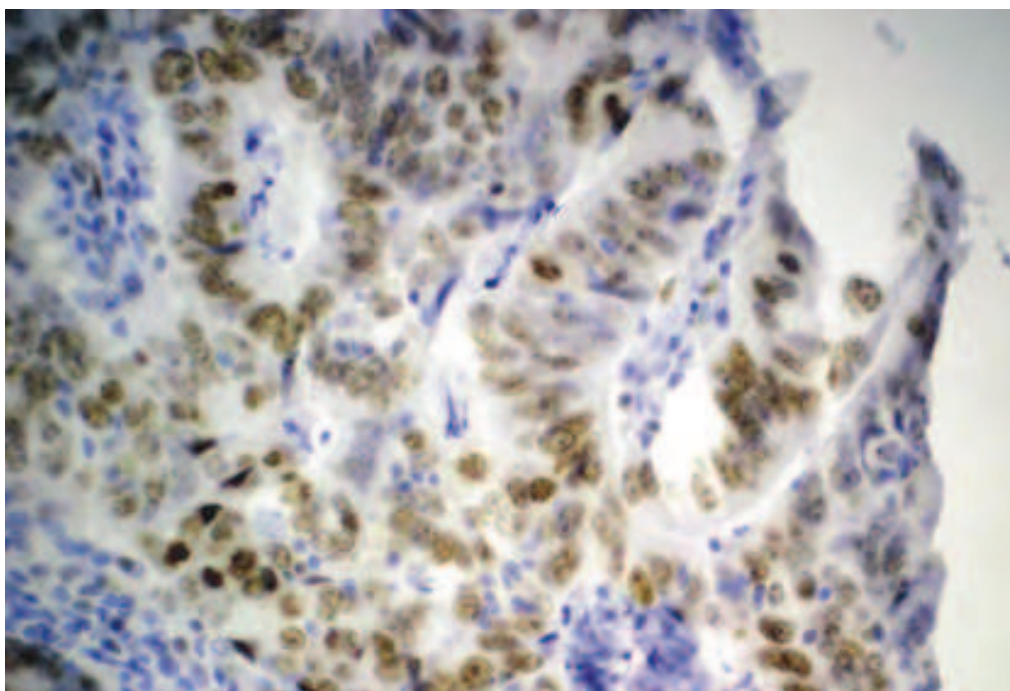

2

KRÆFT, STAMCELLER OG EPIGENETIK

Af
KRISTIAN HELIN
PROFESSOR, PH.D., DIREKTØR,
BIOTECH RESEARCH &
INNOVATION CENTRE (BRIC),
KØBENHAVNS UNIVERSITET.
MODTAGER AF CARLSBERG-
FONDETS FORSKNINGSPRIS
I NATURVIDENSKAB, 2012

I øjeblikket er der 230.000 kræftpatienter i Danmark, og hvert år får 33.000 nye patienter stillet en kræftdiagnose. Halvdelen af disse vil dø indenfor de første 5 år efter diagnosen. Kræft har derfor stor betydning for de fleste danske familiers hverdag, og der er et meget stort behov for nye og mere effektive behandlingsmetoder. Et af de primære mål med forskningen i mit laboratorium er at forstå hvorfor kræft opstår, da det er helt centralt for at kunne udvikle nye specifikke lægemidler til kræftbehandling.



Figur 1
Tumor heterogenecitet.
Denne farvning af coloncancer (tyktarmskræft) væv viser de stromale og inflammatoriske celler med blå kerner og tumorcellerne med deres større brune kerner. Man ser en tydelig variation i intensiteten af farvningen af de brune kerner, hvilket giver et indtryk af den heterogenecitet af tumorcellerne i coloncanceren.

Genetiske mutationer driver kræftudvikling

Kræft er en genetisk sygdom, hvor raske celler udvikler sig til kræftceller på grund af 4-6 forskellige genetiske mutationer i vores gener. Kræft opstår oftest i den ældre del af befolkningen og antallet af ny-diagnosticerede kræftpatienter vil sandsynligvis stige i de kommende år, hovedsageligt som et resultat af den aldrende befolkning. Men kræft er også blevet den mest almindelige dødsårsag i aldersgruppen under 75 år og er derfor et stort samfundsmæssigt problem, hvorfor udviklingen af nye metoder til behandling af kræftpatienter bør være en toprioritet. Forskere har i de sidste 30 år identificeret et stort antal mutationer i gener, der har givet en forståelse af, hvorfor og hvordan kræft udvikler sig. Mutationerne findes ofte i gener, der har betydning for reguleringen af, hvor ofte og hvordan celler deler sig, hvordan celler reagerer i forhold til det omkringliggende væv og til hormoner, og om celler bliver elimineret i tilfælde af DNA-skader. Med andre ord, forskningen har givet os en betydelig viden om hvilke gener, der er involveret i udviklingen af kræft, og mange forskere har bidraget ved hjælp af biokemiske, molekylære og cellebiologiske teknikker til at give en forståelse af, hvordan den normale celledeling og specialisering er reguleret, og hvordan genetiske mutationer leder til kræft.

Kræftens 1000 gåder

Med den store viden vi har, om hvilke gener og mekanismer der leder til udviklingen af kræft, kunne man måske forvente, at nye effektive metoder til behandling af kræftpatienter er realiseret. Med få undtagelser er det desværre ikke tilfældet. Jo, ny målrettet behandling for få udvalgte kræfttyper er blevet introduceret, men det er desværre ikke et generelt fænomen, hvilket der kan være forskellige årsager til. For det første er kræft ikke én sygdom, men en samlebetegnelse for flere hundrede forskellige sygdomstilstande i forskellige væv og med forskellige genetiske forandringer. For det andet består kræftvævet i hver enkel patient af mange forskellige specialiserede celler, som kan have forskellige mutationer og bidrage forskelligt til udviklingen af kræft. For det tredje kender vi ofte ikke den celle, som giver anledningen til udviklingen af kræft, den såkaldte kræft-stamcelle. Kræft er derfor præget af meget stor kompleksitet, og der findes ikke én løsning på "kræftens gåde", men måske mange tusinde forskellige løsninger. På trods af denne kompleksitet er der grund til at være optimistisk. Vores viden om de mekanismer, der leder til kræft, har aldrig været større, og nye teknologier, blandt andet genomforskningen, betyder, at vi dagligt får ny indsigt i genetiske ændringer, der er tilstede i de enkelte kræftceller. Udover dette har den farmaceutiske industri aldrig

“
Kræft er ikke én sygdom, men en samlebetegnelse for flere hundrede forskellige sygdomstilstande i forskellige væv og med forskellige genetiske forandringer.
”

“
Vi kender ofte ikke den celle, som giver anledningen til udviklingen af kræft, den såkaldte kræft-stamcelle.
 ”

før haft så mange nye kemiske stoffer under kliniske afprøvninger. Fælles for disse kemiske stoffer er, at de er udviklet mod proteiner, som forskere har vist har betydning for kræftcellers overlevelse. Der er derfor et begrundet håb om, at den opnåede viden om kræft vil føre til bedre behandling af kræftpatienter i de kommende år.

Stamceller og kræft-stamceller

Menneskets krop består af mere end 200 forskellige og højt specialiserede celletyper. Disse celler er udviklet fra det tidlige fosterstadium gennem såkaldte differentieringsprocesser, hvor modercellen (dvs. stamcellen) kan dele sig og blive til både en mere specialiseret celle og til en kopi af sig selv. Fælles for de specialiserede (også kaldet differentierede) celler er, at de ofte ikke kan dele sig (f.eks. en hår- eller hudcelle), hvorimod stamcellen bevarer den funktion. Da et af kendetegnene for kræftceller er deres evne til at dele sig, er det ikke overraskende, at de som oftest minder mere om stamceller end om fuldt differentierede celler. I overensstemmelse med dette bliver kræft derfor også betragtet som en differentieringssygdom, som ofte opstår på grund af genetiske mutationer i gener, der styrer den normale differentiering. Denne indsigt, i hvordan celle-differentiering er reguleret, har stor betydning for forståelsen af, hvordan kræft opstår og kan behandles. For eksempel har såkaldt differentieringsterapi, hvor man behandler patienten med et kemisk stof, der inducerer celle-differentiering, vist sig at være en meget effektiv behandlingsform for visse kræfttyper.

Imidlertid er tumurvæv som oftest heterogent, og består af forskellige celletyper, der både repræsenterer tumorceller med forskellig grad af differentiering, og af forskellige andre celletyper (Figur 1). Transplanteringsforsøg i mus har vist, at ikke alle celler i tumurvæv kan give anledning til vækst og dannelse af nyt tumurvæv. Kræftforskere taler derfor om "tumor-initierende celler", og i de sidste 10 år er begrebet kræft-stamcelle ofte blevet benyttet. Kræft-stamcellen er ikke en almindelig stamcelle, men har nogle af de samme karakteristika som stamcellen, bl.a. evnen til at dele sig og til at differentiere til forskellige celletyper. Men det vigtigste er, at kræft-stamcellen har evnen til at gendanne en tumor, selvom alle de andre celler i tumoren er blevet fjernet eller slået ihjel. Antallet af kræftstamceller i tumurvæv varierer fra en kræfttype til en anden, og kan være så sjældent som 1 celle ud af 10.000, til at være hovedparten af cellerne i tumoren. Et af de største problemer i kræftbehandlingen er tilbagefald, dvs. patienten responderer til behandlingen, men tumoren kom-

“
Kræft-stamcellen har evnen til at gendanne en tumor, selvom alle de andre celler i tumoren er blevet fjernet eller slået ihjel.
 ”

mer igen. En af årsagerne til tilbagefald kan være, at kræft-stamcellen ikke er blevet slået ihjel ved behandlingen. Da kræft-stamceller kun er identificeret i få kræfttyper, er det ikke muligt at teste behandlingsmetodernes effektivitet imod kræft-stamcellen. Det faktum, samt indsigten i hvordan kræft udvikler sig, er grunden til, at kræftforskere i øjeblikket arbejder hårdt på at identificere kræft-stamcellerne.

Epigenetik, celleidentitet og kræft

Alle celler i hvert enkelt menneske har det samme DNA og derfor de samme gener. På trods af det består mennesket af 200 vidt forskellige celler med hver deres specifikke funktion og identitet. En celledens identitet er bestemt af de proteiner, der bliver udtrykt i cellen, som igen bestemmes af hvilke gener, der er aktive i den enkelte celle. Aflæsningen af hvert enkelt gen bliver bl.a. bestemt af vækstfaktorer og hormoner i cellernes mikromiljø, celle-celle interaktioner og tilgængeligheden af de enkelte gener for faktorer, der regulerer gen-aflæsning.

Hver enkel celle indeholder 2 meter DNA, der skal pakkes ind i en cellekerne, der kun har en diameter på 10 mikrometer. DNA'et i vores celler bliver pakket og kondenseret af særlige proteiner kaldet histoner. Denne proces er til dels reguleret af kemiske modifikationer på histonerne og på DNA'et, hvilket har stor betydning for, om generne kan blive oversat til protein og dermed udtrykt i cellen. Nogle af modifikationerne på DNA'et og histonerne kan blive opretholdt igennem celledeling, og specielt metylering af DNA, som så at sige slukker for et gen, kan i visse tilfælde være permanent i gennem hele livet, hvis et specifikt gen ikke skal benyttes. Da denne form for information om genernes regulering altså kan overføres fra en celle til en anden ved celledeling og ikke er bestemt af det genetiske materiale, er den ikke genetisk, men epigenetisk (Figur 2). De seneste års forskningsresultater, bl.a. fra mit eget laboratorium, har vist, at epigenetisk regulering har betydning for opretholdelse af celledens identitet, samt at denne type regulering ofte er fejl-reguleret i flere forskellige sygdomme, heriblandt kræft.

Forskningen i mit laboratorium

Hovedformålet med forskningen i mit laboratorium er at forstå, hvorfor kræft opstår, og håbet er, at vores forskning kan pege på nye muligheder for udvikling af kræftterapi. Vi startede denne forskning for 20 år siden med en fokusering på, hvordan celledens vækst er reguleret, og hvordan de responderer til aktivering af *onkogener* (gener i vo-

res celler der i visse tilfælde kan fremkalde kræft) og DNA-skader. Omkring årtusindes skiftet fandt vi imidlertid, at nogle proteiner, kaldet Polycomb-proteiner, er tilstede i højere mængder i kræftceller end i almindelige celler. Vi fulgte op på denne opdagelse, og har i løbet af de sidste 10 år publiceret en lang række opdagelser, der viser hvordan Polycomb proteinerne regulerer den normale cellevækst og differentiering, samt deres betydning for udviklingen af kræft. Et af Polycomb-proteinerne er muteret i flere kræftformer, og er et oplagt mål for udviklingen af ny medicin til kræftbehandling, og flere firmaer har også fornyligt publiceret de første specifikke hæmmere af dette Polycomb protein, som inden længe vil blive testet i kliniske forsøg.

Vores arbejde med Polycomb-proteinerne ledte til at epigenetik og forståelsen af hvordan stamcelle-differentiering og celleidentitet er reguleret, blev et centralt forskningsområde i mit laboratorium. Et stor bevilling fra Danmarks Grundforskningsfond betød, at vi kunne oprette Center for Epigenetik (www.epigenetics.ku.dk), og en nylig bevilling fra Novo Nordisk Fonden og Det Strategiske Forskningsråd betød, at vi kunne oprette Dansk Stamcelle Center (www.danstem.ku.dk). I 2005 ledte vores forskning til identifikationen af en ny gruppe enzymer, såkaldte histon-demetylasen, der kan revertere metyleringen af histonerne. På det tidspunkt mente de fleste forskere, at denne modifikation af histonerne var stabil og kun kunne fjernes fra DNA, hvis histonerne blev udskiftet. Vores resultater viste, at det ikke var tilfældet, hvilket ledte til et paradigmeskifte i forståelsen af, hvordan epigenetiske modifikationer kontrollerer gen-aflæsning og celledifferentiering. Udover dette fandt vi, at et af enzymerne ofte findes i forhøjede mængder i kræftceller i forhold til normale cel-

ler, og vi fremsatte en hypotese om, at man kunne bremse kræftcellers vækst ved at hæmme enzymernes funktion. Disse opdagelser, samt identifikationen af tre andre enzymgrupper med lignende aktivitet, førte til, at jeg sammen med forskere fra mit laboratorium i 2008 startede biotekfirmaet EpiTherapeutics (www.epitherapeutics.dk), der udvikler hæmmere af histon demetylasen med håbet om, at de kan bruges til kræftbehandling.

En af de mest studerede epigenetiske modifikationer er metylering af cytosin (en af de fire baser i vores DNA). Metylet cytosin kaldes den 5. base i DNA, og kan nedarves fra en celle til en anden ved celledeling. Nogle få forskningsresultater tyder også på, at DNA-metyleringen og derved det epigenetiske fingeraftryk kan nedarves fra en generation til den næste. DNA-metylering er stabil, og kan på udvalgte gener opretholdes igennem en hel menneskealder, hvilket f.eks. er tilfældet med det inaktiverede X-kromosom hos kvinder. I 2009 blev det imidlertid vist, at metylcytosin kan nedbrydes af et enzym kaldet TET1. Samtidigt med denne opdagelse blev et nært beslægtet enzym, TET2, vist at være det mest hyppige muterede gen i mange forskellige blodkræfttyper. Da DNA-metylering ofte er ændret i kræftceller, og har vist sig at have betydning for udviklingen af kræft, var resultaterne yderst interessante. Vi har karakteriseret enzymerne yderligere og har bidraget med betydelig indsigt i, hvordan DNA-metylering er reguleret i normale stamceller og foreslog i en artikel, publiceret i tidsskriftet Nature, en model for, hvorfor inaktivering af TET2 kan lede til udvikling af kræft. Da ændringer i DNA-metyleringsmønstret spiller en væsentlig rolle i mange kræftformer vil en større forståelse af årsagerne til DNA-metylering kunne få stor betydning for udvikling af ny og mere effektiv kræftmedicin.



En celles identitet er bestemt af de proteiner, der bliver udtrykt i cellen, som igen bestemmes af hvilke gener, der er aktive i den enkelte celle.



Figur 2
Epigenetisk regulering af gen-aflæsning. Vores DNA er pakket omkring histonproteiner (gult). Disse histoner bliver modificeret af forskellige enzymer (her vist som HDM, HMT, HDAC og HAT), der giver anledning til binding af andre proteiner. Disse modifikationer har stor betydning for, om genet er slukket eller bliver aflæst.

