i behandlingen av en patient. Då gäller det att få det verkliga ämnet direkt till tumören och ingen annanstans. Här har vi kommit en bit på väg, men det finns fortfarande mycket kvar att göra.

INGELA BJÖRCK

Att döda en tumörcell i laboratoriet är inte så svårt. Vi känner till hundratals ämnen som har den förmågan!

aggressiva!

mer motståndskraftiga mot både cellgifter och strålning. Dessa behandlingar verkar delvis via blodkärl respektive syre, som det ju finns mindre av i dessa tumörer.

Slutligen blir syrefattiga tumörceller mer omogna och därmed mer aggressiva. Sven Påhlmans grupp har visat detta hos celler från bröstcancer och barntumören neuroblastom. Det finns också andra observationer som pekar i samma riktning. Så löper till exempel barn som har en medfödd hjärtdefekt, och därmed sämre syresättning av blodet, större risk för att utveckla neuroblastom än friska personer. Och en annan tumörform som drabbar kroppens syresensorer, de så kallade paraganglierna, är vanligare hos bergsfolk som lever på höga höjder.

Men de syrefattiga tumörernas överlevartalang kanske på sikt kan vändas emot dem. De förändringar tumörcellerna genomgår vid syrebrist förekommer nämligen inte hos normala celler, och utgör därmed ett möjligt angreppsmål

– Tumörerna tillverkar bland annat en mängd proteiner som hamnar på cellernas yta. Om vi kan identifiera dem så skulle nya läkemedel kunna sikta in sig på dessa speciella tumörproteiner.

– Kanske man i framtiden till och med kommer att vilja framkalla syrebrist inte för att ”strypa tumören”, utan för att få den att förändras så att dessa nya läkemedel kan hitta och angripa den, menar Sven Påhlman.

INGELA BJÖRCK

Sebastian riskerar få ärftlig tjocktarmscancer

Regelbundna undersökningar lugnar



Sebastian Arvidsson har 80–100 procents risk att få tjocktarmscancer.

– Jag gillar inte att man överdriver den risken, säger han.

Framför allt inte nu då han kontrolleras vartannat år.

Sedan mitten av 90-talet finns det en onkogenetisk rådgivning vid Universitetssjukhuset i Lund, solidariskt finansierad i Södra sjukvårdsregionen*, vilket är unikt i Sverige.

– Det innebär att kostnader inte ska vara ett hinder för att remittera patienter hit, säger Mef Nilbert, cancerforskare och onkolog.

När Sebastians pappa fick tjocktarmscancer för några år sedan slog han larm i släkten. Hans far och bror samt Sebastians syster och 22-åriga kusin hade alla drabbats. På den onkogenetiska rådgivningen fick Sebastian

Sebastian Arvidsson var 28 år när han fick besked om att han bär på en gen som orsakar tjocktarmscancer. Nu vet han också att han tack vare förebyggande behandling inte behöver drabbas.

FOTO: ROGER LUNDHOLM

besked om att också han bär på den gen som orsakar sjukdomen.

– Medelåldern för insjuknande i tjocktarmscancer är ungefär 70 år. För ärftlig tjocktarmscancer inträffar det åtminstone tjugo år tidigare, säger Mef Nilbert.

Fem procent av all cancer är ärftlig, men för tjocktarmscancer, bröstcancer och gynekologisk cancer är den ärftliga risken tio procent – och här vet vi vilken gen som orsakar den ökade risken. Men för de flesta kommer inte beskedet som en överraskning.

– Vi hade diskuterat detta i familjen tidigare, säger Sebastian. Och nu vet vi att vi kan göra något åt det.

Tarmtumörernas tillväxt är långsam. Med hjälp av återkommande koloskopier, tarmundersökningar, kan de polyper som gömmer en tumör avlägsnas långt innan de riskerar att spridas.

– Jag är inte patient. Jag är en frisk person som behöver sjukvård för att förhindra att drabbas av cancer, säger Sebastian.

Hans familj är en av omkring tvåhundra kända familjer med ärftlig tjocktarmscancer. Men det verkliga antalet familjer är troligen fem gånger så högt.

PER LÄNGBY

** som omfattar Skåne, Blekinge, Kronobergs län och södra Halland.*

Speciellt tarmenzym kan stoppa tjocktarmscancer

Sfingomyelinas, det är inget lätt ord. Men det kan vara nog så viktigt när det gäller att avgöra vem som får och vem som inte får tjocktarmscancer.

Ordet kommer av sfingomyelin, ett slags fettämne som finns bland annat i ägg och mjölk. Sfingomyelinas i sin tur är ett enzym som bryter ner detta fett när det hamnat nere i våra tarmar. Forskare vid Biomedicinskt Centrum i Lund har nu funnit att en viss variant av enzymet har förmåga att bromsa tillväxten av cancerceller från en tjocktarmstumör.

– Vi har också sett att patienter med tjocktarmscancer ofta har en sänkt nivå av detta enzym i själva tumören. Även i de tarmpolyper som kan utgöra ett förstadium till cancer har enzymet en lägre aktivitet, säger David Andersson. Han är doktorand och tillhör en forskargrupp

som leds av professorerna Åke Nilsson och Rui-Dong Chan Duan.

Tjocktarmscancer är den tredje vanligaste cancerformen i världen och drabbar ca 5.000 svenskar varje år. Om det speciella s.k. alkaliska sfingomyelinet utgör ett skydd mot denna sjukdom, kan man då göra något för att öka ämnets aktivitet i tarmen? Ja, att äta linfrö är gynnsamt för enzymet, liksom att minska halten av mättat fett i kosten. Det finns också en del läkemedel som visat sig kunna stimulera enzymets aktivitet.

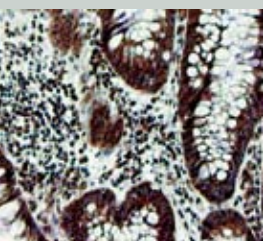
– Det är svårt att göra studier på människa, eftersom tjocktarmscancer är en sjukdom som utvecklas mycket långsamt. Men vi kanske kan få fram så säkra resultat i djur- och cellstudier att de ändå kan leda till bättre kostrekommendationer och nya sorters ”functional foods”, mer värdesmat, hoppas David Andersson.

INGELA BJÖRCK

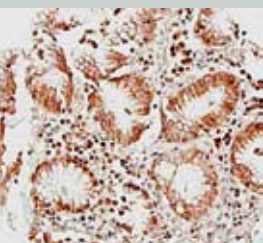
– Inflammation kan stimulera till tumörutveckling, säger professor Anita Sjölander, här tillsammans med doktoranden Oliver Broom. FOTO: JIMMY WAHLSTEDT, MEDICINSK INFORMATIONSTEKNIK



Inflammation kan öka risken för tarmcancer



Cell med hög nivå av inflammationsmediatorer.



Cell med normal nivå av inflammationsmediatorer.

Varför ökar inflammation risken för tumörutveckling, och hur kan inflammation i och kring tumörer dämpas och behandlas? Det är forskningsområdet för professor Anita Sjölander vid Lunds universitet och UMAS i Malmö.

– Det är känt att inflammation kan stimulera till tumörutveckling, säger Anita Sjölander. Den är som ett bränsle för en tumör!

Anita Sjölander och hennes forskargrupp studerar vilka faktorer i inflammationsprocessen som ansvarar för och främjar tumörutveckling. Man har identifierat specifika molekyler, så kallade inflammationsmediatorer, som gör det lättare för en tumör att överleva, växa till och sprida sig in i andra vävnader.

När en tumör uppstår har balansen i cellen förändrats. Cellerna lever längre än de ska och delar sig alltför fort. Tillsammans leder detta till att det blir alltför många tumörceller.

– Kan vi dämpa inflammationsprocessen eller blockera de inflammationsmediatorer som främjar tumörtillväxt kan vi också begränsa

tumörutvecklingen, tror Anita Sjölander.

UMAS stora biobank med cellprover från tidigare patienter har varit en stor tillgång i arbetet. Prover från patienter med koloncancer har sammanställts för att forskarna snabbare och enklare ska kunna identifiera de inflammationsmediatorer som främjar tumörutvecklingen.

Koloncancer, cancer i tjocktarmen, är den tredje vanligaste cancerformen i Sverige. Tumörerna upptäcks ofta först i ett sent stadium, vilket ger en sämre prognos för behandling även om resultaten i livslängd räknat har blivit mycket bättre på senare år. Sjukdomen är vanligare bland patienter som drabbats av kronisk inflammation i tarmen.

– Kroniska tarminflammationssjukdomar som ulcerös kolit drabbar omkring 10 av 100.000 personer. Vår livsstil har betydelse för om vi drabbas av inflammatorisk tarmsjukdom – bland annat vet man att ett stort fettintag ökar risken. Det gäller dock inte fiskfetter som är rika på omega-3 fettsyror, och som snarare verkar skyddande, säger Anita Sjölander.

HANS-GÖRAN BOKLUND

Oväntad upptäckt:

Protein i bröstmjölk dödar tumörceller

Det dödar tumörceller, men skonar friska celler. I laboratoriet fungerar det på ett 40-tal cancerformer. När det outtröttliga, veckade bröstmjölksproteinet HAMLET vecklar ut sig angriper det framför allt cancer.

HAMLET står för Human Alfa-lactalbumin Made LETHal to Tumor Cells. Bakom upptäckten står ett forskarlag under ledning av Catharina Svanborg, professor i immunologi vid Universitetssjukhuset i Lund och Lunds universitet.

– Det är en tidigare helt okänd molekyl som vi upptäckte för ungefär tio år sedan när vi letade efter naturliga antibiotika i bröstmjölk. Då överraskades vi av att tumörceller dog – och vi blev cancerforskare på köpet, säger hon.

NU HAR FORSKARLAGET gått hela vägen från upptäckt till att visa effekt av HAMLET hos djur med hjärntumörer och patienter med tumörer på huden eller i urinblåsan.

Proteinet alpha-lactalbumin, som bildar HAMLET, finns naturligt i moderns bröst. Det veckade proteinet hålls då samman av en kalciumjon som ett garnnystan. När kalciumjonen lossnar byter proteinet skepnad och blir som en lös härva av proteintrådar. Detta skulle exempelvis kunna ske i den sura miljön i barnets mage.

När proteinet veckar ut sig kan det också binda en fettsyra och kombinationen ger ➤



Bröstmjölk innehåller ett protein som kan döda tumörceller. FOTO: HENRYK T. KAISER / REX FEATURES / IBL BILDBYRÅ



Gänget bakom HAMLET.
Första raden: Hans Fischer, MajLis Svensson, Babu Ahmad, Catharina Svanborg. Andra raden: Irene Leijonhufvud, Jenny Pettersson, Anki Mossberg, Dominique, Maria Trulsson. Saknas gör Lotta Gustafsson, Walter Fischer och Björn Wullt. FOTO: ROGER LUNDHOLM

Det verkar som om HAMLET inte ger sig förrän tumören minskats eller eliminerats. Tumörcellen tycks angripas på flera sätt samtidigt utan att utveckla resistens.

► komplexet dess alldeles speciella egenskaper: HAMLET skonar friska kroppsceller, men dödar hänsynslöst tumörceller, vilket visats i provrörsförsök på 40 olika cancerformer – alltifrån lungcancer till allvarlig hudcancer. Och i försök på råttor med hjärntumör krympte tumören hos den grupp som fick HAMLET, medan den växte till på kontrollgruppen.

– De djur som fick HAMLET fick dessutom inga biverkningar, säger Catharina Svanborg.

I en annan studie har bröstmjölksproteinet använts mot papillom, som är en ofarlig tumör på huden orsakad av samma virus som kan orsaka sterilitet eller cancer i livmodern. Hos tjugo patienter med vårtor krympte alla med tre fjärdedelar efter HAMLET. I en lika stor kontrollgrupp som fick sockerpiller minskade vårtorna hos enbart tre personer.

En pågående, ännu opublicerad studie vid Universitetssjukhuset i Lund visar att HAMLET också effektivt dödar tumörceller hos patienter med cancer i urinblåsan.

– Och proteinet jobbar snabbt. Inom en vecka hade tumören krympt, säger Catharina Svanborg.

DET VERKAR SOM OM HAMLET inte ger sig förrän tumören minskats eller eliminerats. Tumörcellen tycks angripas på flera sätt samtidigt utan att utveckla resistens, motståndskraft.

– Nu vill vi veta varför friska celler är mindre känsliga än tumörceller och vilka av HAMLETs alla ”armar” som verkar på cancercellerna, säger Catharina Svanborg.

PER LÄNGBY

Vaccin på gång mot livmoderhalscancer

Kan man vaccinera sig mot cancer?

Tanken låter märklig – cancer betraktas ju inte som en infektionssjukdom!

Men det är faktiskt möjligt. Snart går det nämligen att vaccinera sig mot papillomvirus, ett virus som ökar risken för livmoderhalscancer.

– Papillomvirus är en mycket vanlig sexuellt överförbar infektion. I regel går infektionen över av sig själv utan följder, men hos vissa kvinnor blir den kvarstående. Hos dessa ser vi en klart ökad risk för livmoderhalscancer, säger professor Joakim Dillner från universitetets avdelning för mikrobiologi i Malmö.

Att vaccinering minskar risken för papillominfektioner visste man redan i början av 90-talet genom djurstudier. Men läkemedelsföretagen ville vara mer säkra på kopplingen mellan infektioner och cancer hos människor, innan de började utveckla ett vaccin.

ATT FÖLJA INFEKTERADE PERSONER för att se om de oftare får cancer skulle dock ta flera årtionden. Joakim Dillner hittade då en listig genväg: han använde Cancerregistret för att hitta gamla cellprover från gynekologiska hälsokontroller och lagrade prover från olika serumbanker. Fynd av virus i prover tagna långt innan canceren kom gav tydliga bevis för att virusinfekterade personer löper en ökad cancerrisk.

Två läkemedelsföretag är nu på väg ut med var sitt vaccin mot de virustyper som orsakar 70 procent av alla fall av allvarliga cellförändringar och livmoderhalscancer. Men att vaccinerna finns på

den svenska marknaden innebär inte automatiskt att de blir allmänt spridda.

– Så fort vaccinen godkännts blir det möjligt för var och en att köpa dem på egen bekostnad. Men det vore ju olyckligt om det stannade där – om bara de bäst informerade och de som har bäst ekonomi kan vaccinera sig! tycker Joakim Dillner.

Han hoppas därför att Socialstyrelsen ser till att något av vaccinerna kommer in i det allmänna programmet för barnvaccineringar. Vaccinet bör ju helst ges under barnåren, innan barnen vuxit upp och gjort sin sexuella debut.

Några medlemmar av Joakim Dillners forskar-

Så fort vaccinen godkännts blir det möjligt för var och en att köpa dem på egen bekostnad.

grupp studerar nu hur man bäst kan lägga upp en strategi för vaccinering mot papillomvirus. Borde inte bara flickor utan även pojkar vaccineras? Och kan det vara lämpligt att, innan en barnvaccinering satts igång, gå via ungdomsmottagningarna för att vaccinera sexuellt aktiva ungdomar?

Forskargruppen arbetar också med nya papillomvirus. De sexuellt överförbara virustyperna är redan kartlagda, men det finns andra som sprids som hudvårtor. Dessa anses kunna ge upphov till vanlig hudcancer, så kallad skivepitelcancer, en vanligare men mindre farlig cancerform än malignt melanom.

INGELA BJÖRCK

Max Andersson är ett av många exempel på framgångsrik svensk barncancervård. Men hans läkare Thomas Wiebe väntar otåligt på nya, mer förfinade metoder att diagnostisera och behandla barncancer. FOTO: ROGER LUNDHOLM



Sverige bland de bästa på att bota barncancer

För 35 år sedan var barncancer lika med en plågsam och för tidig död. I dag överlever en stor majoritet. Men barnonkologen Thomas Wiebe är ändå bekymrad.

– Det har varit enormt stimulerande att få delta i denna utveckling. Men många av våra patienter har fått betala ett högt pris för sina liv, säger han.

Cancer hos vuxna och barncancer är olika sjukdomar. Det är sällsynt med ärftlig eller förvärvad cancer hos barn. Några klara samband finns inte. Kanske börjar tumören utvecklas redan när spermien träffat ägget. Kanske beror den på en kombination av olika faktorer.

Barn drabbas huvudsakligen av tumörer i hjärnan, blodet och kroppens mjukdelar. En tredje

del av dessa barn får leukemi, jämfört med 5–10 procent av cancerfallen i den vuxna befolkningen. Färska internationella jämförelser visar att de nordiska länderna förutom Danmark har högst överlevnadssiffror i världen.

EN ORSAK TILL FRAMGÅNGEN är att Sverige satsat på fyra fullt utbyggda centra, varav ett finns på Universitetssjukhuset i Lund.

– Vi fick dessutom tidigt nationella uppföljningsprogram och gemensamma metoder för att jämföra olika behandlingsresultat, säger Wiebe. Och vi utvecklade vården solidariskt för hela befolkningen.

Men medan vissa cancerformer hos barn har en 90-procentig överlevnad har andra en mera dystur prognos. Från 1970, då få barn överlevde,

till 1999 har 1.800 barn behandlats mot cancer i Södra sjukvårdsregionen (Skåne, Blekinge, Kronoberg och södra Halland). 1.200 av barnen har besegrat sin cancer.

Gemensamt för tumörer är att de kräver intensiv, aggressiv behandling. Dagens utmaning är att måttbeställa medicineringen till varje enskild individs förutsättningar.

– Genom att följa upp resultaten i vårt nationella register blir vi hela tiden bättre på detta. Det är självklart att högriskpatienter måste få intensivare behandling. Men inget barn ska få kraftigare medicin än nödvändigt, framhåller Thomas Wiebe.

Barn som behandlats mot cancer kan få sämre tillväxt i puberteten, svårigheter att klara skolan, rörelsehandikapp eller hjärtproblem.

– Det ställer stora krav på att individen får den hjälp hon är berättigad till i form av rehabilitering. Men också att vi kan ändra själva behandlingen för att minska biverkningarna.

Tack vare den molekylärbiologiska forskningen börjar sjukvården förstå hur cancer uppstår. Men Thomas Wiebe tror inte att det finns någon magisk formel för framtida bekämpning av tumörer. Barnonkologernas samarbete med Område klinisk genetik ger dock hopp.

ETT RESULTAT AV DETTA presenterades tidigare i år. Då lade läkaren Anna Andersson på Sektionen för klinisk genetik vid Lunds universitet fram sin doktorsavhandling i vilken hon visar vilka gener som är aktiva när det genetiska programmet slår slint och barnleukemi uppstår. I studien jämfördes 120 prover med barnleukemi från barnkliniken med ett tiotal prover från friska barn.

– Vår behandling i dag är mer skonsam än förr, och det gäller även strålbehandlingen. De nya rönen ger möjlighet till mer förfinad diagnostik. Men vi har långt kvar, säger Wiebe.

– Mest av allt önskar jag mig ett cellgift som krymper hjärntumören före en operation.

PER LÄNGBY

Även cancerbehandlade ska kunna bli pappor

– Barn som behandlats mot cancer vill få ett så normalt framtida liv som möjligt, ett liv som ger dem möjligheter att själva skaffa barn. Vår forskning har som mål att hjälpa patienterna med detta, och kunna ge en bättre rådgivning, säger professor Aleksander Giwercman på Fertilitetscentrum vid UMAS.

– Vi vill ge bästa möjliga bot till lägsta möjliga förlust av livskvalitet, tillägger doktoranden Patrik Romerius.

Livskvaliteten inklusive förmågan att få barn är viktig för dem som överlever en cancersjukdom, och det är många när det gäller barncancer. I dag botas 80 procent av de barn och ungdomar som drabbas av leukemier, hjärntumörer, lymfkörtelcancer och testikelcancer.

Målet för forskarna vid Fertilitetscentrum är att hitta genetiska markörer som kan hjälpa till ➤



Spermieproduktionens storlek och hur snabbt spermiebildningen kommer igen efter behandling med strålning och cellgifter kan skilja sig markant mellan olika individer. FOTO: SCIENCE PHOTO LIBRARY/IBL BILDBYRÅ

► att förutsäga hur den enskilda patientens testikel-funktion påverkas av cancerbehandlingen. Den behandling som ger obetydlig påverkan av testiklarna hos ett barn kan ge en helt annan reaktion hos ett annat barn. Spermieproduktionens storlek och hur snabbt spermiebildningen kommer igen efter behandling med strålning och cellgifter kan skilja sig markant mellan olika individer.

– Vi tror att detta i hög grad hänger ihop med de genetiska variationer som finns i befolkningen. Det gäller att identifiera dessa genetiska varianter och kunna skraddarsy behandlingar för varje patient. Då kan risken för biverkningar minskas, säger Aleksander Giwercman och Patrik Romerius. Deras forskning utgör en nisch som Lunds universitet och UMAS är ensamma om ännu så länge.

ETT ANNAT OMRÅDE som forskarna arbetar med är skadade spermier. Idag kan man genom avancerad provrörsbefruktning befrukta ägg med spermier som inte skulle kunna klara av en vanlig befruktning. Det kan till exempel gälla spermier som har brott på kromosommaterialet på grund av en cancerbehandling. Men forskargruppen funderar över vad det skulle innebära det för de framtida barnens del, att de alstrats av skadade spermier.

HANS-GÖRAN BOKLUND

Professor Aleksander Giwercman och doktorand Patrik Romerius vill hjälpa barn som cancerbehandlats att själva kunna få barn. FOTO: JIMMY WAHLSTEDT, MEDICINSK INFORMATIONSTEKNIK



Signalfel i kan ge can

Signalreceptorer på cellytan kan signalera till en cell att bildas, växa till och dö. När en cancersjukdom uppstår är det något som har gått fel i detta system. Lars Rönnstrand, forskare inom experimentell klinisk kemi i Malmö, studerar detta område.

Forskargruppen arbetar framför allt med två tillväxtfaktor-receptorer som kallas C-Kit och Flt3. De är båda mottagare av signaler som säger till cellen att dela sig och bli fler.

En mutation av receptorn C-Kit har visat sig bidra till ohämmad celltillväxt vid blodcancer, testikelcancer och tjocktarmscancer, medan en muterad form av Flt3 har visat sig leda till leukemi. I en form av leukemi, akut myeloisk leukemi (AML) har ungefär en tredjedel av patienterna en aktiverad mutation i Flt3-receptorn.

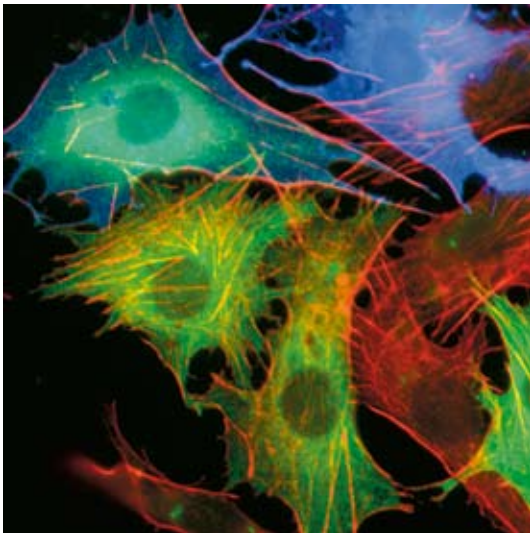
FLT3 SPELAR NORMALT en viktig roll i den viktiga nybildningen av blodceller, men den muterade formen har alltså inte en positiv utan tvärtom en negativ verkan i kroppen.

Lars Rönnstrand drar paralleller med en maskin, en motor, när han ska förklara komplexiteten i sin och teamets forskning.

En motor består av många delar som handhavaren måste känna till. En människokropp består av miljarder celler. Dessa celler måste kunna kommunicera med varandra, för att klara sin specialisering, sitt uppdrag.

Varje cell har receptorer (mottagare) för att klara detta uppdrag. Dessa mottagare ska bara passa exakt till en enda molekyl. Det är när dessa receptorer är ”felkopplade” och passar till andra

celler cer



Immunofluorescensbild av celler som kan visa vilka proteiner som finns i en enskild cell.

molekyler som det uppstår fel i informationsöverföringen – mottagaren ger fel signal och en cancer kan bildas.

Lars Rönnstrands arbete är grundforskning på lång sikt. För att förstå den felaktiga kommunikationen gäller det även att känna till den normala kommunikationen, dvs. hur receptorerna fungerar i vanliga fall. Forskarna arbetar med modellsystem där de kan sätta in olika varianter av den defekta receptorn och se hur den påverkar cellens tumöregenskaper.

HANS-GÖRAN BOKLUND



Professor Lars Rönnstrand med doktoranden Malin Pedersen vill bidra till utvecklingen av läkemedel som kan hämma tillväxten av flera cancerformer. FOTO: JIMMY WAHLSTEDT, MEDICINSK INFORMATIONSTEKNIK

Hur kommunicerar tumörceller?

Bananflugor kan hjälpa till att lösa problemet

Ett hack i vingen på en bananfluga kan komma att leda till nya sätt att behandla bröst- och njurcancer samt en sorts barntumörer som kallas neuroblastom. Det hoppas i alla fall Håkan Axelsson, forskare vid Institutionen för laboratoriemedicin i Malmö.

Att somliga bananflugor inte har släta kanter på sina vingar utan små hack i vingkanterna uppmärksammades redan 1917 av den amerikanske genetikern och senare nobelpristagaren Thomas Hunt Morgan. Han kallade denna flugvariant för "Notch-mutation" efter det engelska ordet "notch", hack.

Det Morgan med sin tids utrustning inte kunde undersöka, men som modern forskning kunnat kartlägga, är vilken funktion Notch-genen egentligen fyller. Det visar sig vara en mycket viktig funktion. Den så kallade Notch-kaskaden är en signalväg – en serie händelser på cellnivå – som finns inte bara hos flugor utan också hos människor och andra däggdjur, och som har en avgörande betydelse under fosterstadiet. Dessa signaler bidrar till

att styra cellernas öden, så att till exempel de blivande nervcellerna verkligen utvecklas till nervceller och inget annat.

Att Notch-signalerna spelar den här rollen har forskarna vetat ett tag. Men nu har det visat sig att samma signalväg också är viktig för kommunikationen mellan cellerna hos vuxna individer.

– Celler behöver kommunicera med varandra. Det gäller både normala celler och tumörceller. Tumörcellerna behöver kommunicera dels för att stödja varandras tillväxt, dels för att få blodkärl utifrån att växa in i tumören och ge den syre, förklarar Håkan Axelsson.

Malmöforskarens förhoppning är att man genom att störa Notch-kaskaden hos tumörceller ska kunna påverka cellerna så mycket att de dör av sig själva. Studier gjorda på njurcancer celler har gett preliminära positiva resultat. Eftersom cancer celler är så livskraftiga och kan anta så många olika former, så lär den här principen inte bli ett allena saliggörande nytt botemedel, men den skulle kunna ge värdefulla alternativ till dagens behandlingar.

Håkan Axelsson är hoppfull, och skänker en tacksam tanke till arten *Drosophila* som använts av så många genetiker.

– Vi har haft en otrolig nytta av bananflugorna! säger han. Hela signalvägen och dess funktion är i princip likadan hos oss som hos bananflugorna. Därför är mycket av vår kunskap om Notch-kaskaden grundad på vad man sett hos dessa små insekter.



Håkan Axelsson.
FOTO: INGELA BJÖRCK

Ett hack i vingen på en bananfluga kan komma att leda till nya sätt att behandla olika former av cancer.
FOTO: SCIENCE PHOTO LIBRARY / IBL BILDBYRÅ



INGELA BJÖRCK



Mystiska proteiner en nyckel till cellernas signalsystem

Kan man bli fascinerad av proteinkinaser?

För de flesta av oss skulle det nog vara svårt.... men inte för molekylärmedicinen Christer Larsson.

– Dessa proteiner är mina favoriter. Jag tycker de är jättespännande! säger han.

Christer Larsson forskar liksom Håkan Axelsson (se förra sidan) om cellernas signalsystem. Det är en mängd komplicerade signaler som säger till en cell att dela sig eller sluta dela sig, att vandra till något annat ställe eller att – om den skadats – begå självmord snyggt och prydligt. Om någon signal kommer vid fel tidpunkt, eller om ett av cellernas ”trafikljus” fastnar på rött eller grönt, kan det leda till kaos och kanske cancer.

De proteinkinaser som Christer Larsson studerar utgör en familj proteiner med ett tiotal medlemmar som ingår i dessa signalsystem. Det speciella med dem, och det som fascinerar honom, är att de likt duktiga skådespelare har en förmåga att anta helt olika roller.

– Av dessa nära släktingar kan en ha förmågan

att få cellen att dela sig medan den andra gör precis det motsatta, stoppar cellens delning. En annan kan spela olika roller i olika sammanhang: den stimulerar till celldelning vid en viss cancer, men hejdar celldelning i en annan cancerform.

– Den vetenskapliga världen har länge känt till proteinkinaserna och vetat att de är viktiga i samband med cancer. Men exakt varför de har dessa olika effekter är fortfarande okänt, och därför är de så spännande, säger han.

CHRISTER LARSSON ÄR INTE ENSAM om att tycka detta: många forskargrupper världen över studerar proteinkinaserna i samband med cancer. Vem, om någon, som gör det stora genombrottet går inte att säga idag. Eller så kommer aldrig något stort genombrott, bara en bild som gradvis klarnar genom många forskares sammanlagda arbete. Så ser det ofta ut i dagens forskningsvärld: Nobelprisupptäckterna är sällsynta i jämförelse med det tålmodiga vardagsarbete där pusselbit läggs till pusselbit.

INGELA BJÖRCK

Om någon signal i cellerna kommer vid fel tidpunkt, eller om ett av cellernas ”trafikljus” fastnar på rött eller grönt, kan det leda till kaos och kanske cancer. FOTO: FOTO: BRIAN SYTNYK / MASTERFILE / IBL BILDBYRÅ

Nya rön kan minska oron för ärftlig bröstcancer

Den kvinna som bär på generna för ärftlig bröstcancer löper själv upp till 80 procents risk att få sjukdomen. Därför är det idag många som gör en förebyggande operation – de tar bort bröstet i förväg för att undkomma den hotande sjukdomen. Lundaforskaren Ingrid Hedenfalk hoppas med sin forskning kunna uppskjuta eller onödiggöra ett så drastiskt steg.

Ärftlig bröstcancer står för bara 5–10 procent av de omkring 6000 bröstcancerfallen i Sverige varje år. Men den skiljer sig från annan bröstcancer genom att den uppkommer tidigare. De kvinnor som vill hinna före sjukdomen genom att operera bort bröstet bör därför göra detta så fort de fått de

barn de vill ha, kanske i 30–35-årsåldern.

– Om de inte tar bort bröstet, så måste de gå på mammografi varje år. Ändå kan de hinna få en tumör mellan två undersökningar, eftersom just ärftlig bröstcancer växer mycket fort. Därför lever säkert många av dessa kvinnor med en ständig ångest, menar Ingrid Hedenfalk.

ISITT FORSKNINGSPROJEKT undersöker hon bröstvävnad från patienter som låtit ta bort sina bröst. Vävnaden är i regel frisk, dvs. där syns inga tumörer. Men kanske det syns något annat? Så kallad mikromatristeknik kan visa förändringar på gennivå: gener som normalt är inaktiva har ibland blivit aktiva, eller också har generna fått onormalt många kopior.



Före canceroperation.



Ritning före canceroperation.



Efter canceroperation, före strålbehandling.



Efter canceroperation och efter strålbehandling, slutresultatet.

Hopp för bröstopererade

Det finns hopp för den som tvingats ta bort sitt bröst efter en bröstcancer, säger överläkare Anita Ringberg vid Plastikkirurgiska kliniken på UMAS i Malmö. Hon och hennes kollegor skapar nya bröst hos cirka 70–90 kvinnor per år.

De använder sig av olika metoder, allt från implantat som expanderas inuti bröstet till flytt av egen vävnad från mage eller rygg.

– Vi ska ju normalt ha två kopior av varje gen, en från vardera föräldern. Men i den här till synes friska vävnaden kan det ibland finnas många, t.o.m. 20–30 kopior av vissa gener. Då vet vi att något börjat gå gale! säger Ingrid Hedenfalk.

HON HOPPAS LÄRA SIG förstå vilka förändringar som har betydelse för cancerns uppkomst, och hur den gradvisa utvecklingen mot en färdig tumör cell ser ut. Kan man beskriva hela tumör cellens utvecklingsväg, så skulle man mycket tidigare än idag kunna slå larm respektive ge signalen ”allt lugnt”.

– Min dröm är att en kvinna med ärftlig bröstcancer ska kunna ta regelbundna cellprov t.ex. vartannat år. Ser cellerna genetiskt helt normala ut, så kan hon vara lugn, säger Ingrid Hedenfalk.

– Har däremot de första små genetiska förändringarna börjat visa sig, så kan det vara dags att ta bort bröstet i förebyggande syfte. Man slipper inte de bröstborttagande operationerna, men de skulle i alla fall kunna uppskjutas och kanske bli mindre omfattande än idag.

INGELA BJÖRCK

– Valet av metod avgörs bl.a. av om patienten strålbehandlats eller inte, säger hon.

I framtiden kommer troligen färre patienter att få sina bröst helt och hållet borttagna. Numera försöker kirurgerna att i flera fall enbart ta bort området runt tumören och med plastikkirurgisk teknik lättare kunna omforma det kvarvarande bröstet och inte behöva bygga upp ett helt nytt.

– Det nya sättet att arbeta kallas onkoplastikkirurgi, berättar Anita Ringberg. Man tar då samtidigt större hänsyn till bröstets symmetri än tidigare.

Plastikkirurgiska kliniken har gjort bröstrekonstruktioner ända sedan 1978. Första året gjordes bara fyra behandlingar, men nu görs tjugo gånger så många behandlingar.

HANS-GÖRAN BOKLUND

Kombibehandlingar snart möjliga

Bromsas cyklinerna kanske tumören kan bromsas, berättar professor Göran Landberg vid institutionen för laboratoriemedicin på UMAS. Cykliner är en grupp proteiner som aktiveras när en cell håller på att dela sig, som vid en cancersjukdom.

– Vi försöker designa en listig behandling mot cancersjukdomen, förklarar han. En behandling som slår på flera olika sätt mot tumören.

I forskningen kopplas moderna molekyllärbio-logiska analysmetoder med kliniska frågeställningar. Fokus har legat på bröstcancer.

Göran Landbergs team har tagit fram flera nya kombinationsbehandlingar mot bröstcancer. De bygger på att blockera olika nyckelhändelser i celldelningskontrollen.

FORSKARNA HAR OCKSÅ UPPTÄCKT att alla patienter inte klarar behandling med det antihormonella medlet tamoxifen. De blev till och med sämre av behandlingen.

Nu håller Göran Landberg på med att försöka få fram en testmetod som kan hjälpa till att välja ut de patienter som ska erbjudas en alternativ behandling.

En annan fråga som forskarna ställer sig är vad är det som får tumör cellen att vandra vidare och bilda metastaser på andra ställen i kroppen än ursprungsstället.

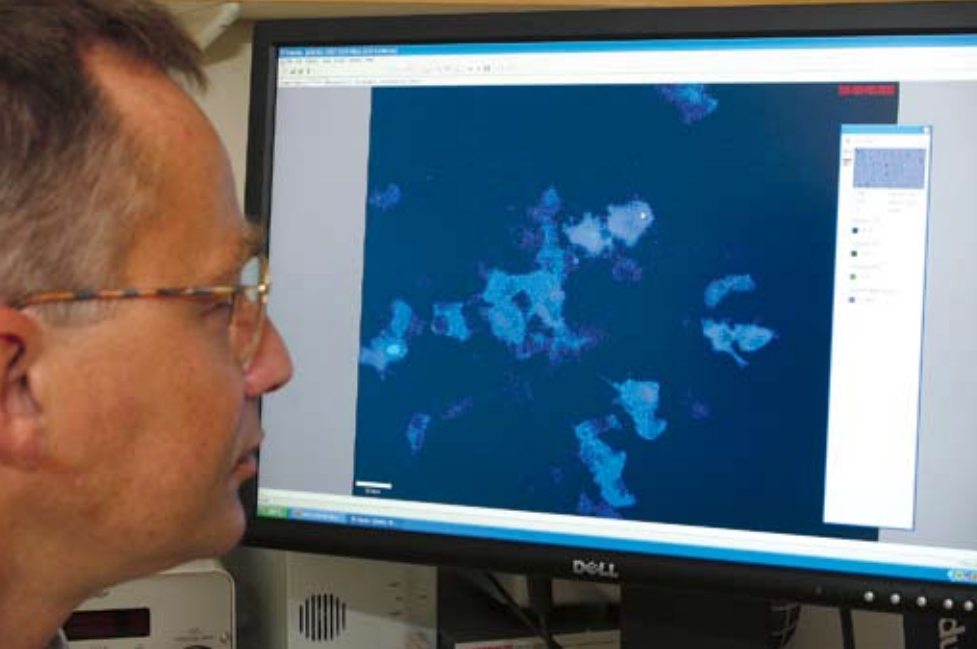
Forskarna siktar också in sig på att förstå varför vissa cancerformer växer och uppför sig på ett visst sätt. Det kan ge läkare större möjligheter på sikt att rikta sig på metoder mot celldelning.

Förhoppningen är att hitta läkemedel som kan ha effekt på flera saker som är viktiga för tumörspridningen och tumörtillväxten och bekämpa dessa.

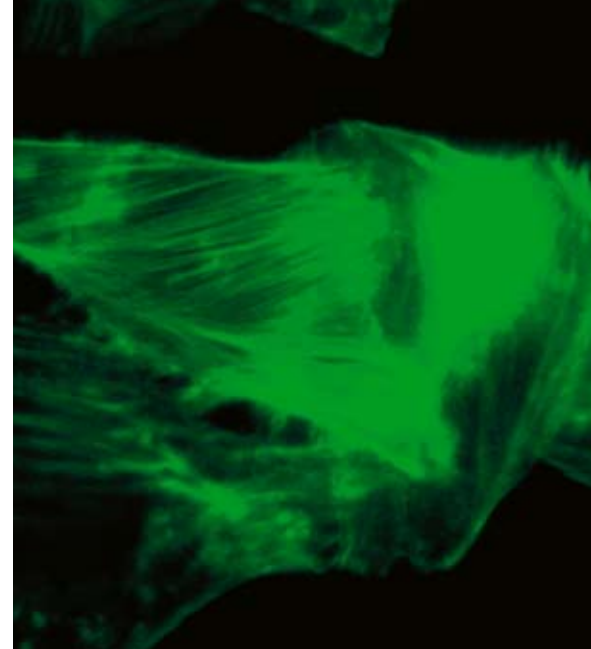
HANS-GÖRAN BOKLUND



Professor Göran Landberg. FOTO: JIMMY WAHLSTEDT, MEDICINSK INFORMATIONSTEKNIK.



Professor Tommy Andersson vill hindra cancerceller från att bilda metastaser.
FOTO: JIMMY WAHLSTEDT, MEDICINSK INFORMATIONSTEKNIK.



En bröstcancer cell som exponerats för Wnt-5a fragment och stoppats i sin rörelse.

Unik upptäckt i Malmö kan hejda metastaser

Kan man stänga av rörligheten hos cancer-celler så kan metastaser förebyggas och överlevnaden för cancerdrabbade förlängas. Det menar Tommy Andersson, professor i experimentell patologi vid Lunds universitet och UMAS. Hans team tror sig ha hittat den del av ett protein som hindrar att tumörceller vandrar iväg via blodet och bildar metastaser.

– Tumörcellerna hos de bröstcancerpatienter som vi studerat innehöll olika mängd av ett protein kallat Wnt-5a. Tre fjärdedelar av de patienter som saknade proteinet fick metastaser av sin cancer inom 15 år. Bland de kvinnor som hade proteinet var det däremot bara en femtedel som fick metastaser, förklarar Tommy Andersson.

Det fick forskarna att arbeta vidare för att se om man kunde identifiera den del av Wnt-5a-proteinet som fungerar som broms för metastasbild-

ning. Via cellförsök upptäckte man att en peptid, en liten del av Wnt-5a proteinet, kunde bromsa rörelseförmågan hos bröstcancer celler. När denna peptid gavs till möss med bröstcancer och jämfördes med kontrollgrupper som fick ren saltlösning eller en inaktiv peptid, så visade det sig att experimentmössen fick 70-80 procent färre metastaser i lungor och lever.

Forskarna på UMAS upptäckte sambandet mellan Wnt-5a och bröstcancermetastasering år 2000. De räknar med att det kommer att ta ytterligare flera år innan fynden kan leda till nya behandlingsmetoder. Men på sikt kanske även patienter med koloncancer och andra cancerformer kan få hjälp genom att metastaser kan förhindras.

– Vår forskning går ut på att göra cancer cellerna snälla och beskedliga, summerar Tommy Andersson.

HANS-GÖRAN BOKLUND

Hon vill förhindra metastaser i skelettet

Bröst- och prostatacancer är vanliga former av hormonell cancer som ofta ger metastaser i skelettet. När sjukdomen gått så långt är den svår att behandla.

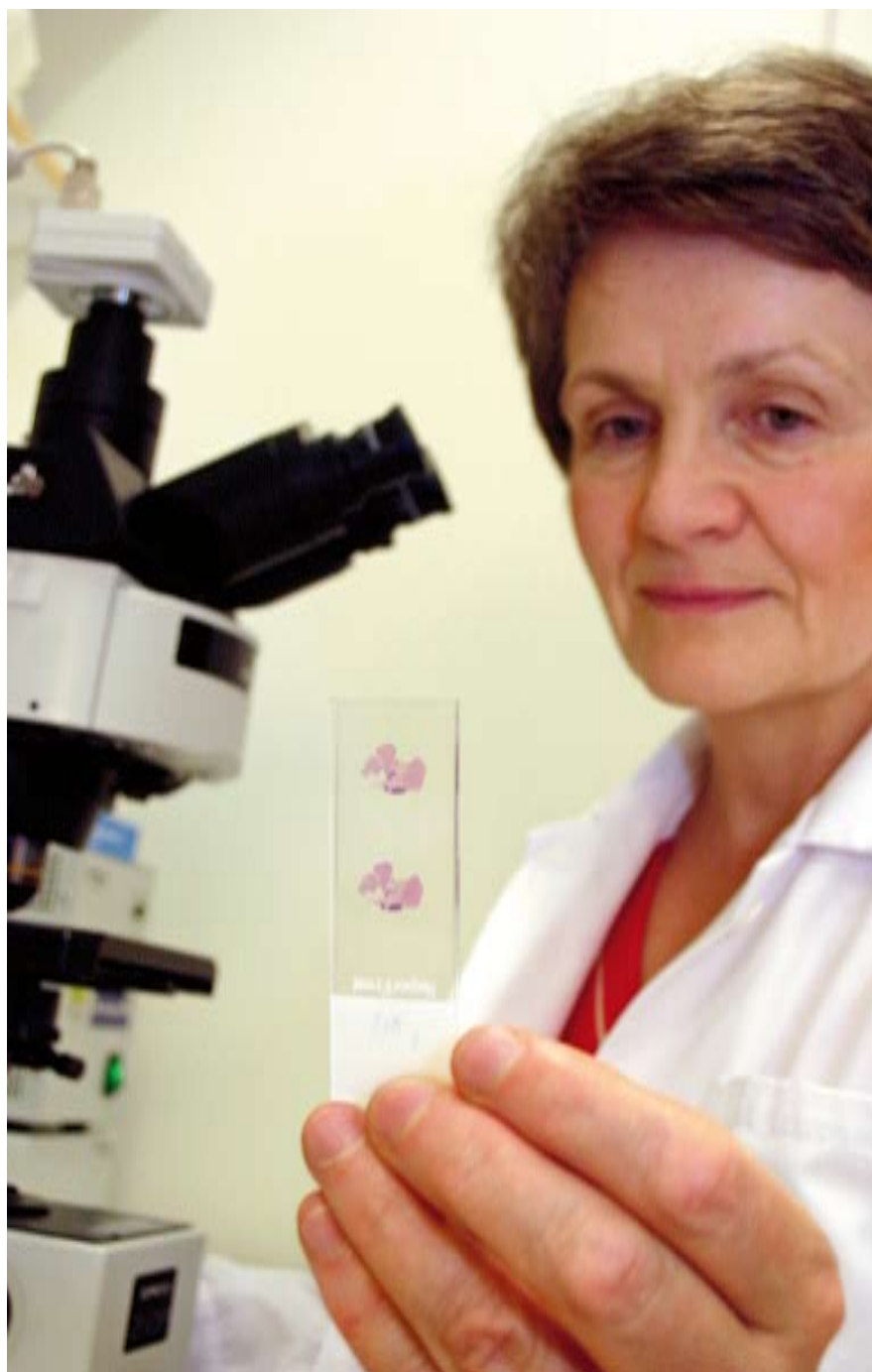
– Varför bröst- och prostatacancerceller särskilt sprider sig till skelettet vet man inte, säger professor Pirkko Härkönen. Hon är verksam vid Lunds universitets institution för laboratoriemedicin vid UMAS i Malmö och samarbetar bl.a. med universiteten i Åbo och Helsingfors.

Hur kan tumörceller förhindras att samverka med exempelvis benmärgsceller? Om man förhindrar denna samverkan, kan man då undvika metastaser i skelettet?

Det är frågor som professor Härkönen studerar. Hon tror att det måste finnas en särskild samverkan mellan cancerceller och benmärgsceller och/eller skelettceller, som gör att metastaserna hamnar på vissa bestämda platser på skelettet. Kan man förstå hur denna samverkan uppstår, så kanske man också kunde lära sig blockera den.

Professor Härkönen team arbetar bland annat med att i provrör, via djurförsök och analyser av cancerprov från patienter hitta modeller för hur respektive sjukdoms tumörceller sprids via lymfbägar och blodkärl. Därmed hoppas man hitta metoder som hindrar att metastaser sprids till, och uppstår i skelettet.

HANS-GÖRAN BOKLUND



Professor Pirkko Härkönen försöker ta reda på hur tumörceller kan förhindras agera med exempelvis benmärgsceller. FOTO: JIMMY WAHLSTEDT, MEDICINSK INFORMATIONSTEKNIK

Sparade vävnadsprover ger underlag till att skilja olika cancerformer åt

Frysboxen i Kampradhuset på Universitetssjukhuset i Lund är fylld med tumörer. Här förvaras det råmaterial som ska göra det möjligt för sjukvården att skilja mellan olika former av exempelvis bröstcancer.

– När vi förstår vilka signalvägar som är viktiga i en cancercell kommer vi att kunna ge varje patient en individuell behandling av sjukdomen, säger Mårten Fernö, professor i experimentell onkologi vid Universitetssjukhuset i Lund och Lunds universitet.

I Sverige inträffar 7.000 nya fall av bröstcancer om året. Det är därmed den vanligaste tumörformen bland kvinnor. Men prognosen för dem som drabbas är inte densamma. Några botas av operation, andra får återfall av sin cancer trots ytterligare behandlingar.

Cancerforskaren försöker hitta tumöregenskaper som har betydelse för tumörens aggressivitet och behandlingskänslighet. Sådana tumöregenskaper kan exempelvis vara mottagare, receptorer, för olika faktorer.

– Om receptorn saknas kan en viss behandling vara meningslös, säger Mårten Fernö.

OM MAN KAN AVSLÖJA cancercellens viktigaste signalvägar blir den sårbar. Redan i dag har man lärt sig motverka okontrollerad tillväxt och nybildning av kärl. Nya läkemedel förlänger överlevnaden, men ibland bara för små grupper av cancersjuka.

– Om fem-sex år kan vi ha många målinriktade behandlingar, säger Fernö.

Det är möjligt tack vare läkemedelbolagens utveckling av nya läkemedel och det nära samarbetet mellan kliniskt verksamma läkare, patologer som har stora material av vävnadsprover, tumörbiologer som Mårten Fernö samt tekniker och matematiker som utvecklar apparatur och statistiska verktyg.

PER LÄNGBY



Med hjälp av sitt stora forskningsmaterial hoppas Mårten Fernö finna cancercellens signalvägar mot effektivare, individuellt riktad behandling.

FOTO: ROGER LUNDHOLM



Partikelterapi med protoner och andra lätta joner kommer att utföras i en sådan här anläggning. Den ägs och drivs gemensamt av landets åtta universitetssjukhuset. Anläggningen kommer att lokaliseras till Uppsala.

Strålning framtidens behandling av tumörer

Nya sätt att behandla cancer med strålning och nya diagnostiska metoder för planering av strålbehandlingen ger en bättre bekämpning av tumörerna. Det menar professor Sören Mattsson och docent Per Nilsson, chefer vid avdelningarna för radiofysik vid universitetssjukhusen i Malmö respektive Lund.

–Strålbehandling och kirurgi är fortfarande de viktigaste metoderna för att bota en tumörsjukdom, säger Sören Mattsson. Det är en missuppfattning att tro att strålning är en metod under avveckling. Tvärtom ser man i dag att betydelsen av strålbehandling ökar genom bättre diag-

nostik och behandlingsmetoder samt nya kombinationsbehandlingar med läkemedel.

De nya diagnosmetoderna symboliseras av PET- och CT-kamerorna i Malmö och i Lund. Informationen från dessa två bildtekniker kan läggas samman och ge bättre möjligheter att skilja tumörvävnad från frisk vävnad. I en nära framtid kommer det att finnas möjlighet att även använda MR-spektroskopi. Allt detta ger möjlighet att bättre koncentrera strålningen till den del av tumören som är mest aggressiv.

Dagens strålbehandling går att styra alltmer precist. Det finns redan i dag teknik, bl.a. i Lund, som gör det möjligt att via tredimensionella CT-bilder kontrollera strålningen under själva



Professor Sören Mattsson, UMAS och docent Per Nilsson, USIL, är båda överens om det gemensamma uppdraget att utveckla radiofysiken och strålbehandlingen.

FOTO: KATHARINA BENGTSOON

➤ behandlingstillfället. Man kan också ta hänsyn till andning och andra naturliga rörelser i kroppen. Det ger en bättre lokalisering av tumörerna och därmed en möjlighet att ge större och träffsäkrare stråldoser.

När det gäller nya typer av strålslag knyts stora förhoppningar till protoner och andra lätta joner. Denna s.k. partikelterapi i Sverige kommer att äga rum i Uppsala i samverkan mellan de sju landsting som har universitetssjukhus. När den samägda anläggningen står färdig år 2010/2011 kommer patienter från hela landet att kunna behandlas där.

– Universitetssjukhusens personal gör alla förberedelser på sitt eget sjukhus och själva behandlingen utförs sedan på partikelanläggningen i Uppsala, förklarar Per Nilsson. Utvecklingen av telemedicinska metoder för kommunikation mellan de olika sjukhusens specialister har en central roll i projektet.

Partikelterapi är ett alternativ när tumörerna sitter nära livsviktiga organ samt vid strålbehandling av barn, där det är speciellt viktigt att minska stråldosen till de friska vävnaderna.

HANS-GÖRAN BOKLUND

Radioterapi

Allt mer förfinad teknik

Från okontrollerad strålning från en glaskula med två elektroder till ett avancerat stereotaktiskt prickskytte mot cancertumören. Radioterapi, strålbehandlingen, möjliggjordes av Röntgen för 111 år sedan och har nu nått fram till protonåldern.

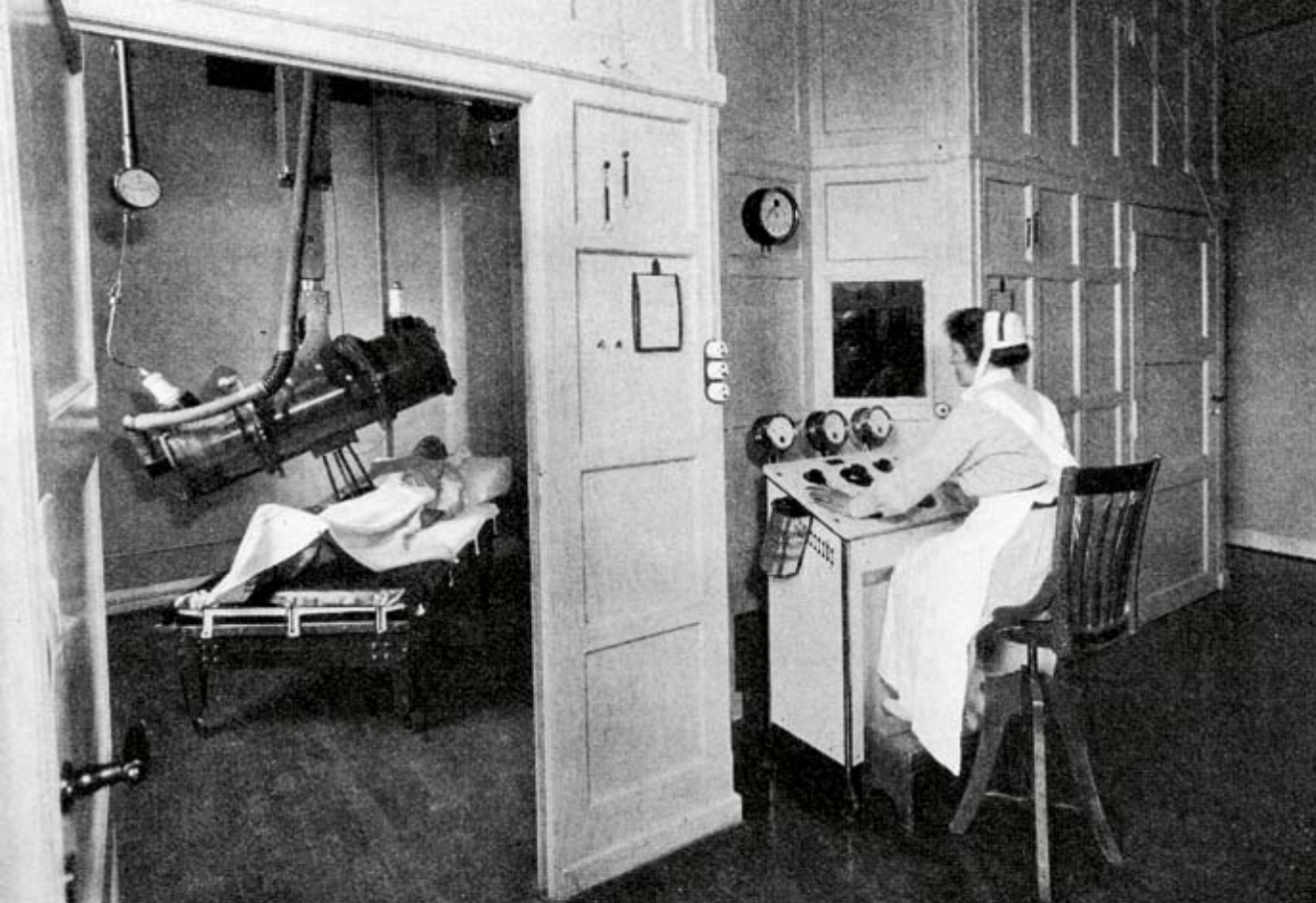
Röntgentekniken blev en snabb succé. Den 9 februari 1896 tar doktor Thor Stenbeck i Stockholm den första svenska röntgenbilden. Då har det bara gått ett par månader sedan Wilhelm Conrad Röntgen upptäckt och publicerat sina rön. Och redan samma år tas röntgenbilder i Uppsala, Lund och Göteborg.

Två år senare finns det röntgenutrustning på sjukhuset i Malmö och 1909 anställs med. lic. Lars Edling för att svara för diagnos och terapi på röntgenavdelningarna i Malmö och Lund. Han färdas varje dag mellan sjukhusen, då och då med en bit radiumpreparat i fickan.

1933 inrättas en särskild överläkartjänst i röntgendiagnostik i Lund.

– Konventionell röntgenstrålning användes fram till 50-talet, men gav höga stråldoser i huden vilket kunde ge brännskador, berättar Dick Killander, professor emeritus i onkologi vid Universitetssjukhuset i Lund och Lunds universitet.

I mitten av 50-talet introducerades kobolt 60 och cesium 137 i radioterapi. Strålningen från dessa isotoper hade mycket högre energi och därmed kunde man ge högre stråldoser till tumören samtidigt som huden skonades. Tio år senare installerades elektronacceleratorer av beatron-typ



Ett behandlingsrum i det nyrenoverade Röntgeninstitutet på södra lasarettområdet i Lund 1929.

vid sjukhusen i Lund och Malmö. Dessa gav såväl röntgen- som elektronstrålning med 30–40 gånger högre energi. Ytterligare tio år senare kom linjäracceleratorn som fortfarande är radioterapins viktigaste redskap.

– Med effektivare strålning kunde sjukvården rädda viktiga organfunktioner. En sångare behövde inte mista sina stämband och en person som drabbades av ändtarmcancer kunde slippa stomi, en påse på magen, säger Killander.

– Hälften av all strålbehandling ges i palliativt, lindrande syfte, oftast mot metastaser – tillstånd där primärtumören spridit sig till andra delar av kroppen och gett besvär. Och strålbehandling av smärtande skelettmetastaser går oftast mycket bra, säger Torgil Möller, onkolog och adjungerad professor i cancertepidemiologi vid Universitetssjukhuset i Lund.

Nu kommer ny teknik: en nationell anläggning för strålbehandling med protoner ska inrättas vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Denna typ av strålning ger effekt på önskat djup, mitt i tumören.

PER LÄNGBY



Gustav VI Adolf besöker cancerkliniken i Lund 1952 och klinikchefen Bertil Ebenius passar på att visa upp den nya koboltapparat som konstruerats av laborator Kurt Lidén i Lund.



Vid lasarettets 200-årsjubileum 1968 rekonstruerades detta behandlingsrum på Kulturhuset i Lund. I taket syns isolatorerna till högspänningsledningen till röntgenröret. Britsen har röntgenrör av typen jonrör i hållare. Till höger i bilden står en högspänningsenhet med reglage.

Svårt att få deltagare till kliniska prövningar

Det är krångligt att tolka de patientinformationer som ska läsas innan man som cancerpatient accepterar att delta i en klinisk studie av en ny behandling. Det är ett skäl till att så få ställer upp.

Etikkommittéerna och Läkemedelsverket ställer berättigat höga krav på forskare som erbjuder patienter att delta i olika studier. Men dokumenten som patienterna ska ta del av blir allt längre och mer komplicerade, späckade med medicinskt latin.

Ett alternativ är att tala med patienter på patienters vis.

– Vi bad fem kvinnor med bröstcancer som inte kände varandra att under ett gruppsamtal granska skriftlig patientinformation som använts vid studier på bröstcancerläkemedel. Sedan fick de svara på frågorna ”Vad och varför förstår jag inte?” och ”Hur skulle det stå för att jag skulle förstå?”, berättar forskningssjuksköterskan Christina Carlsson på avdelningen för onkologi vid Universitetssjukhuset i Lund. Det är hon som utför



Patientföreningar har sedan gammalt ett nära samarbete med sin specialitet. Nu knyter forskningssjuksköterskan Christina Carlsson upp liknande band med forskning. FOTO: ROGER LUNDHOLM

Kliniska prövningar

När nya behandlingar eller läkemedel ska prövas ut sker det oftast i form av en klinisk prövning. Ibland prövas nya läkemedel och ibland jämförs behandlingar som uppfattas vara likvärdiga. För patienten innebär ett deltagande i en prövning ofta fler blodprover och undersökningar, men också att han eller hon följs extra noggrant.

För att sjukvården ska utvecklas är det viktigt att behandlingar utvärderas och jämförs.

– Det är därför viktigt att så många patienter som möjligt deltar i kliniska prövningar, säger Mef Nilbert, läkare på onkologiska kliniken vid Universitetssjukhuset i Lund.

studien i samarbete med läkaren Pia Dellson.

Arbetet gav bland annat svar på som vad som är viktigt för den enskilde patienten att veta och förstå, både när det gäller behandlingstillfällen och risk för biverkningar.

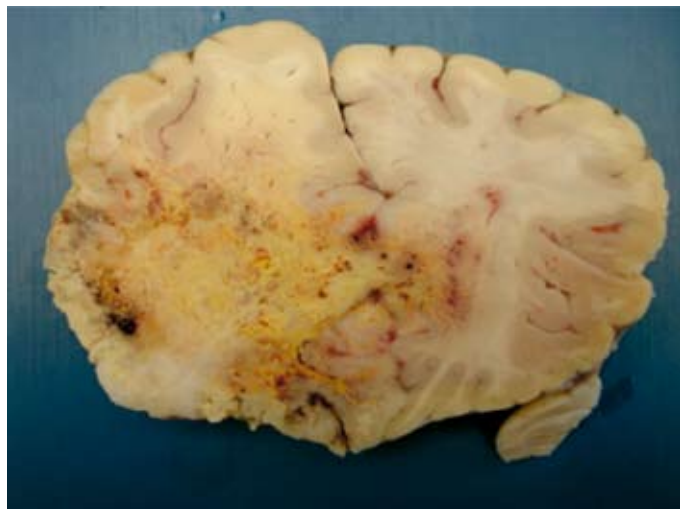
Kvinnorna hade rekryterats ur ett samverkansprojekt med patientföreningar*.

– Och nu såg vi att en sådan samverkan också kan ske inom forskningen, säger Christina Carlsson.

Nu flyttades fokus från forskning på patienter till forskning i samarbete med patienter där svaren också kan gagna framtida cancerpatienter. Den perspektivförskjutningen är nödvändig inom flera områden, påpekar Christina Carlsson.

PER LÄNGBY

*Onkologiska kliniken samverkansprojekt Brukarinflytande & Patientperspektiv finns på www.bipp.projekt.med.lu.se.



Hjärntumören glioblastom, som växer över från vänster till höger hjärnhalva. Det gulfärgade är vävnad som dödats av tumören.

Stimulerat immunförsvar biter på hjärntumör ett tag

Gliom – tumörer som har sitt ursprung i hjärnans gliaceller, en sorts stödjevävnad – är den vanligaste typen av hjärntumör. Det finns många olika sorters gliom, men den vanligaste formen, s.k. glioblastom, är tyvärr också den farligaste. Medellivslängden för dessa patienter är i genomsnitt bara ett år efter det att diagnosen blivit fastställd.

– Detta genomsnitt täcker dock ganska stora skillnader mellan olika individer. Medan en patient dör bara tre månader efter att tumören blivit upptäckt så kan en annan leva i tre år med sin diagnos, säger Elisabet Englund, docent i patologi.

Hon och doktoranden Annette Persson studerar biopsier, vävnadsprover, från patienter med gliom. Lunds universitetssjukhus tar emot hjärntumör-patienter från hela södra Sverige, så patologerna får in ett par nya prover varje vecka.

Antalet fall av glioblastom är ca 25 per miljon invånare och år i västvärlden. Dessa patienter behandlas, likt andra cancerpatienter, med kirurgi, strålning och/eller cellgifter. Men framgången är begränsad. Tumörcellerna växer inte i en sammanhållen klump som är lätt att operera bort,

utan sprider sig i hjärnan likt långa trådar, omöjliga att skilja ut från hjärnvävnaden. Tumörens celler har också en ovanligt stark förmåga att skydda sig mot både strålning, cellgifter och kroppens eget immunförsvar.

Neurokirurgiska kliniken i Lund undersöker nu om det går att stimulera immunförsvaret som ett sätt att bekämpa glioblastomen.

– De tumörprover vi studerat visar att gliomcellerna verkligen påverkas, åtminstone ett tag. Men hittills har tumören till slut fått övertaget, säger Annette Persson.

De två patologerna har nu hundratals prover som de studerar in i minsta detalj. Man tittar på genetiska data, olika egenskaper hos cellerna, inväxten av blodkärl m.m. för att försöka hitta mönster som skiljer de mest aggressiva tumörerna från de minst aggressiva. Sådana mönster kan ge en ledtråd till vad det är som gör just glioblastomen så motståndskraftiga mot all behandling – och därmed också ledtrådar till nya och bättre behandlingsmetoder.

– Vi har så mycket data att vi tror oss om att kunna göra många intressanta fynd, säger Elisabet Englund hoppfullt.

INGELA BJÖRCK



**LUNDS
UNIVERSITET**
Medicinska fakulteten

Medicinska fakulteten,
Lunds universitet
Box 117,
221 00 Lund
Telefon (vx): 046-222 00 00
www.med.lu.se

Cecilia Sjöholm
Informationschef
Medicinska fakulteten
Lunds universitet
cecilia.sjoholm@med.lu.se

Universitetssjukhuset i Lund

Universitetssjukhuset i Lund
221 85 Lund
Telefon (vx): 046-17 10 00
www.lund.skane.se

Per Längby
Mediestrateg
Universitetssjukhuset i Lund
per.langby@skane.se

Universitetssjukhuset MAS

Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö
Telefon (vx): 040-33 10 00
www.umas.se

Hans-Göran Boklund
Informationschef
Universitetssjukhuset MAS
hans-goran.boklund@skane.se

FOTO: STARKITE



Biomedicinskt centrum, BMC, i Lund.

Stöd medicinsk forskning vid Lunds universitet

Medicinsk forskning bidrar till längre och friskare liv för fler människor över hela världen. Den medicinska forskningen vid Lunds universitet är ledande inom flera områden. Genom nära samspel mellan grundforskning och patientnära forskning vid universitetssjukhusen i Lund och Malmö skapas förutsättningar för medicinska framsteg.

Sexton års betydande investeringar i infrastruktur för medicinsk forskning, utbildning och utveckling når sin kulmen 2006 genom färdigställandet av de två toppmoderna forskningscentrumen Clinical Research Centre (CRC) i Malmö, och Biomedicinskt centrum (BMC) i Lund. Grunden är lagd – Lunds universitet och Region Skåne antar dagens och morgondagens utmaningar för att bryta ny mark och skapa ett bättre liv för människan.

På BMC, som ligger i direkt anslutning till Universitetssjukhuset i Lund, bedrivs framstående forskning inom diabetes, stamcells forskning och neurologiska sjukdomar för att nämna några områden. Vid Universitetssjukhuset MAS i Malmö och CRC bedrivs forskning om våra stora folksjukdomar bl.a. cancer, kärlsjukdomar, diabetes och förebyggande hälsovård. Tillsammans gör de Medicinska fakulteten vid Lunds universitet till den modernaste i norra Europa.

Vill du stödja medicinsk forskning vid Lunds universitet? Läs mer om hur du kan bidra på www.medkunskap.nu

