



Christina Baun, ph.d.

Skræddersyet kræftbehandling: En strålende rejse fra mus til mennesker

Livet med uhelbredelig brystkræft er barskt

Det ved Lone, og hun mærker nervøsiteten og angsten snige sig ind dagene inden hun skal til den faste PET-scanning. Det er hver gang, som om en ny dommedag truer – er kræften stadig under kontrol, eller har behandlingen mistet sin effekt og kræften spredt sig igen? Den dårlige stemning præger hele familien i dagene op til scanningen, og tankerne kører rundt. PET-scanningen går heldigvis fint. Lone er det, man kan kalde en "erfaren patient", og det er nu seks år siden, hun først fik diagnosticeret sin brystkræft. Kræftknuden viste sig heldigvis at være den mest almindelige, hormonfølsomme type. Med operation og behandling fik de hurtigt has på sygdommen, og roen sænkede sig over familien. Men allerede efter to år var den gal igen; brystkræften var retur og havde nu spredt sig til knogler og lever.

Her var desværre ingen helbredelse i sigte, og Lone skulle pludselig omstille sig til et liv med uhelbredelig brystkræft og livslang behandling. Hverdagen er egentlig ok, men hver tredje måned skal Lone til kontrolscanning for at overvåge, om behandlingen stadig virker og holder kræften i ro. Både Lone og familien ved, hvad lægerne har fortalt: En dag vil medicinen miste sin effekt, for kræftcellerne er smarte og udvikler resistens, så de kan vokse og sprede sig på trods af behandling. Når det først sker, er der kun få muligheder tilbage, som indebærer kradsbørstig kemoterapi med mange bivirkninger. Tiden fra PET-scanning til Lone får svar, føles lang og ubærlig.

Patienter som Lone mødte jeg gennem mit arbejde ved PET-scannerne på Nuklearmedicinsk Afdeling på Odense Universitetshospital. De gjorde et dybt indtryk på mig. Lone er ikke alene, for brystkræft er den hyppigste kræftsygdom blandt kvinder og den type, som flest kvinder dør af på verdensplan. Derfor besluttede jeg, at min forskning skulle fokusere på at udvikle nye behandlingsmetoder til at omgå behandlingsresistens ved brystkræft, så kvinder som Lone kan leve med deres kræft og ikke dø af den.

Når behandlinger mister effekten

På trods af udvikling i behandlingstilbuddene til kvinder med brystkræft oplever nogle patienter desværre, at deres kræft vender tilbage eller allerede har spredt sig til andre dele af kroppen, når den opdages. Når brystkræft først spreder sig til andre organer, kan sygdommen ikke længere helbredes. Dette sygdomsstadie betegnes som uhelbredelig brystkræft, og kvinderne skal have livslang behandling for at holde kræften i ro. I Danmark dør over 1000 personer hvert år af brystkræft.

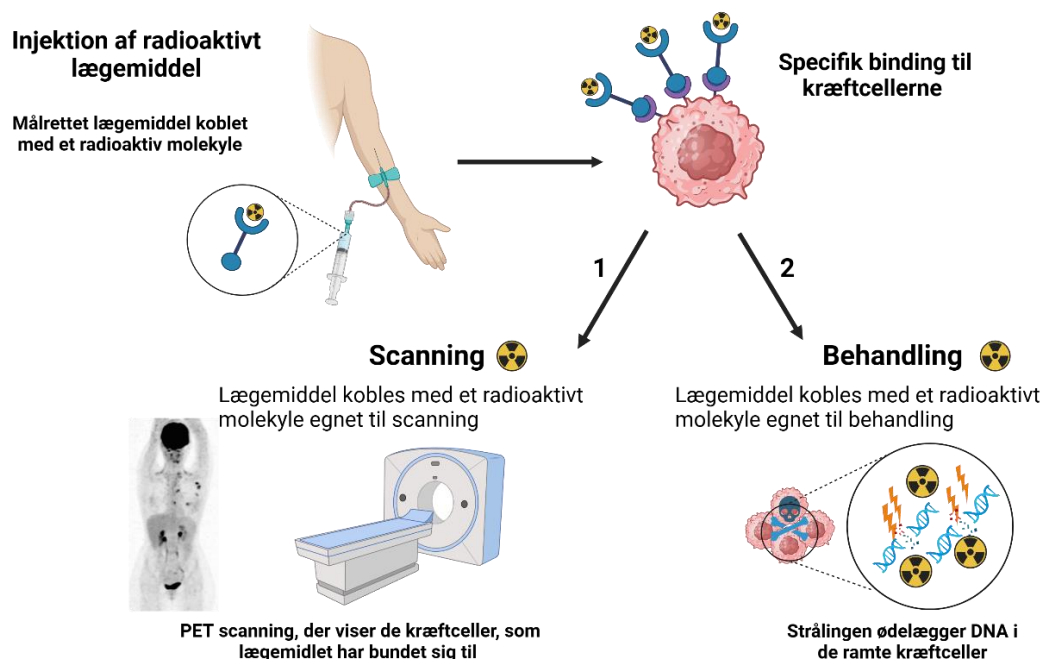
En af de største udfordringer ved behandling af kronisk brystkræft er resistensudvikling. Kræftcellerne kan tilpasse sig og blive immune over for kræftmedicinen over tid. Det betyder, at behandlingen mister sin effekt, og kræften kan sprede sig ukontrolleret.

Samtidig er brystkræft en kompleks sygdom. Ikke alle kræftceller i en svulst er ens, og de forskellige brystkræftceller spredt i kroppen kan reagere forskelligt på behandling. Dette gør det svært at finde en behandling, der kan ramme alle kræftcellerne effektivt. Vi har derfor brug for nye og mere præcise metoder, der både kan tage højde for kræftcellernes forskellighed og overkomme problemet med resistens.

Teranostik: En ny tilgang til behandling

En ny og lovende tilgang til behandling er **teranostik**. Begrebet dækker over en kombination af **terapi** og **diagnostik**. Princippet er enkelt, men effektivt: Et målrettet lægemiddel koblet med et radioaktivt molekyle sprøjtes ind i blodåren på patienten, hvorefter det opsporer og binder til en specifik overflademarkør på kræftcellerne. Det radioaktive molekyle, der er koblet på lægemidlet, kan udskiftes mellem to forskellige typer med hver deres særlige formål – én til scanning og en anden til intern stråleterapi. På den måde kan man først se, om lægemidlet binder til patients kræftceller via en scanning, og derefter vælge de patienter ud, som vil have gavn af den målrettede behandling.

Denne form for behandling bruges allerede til andre typer kræft som fx prostatakræft og kræft i skjoldbruskkirtlen, men indtil videre er der ikke udviklet en tilsvarende løsning til brystkræft.



Princippet i teranostik, hvor det samme lægemiddel kan mærkes med to forskellige radioaktive molekyler velegnet til henholdsvis scanning eller behandling.

RM26: Præcision i kampen mod brystkræft

I mit projekt har jeg arbejdet med at udvikle og teste et sådant målrettet lægemiddel, RM26, til brug ved brystkræft. RM26 er designet til at binde sig til Gastrin-Releasing Peptid Receptor (GRPR), en overflademærker, der findes i mange hormonfølsomme brystkræftceller, men kun i meget lav grad i normalt væv. Det gør RM26 til et særdeles præcist værktøj, der primært rammer brystkræftcellerne og ikke det raske væv.

Princippet er som følger: Først mærkes RM26 med et radioaktivt molekyle der udsender stråling, som kan opfanges af en scanner. Ved hjælp af en PET-scanning kan man se, hvor kræftcellerne befinder sig, og om de udtrykker GRPR på overfladen. Hvis scanningen viser, at kræftcellerne binder RM26, kan vi skifte det radioaktive molekyle på RM26 ud med en type velegnet til behandling. Når den radioaktive behandling med RM26 sprøjtes ind i patienten, vil det binde sig til kræftcellerne og udsende ødelæggende stråling i et meget lille område, som skader kræftcellens DNA, og dermed slår cellen ihjel. Denne form for behandling giver mulighed for at ramme kræftcellerne præcist, selv i de små metastaser spredt i kroppen, mens det omgivende raske væv skånes.

Teranostik gør det således muligt ikke blot at opspore kræft, men også forudsige, hvordan kræftcellerne vil reagere på den efterfølgende behandling.

Den perfekte radioaktive "pakke"

Det radioaktive lægemiddel fungerer som en pakke, der indeholder flere vigtige del-komponenter ud over RM26 og det radioaktive molekyle. Forestil dig en pakke, der skal leveres hurtigt og sikkert til en bestemt adresse. RM26 fungerer som adresselabelen, der guider pakken præcist til kræftcellen, mens det radioaktive molekyle er pakkens værdifulde indhold. De andre dele fungerer som indpakningen, der beskytter indholdet under transporten. Hver enkelt del har indflydelse på, hvor hurtigt og effektivt pakken når frem, hvor fast den hæfter sig på kræftcellen, og hvor længe den bliver siddende. For at finde den bedste version af radioaktivt RM26, der hurtigt og præcist kan opspore brystkræftceller, sammenlignede jeg forskellige versioner og udvalgte de to bedste (én til scanning og en anden til behandling) til den næste fase.

Mus: En central aktør ved udvikling af ny kræftbehandling

Hvordan finder vi så ud af, om de nye radioaktive versioner af RM26 kan finde og dræbe brystkræftceller? Jeg begyndte i cellelaboratoriet, hvor jeg viste, at RM26 effektivt kan finde og binde sig til brystkræftceller. Den valgte version af RM26 til behandling viste sig også at være meget effektiv til at dræbe kræftceller – selv i tilfælde, hvor kræftcellerne var resistente over for andre behandlinger. Det er afgørende at teste nye lægemidler i cellekulturer først, da man her kan indsamle værdifuld viden og udvælge de bedste kandidater, inden man går videre til forsøg i dyr.

Efter de lovende resultater i laboratoriet blev musene en central del af forskningen. Mus giver os en unik mulighed for at teste nye lægemidler i en levende organisme og forstå, hvordan de virker i praksis. Jeg har brugt hunmus, der er blevet implanteret med menneskelige brystkræftceller, for at undersøge, hvordan RM26 fordeler sig i kroppen og binder sig til kræftcellerne. Musene fungerer som en model for, hvordan kræft opfører sig hos mennesker.



PET-scanning af mus med brystkræft tumor (rød pil). Overskydende RM26 udskilles via urinen til blæren (blå pil)

Mine forsøg viste, at RM26 effektivt opsporer og binder sig til kræftknoten i musenes brystvæv og bliver siddende der i mange timer. Det er en vigtig egenskab, fordi jo længere RM26 er bundet til kræftcellen, desto længere tid vil cellen blive bestrålet og beskadiget. Desuden viste mine undersøgelser, at vi ved hjælp af PET-scanning kan afsløre kræftknoten hos musene – en vigtig teknik til at overvåge behandlingen.

Forsøgene i mus viste også, at overskydende RM26 hurtigt udskilles med urinen, hvilket er rigtig godt, da det mindsker bestråling af raske organer.

Musene spiller derfor en afgørende rolle i at undersøge, hvordan behandlingerne påvirker resten af kroppen. Kan der opstå bivirkninger? Hvad sker der med det raske væv? Disse spørgsmål er nødvendige at besvare for at sikre, at nye behandlinger ikke blot er effektive, men også sikre. Arbejdet med musene er endnu ikke færdigt, men vi er godt på vej, og de næste forsøg er allerede planlagt.

Fra mus til mennesker

Selvom musene spiller en vigtig rolle i forskningen, er de kun ét skridt på vejen. Når vi har opnået positive resultater i musmodeller, kan vi tage næste skridt og begynde at teste behandlingen i kliniske forsøg med mennesker. Målet er at udvikle en sikker og effektiv behandling til kvinder med brystkræft, især dem der har udtømt de eksisterende behandlingsmuligheder.

At bruge mus i forskning er en nødvendig del af processen for at forstå, hvordan nye lægemidler virker i en levende organisme. Men det er også et område, der kræver stor opmærksomhed på dyrevelfærd og etik. I mit arbejde sætter jeg en ære i at udføre forsøg med stor respekt for dyrene.

Mit projekt bygger bro mellem laboratoriet og klinikken. I dette forskningsprojekt har vi kombineret avancerede scanningsmetoder og prækliniske forsøg, som har skabt et solidt grundlag for at bringe teranostik tættere på patienterne. Selvom der stadig er lang vej igen, er potentialet stort. Med tiden håber vi, at denne behandling kan bidrage til måden, vi behandler brystkræft på, og give håb til kvinder, der i dag står uden behandlingsmuligheder.