

Kemoterapi-”genbrug” i myelomatose med hjælp af epigenetisk behandling

Kort om budskabet

Dette projekt handler om kræftceller af en bestemt blodkræft (myelomatose), som er blevet resistente over for en bestemt type af kemobehandling – noget som også meget ofte sker hos patienterne med myelomatose. Vi har opdaget, at det er muligt at ”omprogrammere” disse celler til at blive følsomme til den samme kemobehandling ved at interagere med deres epigenetik.

Myelomatose: hvad er det...?

Myelomatose, eller på ”almindeligt” dansk knoglemarvskræft, er en form for blodkræft. Med ca. 400 nye tilfælde af myelomatose hvert år, er myelomatose den næsthyppigste blodcancer i Danmark. Sygdommen befinder sig primært i knoglemarven, hvor de ondartede celler, som er kroppens antistofdannende celler (plasmaceller), vokser uden kontrol. Derfor er en af myelomatoses kendetegn symptomer fra knogler, som kan variere fra smerter til uprovokerede knoglebrud med massiv knogleinvolvering.

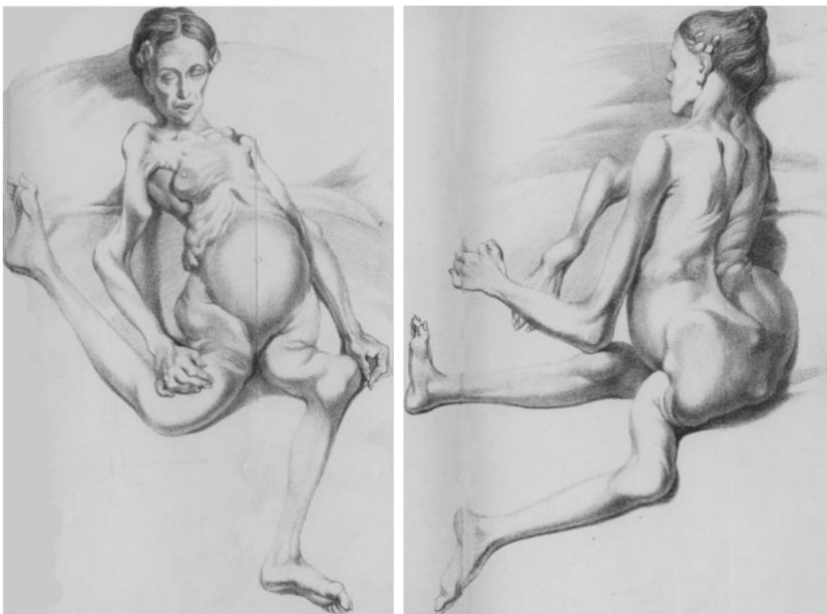


Fig. 1. Sarah Newbury var den første beskrevne patient med myelomatose tilbage i 1844. Figuren fra denne publikation viser hvor forskrækkelig knogleinvolvering fra myelomatose kan være.

Inden for de sidste 20 år har behandlingen af myelomatose forandret sig drastisk, idet der er kommet nye behandlingsmuligheder. Stoffer som immunmodulerende stoffer (også kendt som IMiDs: thalidomid, lenalidomid og pomalidomid) eller proteasomhæmmere (bortezomib,

carfilzomib og ixazomib) har forbedret både patienternes overlevelse og livskvalitet. Ikke desto mindre, er sygdommen stadig betragtet som uhelbredelig, og på trods af (til tider lange) behandlingsfrie perioder, vil alle patienter eventuelt udvikle resistens til disse stoffer og få tilbagefald. Efter flere af disse tilbagefald, hvor man typisk skifter behandlingsregime, vil der oftest ikke være flere behandlingsmuligheder. Derfor er der brug for en bedre biologisk forståelse for hvordan myelomatoseceller udvikler resistens til kemoterapi for enten at forsinke eller eventuelt reversere processen.

Epigenetik: mere end bare ”koden”

Epigenetik er et ord, der beskriver processer, der påvirker ekspressionen af vores gener, men som ikke findes inde i arvematerialet (som for eksempel mutationer, translokationer eller andre genetiske processer). Da det humane genom, det vil sige hele vores arvemateriale, blev afkodet i år 2000, havde mange videnskabsmænd troet at mennesket havde erobret alle sygdomme, inkluderet kræft. Denne påstand er indtil i dag ikke blevet bekræftet, og en af årsagerne er, at koden selv, vores DNA, ikke er i stand til at fungere selvstændigt, men har brug for ikke kun at blive læst, men også blive læst korrekt.

Alle vores celler har præcis den samme sekvens af DNA i sig, men alligevel ser anderledes ud og fungerer på forskellige måder, fordi de simpelthen bruger deres DNA forskelligt. Og dette opnås ved brug af epigenetik. For bedre at kunne forstå hvor vigtig epigenetik er, kan man forestille sig Homers Odyssé, som blev skrevet for mange år siden, og som er blevet filmatiseret flere gange. Selvom alle film er baseret på præcis det samme manuskript, ser de aldeles forskellige ud, fordi manuskriptet er læst og tolket på forskellige måder. Den samme proces foregår i vores krop, når en nervecelle skal vælge hvordan den vil bruge koden for at fungere som en nervecelle og ikke for eksempel som en levercelle. Og epigenetik er nøglen til denne forskellige fortolkning af den genetiske kode.

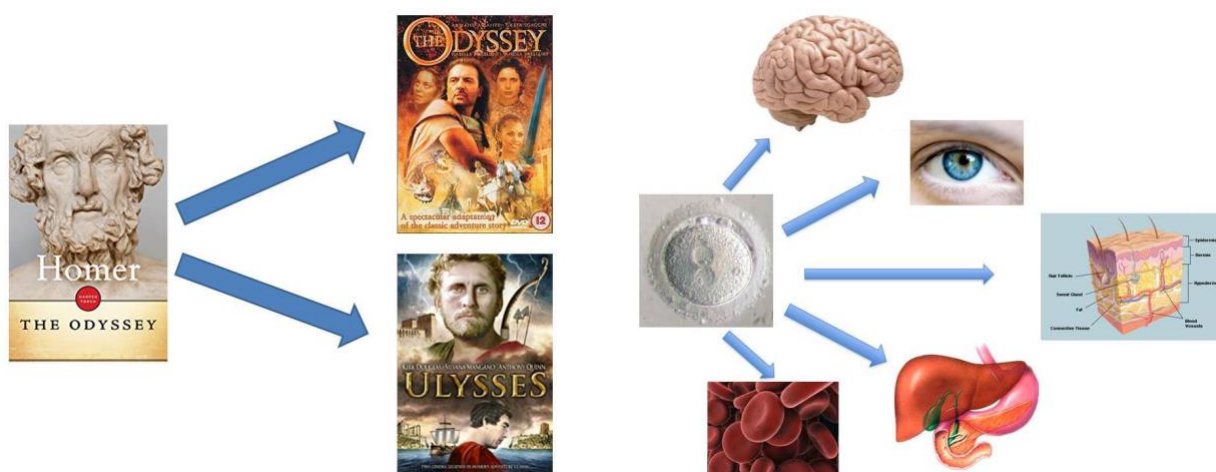


Fig. 2. I tilfælde af Homers Odyssé har det samme manuskript produceret flere forskellige film og teaterstykker. I vores krop kan den samme kode (DNA) producere en række forskellige celler gennem epigenetisk regulering af genekspression.

Epigenetiske forandringer kan således få ”koden” til at blive læst på en bestemt måde ved at ”åbne” eller ”lukke” for gener i forskellige celler. Kræftceller bruger også epigenetik til deres fordel, for eksempel for at aktivere gener, der får dem til at dele sig hurtigere, eller deaktivere gener, der kunne bremse deres udvikling. Det kunne derfor ikke være overraskende, hvis de også brugte epigenetik til at udvikle resistens over for bestemte, toksiske for dem, kemostoffer.

Hvad der er endnu mere interessant er, at vi er i stand til at påvirke og behandle epigenetik meget nemmere end genetik. Der findes enzymer, som enten sætter eller fjerner epigenetiske marks, og disse enzymer kan hæmmes med bestemte stoffer (epidrugs). For eksempel, stoffet 5-Azacytidine hæmmer enzymerne DNA-metyltransferaser, som er ansvarlige for at sætte en bestemt epigenetisk modificering, der hedder DNA-metylering. Derfor vil behandling med 5-Azacytidine resultere i mindre DNA-metylering i cellerne, og 5-Azacytidine bruges faktisk allerede til behandling af myelodysplastisk syndrom, en anden blodsygdom, som er kendetegnet af øget DNA-metylering.

Er kemo-resistensen reversibel i myelomatose...?

I løbet af min PhD undersøgte jeg blandt andet hvordan myelomatoseceller udvikler resistens over for en bestemt form for kemoterapi (IMiDs). Jeg var interesseret i at se om resistensen blandt andet skyldtes epigenetik, fordi som tidligere nævnt har vi mulighed for specifikt at behandle epigenetiske modifikationer med forskellige epidrugs, hvilket ville betyde, at resistensen til IMiDs potentielt kunne reverseres.

Myelomatosepatienter, der bliver behandlet med IMiDs, får typisk kontinuerlig behandling med dem, indtil de udvikler resistens og få tilbagefald. For at imitere denne model i laboratoriet, brugte vi kommercielt tilgængelige myelomatose-cellelinjer, som vi dyrkede kontinuerligt med små doser af IMiDs i 4-6 måneder, indtil de mistede deres følsomhed til stofferne. Derefter sammenlignede vi de oprindelige, IMiD-følsomme celler med de IMiD-resistente celler, og opdagede, at når cellerne udviklede resistens over for IMiDs, fik de en abnorm og afvigende epigenetisk profil.

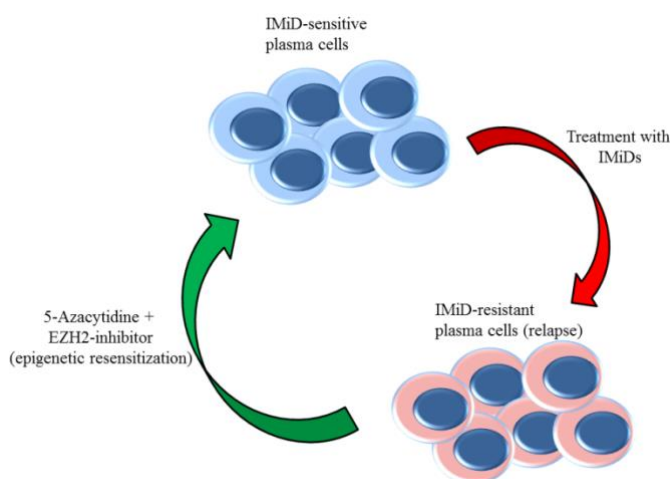


Fig. 3. Behandling af myelomatose med IMiDs vil i de fleste tilfælde føre til udvikling af resistens og tilbagefald af sygdommen. Cellerne kan dog potentielt genvinde deres følsomhed til IMiDs efter epigenetisk forbehandling og kan derefter genbehandles med IMiDs.

Det næste skridt var, at undersøge hvorvidt disse epigenetiske forandringer hos de IMiD-resistente celler kunne reverseres efter behandling med epidrugs. For at teste det blev cellerne eksponeret i en kombination af to epigenetiske stoffer (5-Azacytidine, en hæmmer af DNA-metyltransferaser og EPZ-6438, en hæmmer af EZH2, som er en histon-metyltransferase) i to dage, hvorefter de igen blev behandlet med en IMiD eller ingenting (som kontrol). Overraskende nok så kunne vi se at cellerne igen blev følsomme til IMiDs efter den korte epigenetiske forbehandling, som faktisk ikke var toksisk for dem. Derudover fandt jeg ud af, at denne forbehandling ikke kun var i stand til at få cellerne til at genvinde deres følsomhed til IMiDs, men også at reversere de epigenetiske forandringer, som vi havde set, da cellerne var blevet resistente over for IMiDs.

Perspektiver: kemoterapi ”genbrug”

Myelomatose er som sagt en uhelbredelig sygdom, med et typisk patientforløb kendetegnet af gentagne tilbagefald, hvorefter patienterne typisk modtager en ny behandling. Hvis det viser sig, at den samme behandling, som patienten er blevet resistent over for, kan ”genbruges”, ville det betyde en stor ændring i standardbehandlingen af MM, og samtidig en stor overlevelsesgevinst for patienterne.

I øjeblikket er vi i gang med at undersøge hvorvidt disse resultater kan genproduceres i levende organismer. Vi vil generere mus, der bærer de samme myelomatoseceller, som vi har lavet de tidligere beskrevne eksperimenter på, og vi vil behandle de IMiD-resistente mus med den epigenetiske stofkombination, som ”omprogrammerede” cellerne til at genvinde deres IMiD-følsomhed.

Hvis vores eksperimenter i mus bekræfter vores tidligere fund, vil vi eventuelt, og i samarbejde med vores fase I enhed på Rigshospitalet, indføre et fase I klinisk forsøg for myelomatosepatienter, der er resistente over for enten lenalidomid eller pomalidomid, i håb på at patienterne vil kunne genbehandles med disse stoffer med god effekt. Desuden burde potentialet for denne epigenetiske resensitivering undersøges nærmere for både flere kemostoffer inden for behandlingen af myelomatose (eksempelvis proteasomhæmmere, som bortezomib eller carfilzomib) og eventuelt andre kræftsygdomme.