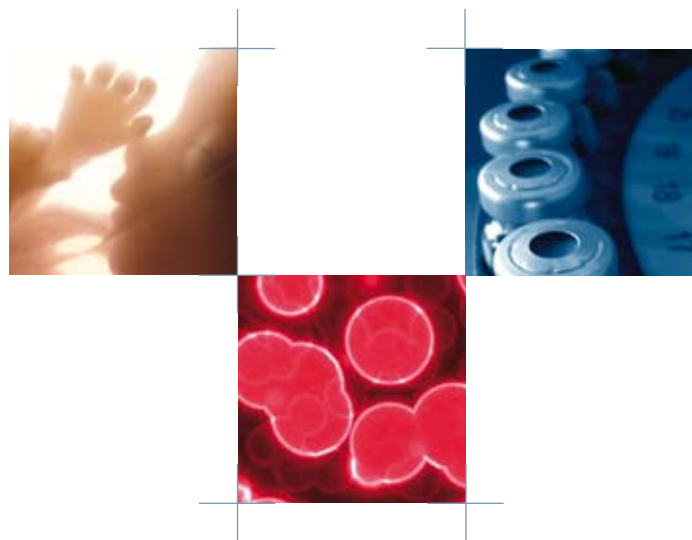




Nye brikker i puslespillet

– formidling fra prosjekter

Strategisk satsing på kreftforskning



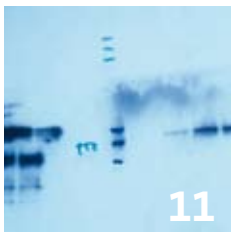


Strategisk satsing på kreftforskning (2000–2007)

Satsingen har vært finansiert av Helse- og omsorgsdepartementet og administrert av Divisjon for vitenskap i Norges forskningsråd. Den bygger på Forskningsrådets strategiplan *Økt vekt på kreftforskning 1999–2003* som ble utarbeidet som

en del av oppfølgingen av Norsk kreftplan (NOU 1997:20). Satsingen har fokusert på prosjekter med integrerte biologiske og kliniske problemstillinger, epidemiologiske prosjekter og kliniske prosjekter innenfor diagnose og behandling av kreft.

Innhold



Kreftforskning nytter!	05
Skreddersydd kreftvaksine	07
Hvordan sprer kreft seg?	09
Kroppen reparerer selv DNA-skader	11
Nye biomarkører for tidlig kreftdiagnose	13
Hormonbehandling og risiko for brystkreft	15
Kan gi ny kur mot prostatakreft	17
Vil styrke immunforsvaret mot kreft	19
Signalmolekyler viktige ved beinmargskreft	21
Hvorfor hindrer frukt og grønt kreft?	23
Kan grunnlaget for kreft legges før fødselen?	25
Hva kjennetegner aggressive kreftsvulster?	27
Unik undersøkelse om kvinner og kreft	29
Uhelbredelig kreftsyke kan få et bedre liv	31
Har kartlagt krefthemmede gen	33

Kreftforskning nytter!

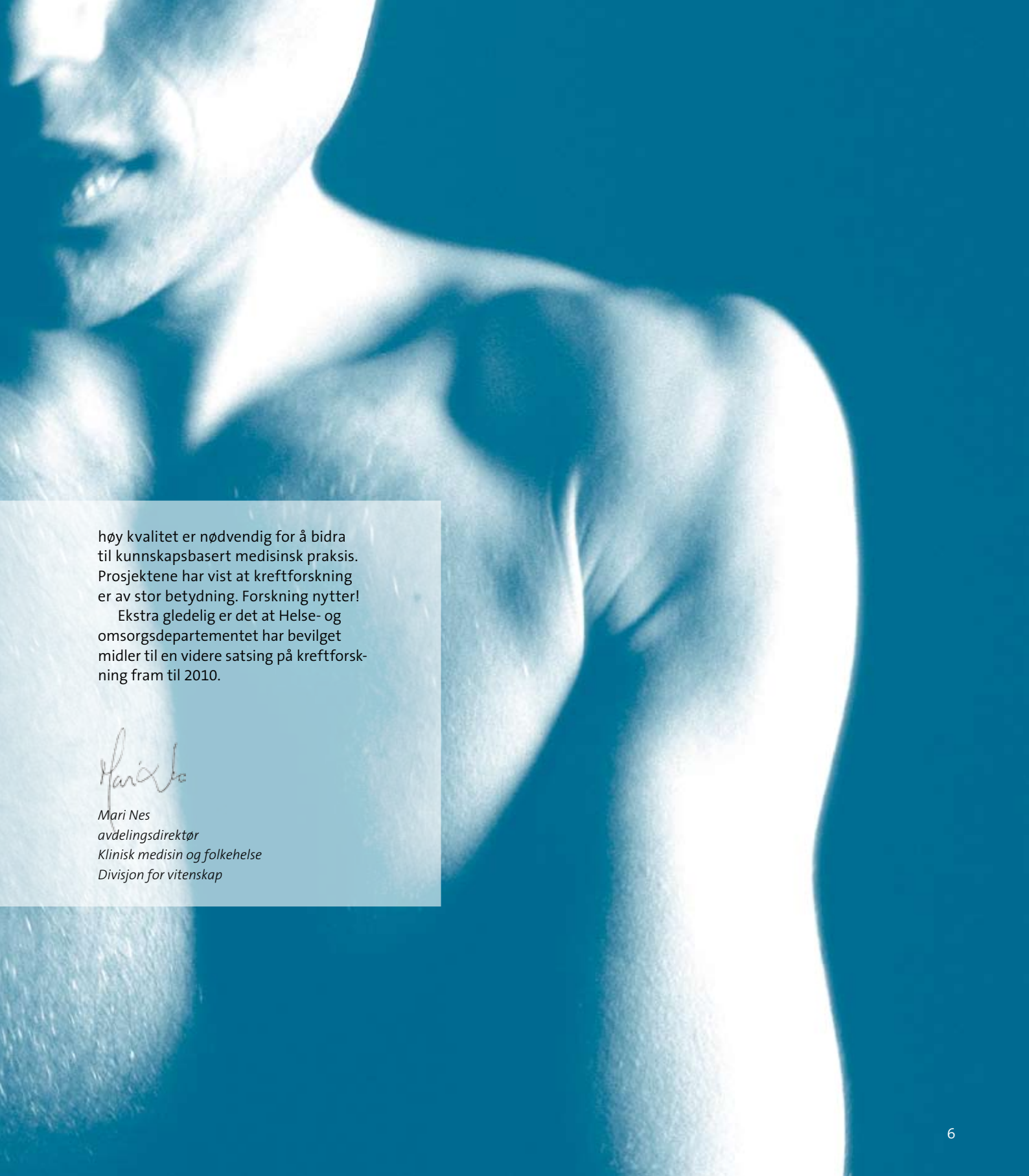
Kreft er en sykdom de fleste av oss har et forhold til. Jo lenger vi lever, jo større er risikoen for at enten vi eller en vi kjenner, blir rammet av kreft. Det er forventet at to av fem vil rammes av kreft i løpet av livet. Kreft har økt jevnt i utbredelse siden 1950-tallet, og økningen kan særlig relateres til en høyere gjennomsnittlig levealder. Men heldigvis er behandlingsmetodene og utsiktene for overlevelse betydelig bedre i løpet av de siste årene. Forholdet mellom antall mennesker som dør av kreft og antall som dør med kreft, blir stadig bedre. Forskning har bidratt til dette.

I Forskningsrådets strategiplan *Økt vekt på kreftforskning 1999–2003* ble det pekt på en rekke utfordringer som

norsk kreftforskning sto overfor. Blant de viktigste utfordringene var manglende fullfinansiering av prosjekter, manglende finansieringsmuligheter for tunge og langsiktige prosjekter, og lite samarbeid mellom grunnforskere og kliniske forskere. Basert på strategien ble det initiert en strategisk satsing innenfor kreftforskning. Det ble lyst ut midler til brobyggingsprosjekter med integrerte biologiske og kliniske problemstillinger (translasjonsforskning), til epidemiologisk kreftforskning og til klinisk kreftforskning innenfor diagnose og behandling. Forskningsrådet ønsket videre å gi forskerne større rammebetingelser for å øke forskernes fleksibilitet og gi forutsigbarhet. Gledelig er

det at flere prosjektledere i satsingen nettopp positivt nevner fleksibiliteten bevilgningen har gitt dem, en fleksibilitet som har gitt forskningsmessig frihet til å forfølge ambisiøse målsettinger og følge opp spennende resultater som igjen kan utvikles i videre studier.

Prosjektene som presenteres her, har vært ledet fra noen av de beste forskningsmiljøene i Norge. Prosjektene har hatt stor produksjon av vitenskapelige publikasjoner av høy kvalitet. Det er også utviklet flere patenter gjennom prosjektene, og gjort viktige funn som har endret den kliniske praksis. Prosjektene har vist at det er kort vei mellom basalforskningen og anvendelse av resultater, og at klinisk forskning av



høy kvalitet er nødvendig for å bidra til kunnskapsbasert medisinsk praksis. Prosjektene har vist at kreftforskning er av stor betydning. Forskning nytter!

Ekstra gledelig er det at Helse- og omsorgsdepartementet har bevilget midler til en videre satsing på kreftforskning fram til 2010.



*Mari Nes
avdelingsdirektør
Klinisk medisin og folkehelse
Divisjon for vitenskap*

Skreddersydd kreftvaksine

Vaksiner er effektive mot mange sykdommer, men det har vist seg vanskelig å lage effektive vaksiner mot kreft. Nå står forskere ved Rikshospitalet foran et gjennombrudd som kan gi en vaksine mot blant annet lymfekreft og beinmargskreft.

Både beinmargskreft (myelomatose) og lymfekreft (B-celle lymfomer) er krefttyper med dårlig prognose. Tradisjonelt behandles begge krefttyper med cellegift og eventuelt beinmargstransplantasjon. Det har imidlertid vist seg svært vanskelig å knekke alle kreftceller, noe som fører til at de fleste pasienter får tilbakefall etter en stund.

Hjelper kroppen å rydde opp

For å bedre langtidsutsiktene for – og kanskje kurere – pasienter med disse kreftformene, har professor Bjarne Bogen og hans gruppe ved Immunologisk

institutt på Rikshospitalet arbeidet med en vaksine. Vaksinen setter kroppens eget immunforsvar i stand til å nedkjempe kreftceller som har overlevd cellegift og beinmargstransplantasjon.

– Det handler med andre ord ikke om en forebyggende vaksine eller et nytt behandlingsregime, men om en strategi for å hindre tilbakefall, forklarer Bogen.

Løpske B-celler og plasmaceller

Både lymfekreft og beinmargskreft har sitt utspring i celler som er viktige for kroppens immunforsvar, henholdsvis B-celler og plasmaceller. Normalt har

et individ et bredt spekter av B-celler og plasmaceller som produserer en mengde forskjellige antistoffer som beskytter individet mot infeksjoner. Ved B-celle lymfomer er én enkelt B-celle blitt ondartet, deler seg, og vokser vilt i lymfeknuter og milt. Ved myelomatose er det en klon av ondartede plasmaceller som ekspanderer i beinmarg. Felles for B-celle lymfomer og myelomatose er at i hver pasient vil kreftcellene lage et enkelt (monoklonalt) antistoff. Dette monoklonale antistoffet blir derfor en markør for kreftsvulsten.

– Denne markøren kan brukes som et kreftspesifikt antigen: Hvis man får pasientens immunsystem til å angripe det monoklonale antistoffet, kan det tenkes at kreftsvulsten elimineres, sier Bogen.

Målsøkende molekyler

Sentralt i vaksinestrategien er bruken av *vaccibodies*. Dette er målsøkende molekyler med kreftspesifikke antigener (det monoklonale antistoffet), som ved å binde seg til antigenpresenterende celler (APC) setter i gang en kraftig immunreaksjon. *Vaccibodies* kan injiseres i pasienten,

enten som DNA eller som et protein, og skreddersys den enkelte pasient.

– Fordi kreft springer ut av kroppens egne celler, er den normale immunresponsen svak og kortvarig. For å sikre en kraftig og vedvarende immunreaksjon er det derfor viktig at *vaccibodies* inneholder en gensekvens med noe som er fremmed for pasienten, sier Bogen.

«Vaksinen setter kroppens eget immunforsvar i stand til å nedkjemp kreftceller som har overlevd cellegift og beinmargstransplantasjon.»

Stort bruksområde

Vaksinen har vært prøvd ut på mus med svært gode resultater, men det gjenstår å prøve den på mennesker. Dersom forsøkene er vellykkede, ser Bogen for seg at *vaccibodies* kan brukes som et generelt bærermolekyl for å forsterke immunresponsen mot en rekke ulike sykdommer, blant annet hiv og influensa.



Vaccination against B cell cancers: from experimental immunology to patients (2005–2007)

Prosjektleder: Bjarne Bogen

Prosjektdeltakere:

Agnete Brunsvik Fredriksen,

Marianne Frøyland,

Gro Tunheim, Pier Ruffini

Prosjektansvarlig institusjon:

Rikshospitalet, Immunologisk institutt

Hvordan sprer kreft seg?

Noe av det som gjør kreft så vanskelig å kurere, er at kreftcellene ofte sprer seg fra det organ der de har oppstått, til andre organer i kroppen. Dattersvulstene er ofte livstruende for pasienten. Forskere ved Radiumhospitalet forsøker å finne ut av mekanismene bak spredning av kreft.

Ved kreft kan ofte primærsvulster fjernes kirurgisk. Problemet er at kreften kan ha spredd seg ved mikrometastaser til andre organer som lunger, hjerne, lever eller skjelett. Kreftceller kan også gjemme seg i kroppen i lang tid, og få sykdommen til å blusse opp igjen, kanskje etter flere år. Derfor er det viktig å oppdage spredning så tidlig som mulig.

Leter etter markører

– Når vi undersøker primærtumoren hos pasienten, finner vi veldig mange forskjellige celler, spesielt om svulsten har fått anledning til å vokse en stund. Disse cellene har ulik evne til å spre seg videre i kroppen. Vi forsøker derfor å finne ut hva som karakteriserer celler som har spredningspotensial, og hva som kjennetegner dem som ikke har det, sier professor Øystein Fodstad ved Radiumhospitalet.

Forskerne bruker molekylære metoder for å isolere og karakterisere kreftcellene og finne ut om de har spesielle kjennetegn eller markører. Markørene er gjerne spesielle proteiner som uttrykkes på kreftcellenes overflate, og slik sett skiller dem fra friske celler.

Magnetiske kuler

– Når vi har identifisert en markør for en pasients kreft, kan vi analysere prøver fra blod, beinmarg eller lymfekjertler for å oppdage eventuell spredning, sier Fodstad. Metoden han bruker for å finne kreftcellene, er unik og patentert.

– Vi bruker ørsmå magnetiske kuler som er gitt den egenskapen at de kan binde seg til kreftcellenes markører. På den måten kan vi identifisere og trekke ut selv et lite antall kreftceller blant millioner av friske celler.

Metoden er viktig for å kunne sette inn riktig behandling av pasienter som har spredning. Den kan også brukes til så tidlig som mulig å avgjøre om behandling med cellegift har ønsket effekt.

«Spredning kan være svært vanskelig å oppdage. Et lite antall kreftceller kan gjemme seg blant millioner av friske celler i beinmargen.»

– Cellegift og strålebehandling er i seg selv en belastning for kroppen, og det er uheldig å overbehandle pasienter for å være på den sikre siden. Hvis vi kan selekttere pasientene bedre for behandling, sparer vi dem for unødige plager.

Biological, diagnostic and therapeutic aspects of cancer metastasis (2001–2005), Molecular and biological studies of cancer metastasis (2005–2008).

Prosjektleder: Øystein Fodstad

Prosjektdeltakere: Eivind Hovig, Hanne Høifødt, Gunhild Mælandsmo, Mikael Møller, Karianne Risberg, Vigdis Rønning, Jon Briggs, Christina Tekle

Prosjektansvarlig institusjon: Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF



Brukes i behandling

Fodstad og hans forskergruppe har også utviklet en metode der de bruker fargede, fluoriserende kuler til å karakterisere kreftceller som har spredd seg. Kulene er forsynt med et antistoff som kan binde seg til kreftcellenes overflate. Finnes det kreftceller i en prøve fra lymfekjertelen, vil de lyse opp i mikroskopet. Metoden er allerede under utprøving ved behandling av brystkreft.

– Vi kan gjøre analyser av prøver fra lymfekjertler allerede mens pasienten ligger på operasjonsbordet. Analysen kan forhåpentligvis gi kirurgen informasjon om spredning til omkringliggende lymfekjertler, og om hvor hissige kreftcellene er. Resultatet kan være med på å avgjøre hvor stort inngrepet skal være, sier Fodstad.

Sovende celler

Alt det arbeid Fodstad og hans gruppe gjør handler om å finne ut årsakene til at kreft sprer seg, hvordan selve spredningsprosessen foregår, og hva som kan gjøres for å oppdage spredning på et tidlig tidspunkt. På den måten kan metodene bidra til å forebygge tilbakefall hos pasienter som tidligere ble antatt å være kurert.

– Spredning kan være svært vanskelig å oppdage. Et lite antall kreftceller kan gjemme seg blant millioner av friske celler i beinmargen. Fordi det ikke er deres rette «miljø», behøver de ikke gjøre skade. Så føres de gjennom kroppen med blodet, til de finner et sted der de kan trives og vokse. Da oppstår det en ny svulst. Hvis vi kan oppdage disse «sovende» kreftcellene på et tidlig tidspunkt, er sjansene større for at vi kan hindre tilbakefall hos pasienten, sier Fodstad.

Kroppen reparerer selv DNA-skader

Hver eneste dag skjer det tusenvis av skader på arvestoffet DNA i hver celle i kroppen din. DNA-skader kan gi mutasjoner som kan føre til kreft eller andre sykdommer. Heldigvis har kroppen god evne til å reparere skadene selv.

– Det er anslått av 99.99 prosent av de skadene som skjer i DNA, blir reparert, sier professor Hans Krokan ved Institutt for kreftforskning og molekylær biologi på NTNU i Trondheim. Krokan er en av Norges fremste eksperter på DNA- og genreparasjoner, og forskningsmiljøet rundt ham i Trondheim markerer seg også internasjonalt.

– Vi forsøker å forstå hvordan DNA-skadene blir reparert, og hvilke konsekvenser det får om de ikke blir det. Vi vet for eksempel at kreft skyldes mutasjoner, som igjen skyldes mangelfull reparasjon av skadet DNA. En bedre forståelse av reparasjonssystemet kan forhåpentligvis bidra til både å forebygge, diagnostisere og behandle kreft, sier Krokan.

Farlig å leve

DNA-skader kan skyldes miljøpåvirkninger fra stråling, miljøgifter eller sollys, men også de naturlige og livsnødvendige livsprosessene skader DNA.

– Ved forbrenning av karbohydrater i

kroppens brenselceller – mitokondriene – dannes det oksygenforbindelser som ikke er bra for oss. De skadene som oppstår som følge av miljøpåvirkning, er veldig lik de skadene som oppstår spontant, sier Krokan.

«Vi forsøker å forstå hvordan DNA-skadene blir reparert, og hvilke konsekvenser det får om de ikke blir det.»

Skader på DNA gir ofte en midlertidig stans i celleveksten. Dette skyldes delvis at skaden blokkerer nydannelse av DNA før celledeling. Men enda viktigere er det at cellen har «bremseproteiner» som stopper celledelingen når DNA er skadet. Dette gir «reparatørene» tid til å reparere skaden før neste celledeling.

– Blir skadene ikke reparert, går celledelingen etter hvert videre, og det oppstår mutasjoner som kan resultere i

sykdommer som utviklingsforstyrrelser, arvelig sykdom, kreft og for tidlig aldring. De fleste mutasjoner har imidlertid liten eller ingen skadelig effekt.

Komplekse systemer

Krokan og hans kolleger har kartlagt funksjonen til ulike reparasjonsenzymer både i cellekulturer, dyremodeller og vev fra mennesker, og også hvilken betydning de har for å beskytte oss mot bestemte kreftformer. Reparasjonssystemene er svært komplekse.

– Det er om lag 220 ulike gener som koder for enzymer som driver med DNA-reparasjon. Noen skader kan repareres av et enkelt enzym, men de fleste krever samarbeid mellom flere gjennom flertrinsreparasjoner, forklarer Krokan.

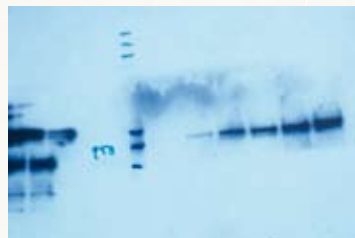
Alt er ikke tapt om første forsøk på reparasjon mislykkes. Da trer ulike backup-løsninger i kraft. Det finnes også et enzym, en spesialisert polymerase, som kan bygge bro over skadet DNA som ikke har latt seg reparere.

Nyttig grunnforskning

Krokans forskning er i utgangspunktet grunnforskning, men i dag blir avstanden mellom laboratoriet og klinikken stadig kortere. Kunnskapen kan raskt få anvendelse innenfor klinisk forskning, og etter hvert også behandling.

– Forskning på reparasjonssystemene er viktig for å forstå mekanismene bak kreftutvikling. Kunnskapen kan både bidra til bedre diagnostisering og mer målrettet og effektiv behandling, sier Krokan.

Forskergruppen ved NTNU har allerede, i samarbeid med franske forskere, identifisert genvarianter som øker risikoen for bestemte typer lungekreft, mens samarbeidspartnere i Oslo har gjort lignende undersøkelser på en form for leverkreft. Forskerne har også funnet at enkelte reparasjonszymer kan forsterke effekten av cellegift, og dermed gjøre behandlingen mer effektiv og mindre belastende for pasienten.



Genome maintenance mechanisms and their role in preventing cancer development

Prosjektleder: Hans Einar Krokan
Prosjektdeltakere: Marit Otterlei og Geir Slupphaug og stipendiater
Prosjektansvarlig institusjon: Institutt for kreftforskning og molekylær medisin, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU). En samarbeidende gruppe ved Rikshospitalet ble ledet av forskningssjef Magnar Bjørås

Nye biomarkører for tidlig kreftdiagnose

Det finnes ingen enkel «nøkkel» til kreftgåten. Det finnes likevel noen genetiske hovednøkler som er involvert når kreft oppstår, og flere spesialnøkler knyttet til ulike typer kreftsykdom. Ny kunnskap om disse nøklene vil gi mer presis diagnostikk og bedre behandling.

Developmental biology of solid tumors may pave the way for advanced medicine (2004–2008)

Prosjektleder: Ragnhild A. Lothe

Prosjektdeltakere: Rolf I. Skotheim, Guro E. Lind, Matthias Kolberg, Stine Aske Danielsen, Trude Ågesen, Helge R. Brekke

Prosjektansvarlig institusjon: Avdeling for kreftforebygging, Institutt for kreftforskning, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF



– I økende grad får biologi og teknologi betydning for kliniske valg. Vi arbeider tverrfaglig for å erverve ny kunnskap med kliniske behov som utgangspunkt, sier professor Ragnhild A. Lothe ved Radiumhospitalet. Hun og forskergruppen hennes ved avdeling for kreftforebygging har hovedinteresse i den vanlige sykdommen tykktarmskreft, men studerer også andre krefttyper som testikkelkreft og en sjelden type nervecellekreft.

Kan oppdage kreft tidlig

Hvert år får mer enn 3400 nordmenn diagnosen tykktarmskreft. Nesten halvparten er døde fem år etter diagnosen. Det ville være en stor fordel om sykdommen kunne oppdages tidligere. Og fordi tykktarmskreft er en sykdom som utvikler seg gjennom flere stadier over en periode på 10–40 år, er muligheten for tidlig diagnose absolutt til stede.

– Det eksisterer allerede tester for tidlig diagnostikk av tykktarmskreft. Problemet er at de ikke gir sikre nok svar, sier Lothe. Hun og forskergruppen har gjennom de siste års forskning funnet nye markører i arvestoffet som med stor sikkerhet kan avsløre kreft i de aller tidligste stadiene, og til og med i forstadiene.

– Nå arbeider vi videre for å vise at vi kan etterspore slike markører også i avføringsprøver fra pasienter med svulst i tarmen, sier Lothe, som mener de nye

markørene kan brukes til en nær 100 prosent sikker test basert på en enkel avføringsprøve.

– Markørene er patentert. Først etter videre arbeid kan funnene overføres til rutinetester som kan tilbys pasienter.

«Fordi tykktarmskreft er en sykdom som utvikler seg gjennom flere stadier over en periode på 10–40 år, er muligheten for tidlig diagnose absolutt til stede.»

Kreftstamceller

Testikkelkreft er den vanligste kreftformen hos unge menn. Prognosene er i dag svært gode. De aller fleste blir helt friske. Ragnhild Lothes interesse for denne kreftformen er motivert ut fra et ønske om å forstå de mer grunnleggende biologiske mekanismene generelt ved kreftutvikling.

– Testikkelkreft er en svært spesiell krefttype fordi den har sitt utspring i celler som skulle blitt til kjønnsceller, som inneholder hele det menneskelige genkartet. Kimen til sykdommen legges allerede tidlig i fosterlivet, mens ondartet svulst utvikler seg først etter puberteten og som oftest i 30-årsalderen, forklarer Lothe.

– Det vi er spesielt interessert i, er en type testikkelkreft, *embryonale carcinomer*, som er en ondartet karikatur av normale embryonale stamceller. Det vi er i gang med, er å sammenligne genprofiler fra disse kreftstamcellene med friske stamceller (fra England). Hypotesen er at forskjellen i genprofil kan hjelpe oss til å finne stamcellemarkører som viser seg å ha generell betydning for kreftutvikling. Da har vi om ikke nøkkelen til kreft, så i hvert fall noen hovednøkler som kan forklare hvorfor andre former for kreft oppstår og utvikler seg.

Sjelden nervekreft

Lothe og hennes forskergruppe studerer også en sjelden krefttype som oppstår i nervevev, og som forekommer oftest hos pasienter med den arvelige sykdommen *nevrofibromatose*. Det finnes i dag ikke standardisert behandlingstilbud til pasientgruppen ut over kirurgi, og kun 30–40 prosent av disse pasientene lever etter fem år.

– Gjennom et europeisk samarbeid har vi i løpet av 20 år samlet materiale og opplysninger om et hundretall slike pasienter. Ny teknologi gjør at vi kan se på alle gener og deres uttrykk i svulstene, og vi har gjort svært interessante funn i relasjon til forskjell i overlevelses-tid blant pasientene, sier Lothe.

Hormonbehandling og risiko for brystkreft

Kvinner som har mye kjertelvev i brystene – høy mammografisk tetthet – har tre til seks ganger så høy risiko for å utvikle brystkreft som kvinner med mindre kjertelvev. Hormonbehandling ved menopause kan gi økning i tettheten hos noen, men ikke alle. Kan denne kunnskapen brukes til å forutsi risiko for brystkreft?

Kunnskapen om hva det er som forårsaker brystkreft, og hvordan det kan forebygges, er mangelfull. Selv om behandlingen er blitt bedre de siste 20 årene, er det anslått at om lag 1/3 av dem som blir rammet, også dør av sykdommen. Metoder for å forebygge eller oppdage brystkreft tidlig kan derfor spare mange liv.

Mange faktorer

I dag brukes mammografiundersøkelser for å oppdage brystkreft så tidlig som mulig. Metoden har imidlertid sine svakheter. Bare 85 til 90 prosent av svulstene oppdages ved mammografi, og hos yngre kvinner er det i det hele tatt svært vanskelig å oppdage svulster ved mammografi. Mammografier gir imidlertid mulighet til å bedømme brystvevets tetthet, såkalt *mammografisk tetthet*.

– Det vi vet, er at kvinner med høy mammografisk tetthet har økt risiko for å utvikle brystkreft, og at dette er en faktor

som påvirkes både av arv, alder, hormonbruk og fedme, sier professor Giske Ursin.

Den mammografiske tetthet er ikke konstant hos den enkelte kvinne, men påvirkes av barnefødsler og overgangsalder. Den kan også reduseres ved å fjerne ovariene eller ved bruk av det hormonregulerende middelet *tamoksifen*.

– Muligens kan også kosthold eller kosttilskudd medføre reduksjon i tettheten, sier Ursin. – Det vi ikke vet, er om en reduksjon i den mammografiske tettheten også reduserer risikoen for brystkreft hos alle kvinner, eller eventuelt bare hos noen.

Farlige hormoner?

Bruk av hormoner ved menopause ser ut til å øke den mammografiske tetthet ved start av hormonbehandling, men bare hos noen kvinner. I undersøkelser med preparater brukt i USA har kun omtrent en femtedel av kvinnene en økning.

– Vi vet at hormonbruk øker risikoen for brystkreft. Det vi ikke vet, er om det kun er kvinner som har en økning i mammografisk tetthet som har økt risiko for brystkreft dersom de bruker hormoner. Vi vet heller ikke hva som styrer denne økningen i tettheten, sier Ursin, som tror en mulig forklaring kan være individuelle forskjeller både med hensyn til hormonproduksjon, og nedbryting av hormoner i kroppen.

«Vi tror dette prosjektet kan gi viktig kunnskap om hvordan risikoen ved hormonerstatning i overgangsalderen er fordelt blant kvinner.»

Analyserer mammografidata

For å finne ut mer om den genetiske sammenheng mellom kvinnelige kjønnshormoner, postmenopausal hormontilskudd, mammografisk tetthet og brystkreft, analyserer Giske Ursin data fra de norske mammografiundersøkelsene. Mammografiundersøkelsene omfatter kvinner mellom 50 og 69 år, og Ursin henter flere ulike datasett fra disse undersøkelsene.

– Kvinner som ble innkalt til mammografiundersøkelse, ble samtidig invitert


Genetic predictors of mammographic density (2004–2008)

Prosjektleder: Giske Ursin

Prosjektmedarbeidere: Marit Hilsen, Anne Stuedal, Marit Veierød, Per Skaane, Hilde Bjørndal, Solveig Hofvind, David Van Den Berg, Huiyan Ma, Hildegunn Aase

Prosjektansvarlig institusjon: Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo





til å fylle ut et skjema med spørsmål om menopause, hormonbruk, fødsler og familiehistorie. I første omgang skal vi sammenholde svarene fra spørreskjemaene med data om mammografisk tetthet og spyttprøver (DNA) fra 3000 kvinner. Det vi håper å finne er sammenhenger som kan forklare hvorfor noen av disse kvinnene har høyere risiko for å få brystkreft enn andre, sier Ursin.

Målet med analysene er å forsøke å identifisere hvilke gener som styrer den mammografiske tettheten, og hvordan disse påvirkes av varierende hormonproduksjon.

– Menopause gir redusert mammografisk tetthet, mens hormonbehandling øker den. Spørsmålet er om en reduksjon i mammografisk tetthet også reduserer risikoen for å få brystkreft.

Kunnskap for forebygging

Skulle det vise seg at høy mammografisk tetthet er et viktig «forstadium» for brystkreft som kan reverseres eller forhindres, åpner det seg nye muligheter for forebyggende behandling.

– Vi tror dette prosjektet kan gi viktig kunnskap om hvordan risikoen ved hormonerstatning i overgangsalderen er fordelt blant kvinner. Det kan også gi beslutningsgrunnlag for eventuelle forsøk med forebyggende medikamentell behandling av kvinner med høy mammografisk tetthet, sier Ursin.

Kan gi ny kur mot prostatakreft

Mannlige kjønnshormoner er viktige for den normale fysiologiske utvikling hos mannen. Dessverre er de også involvert ved utvikling av prostatakreft. Professor Fahri Saatcioglu er på sporet av de molekylærbiologiske mekanismene som fører til kreft i prostata.

Prostatakreft er den hyppigst forekommende kreftformen hos menn. Dette er en krefttype som i første rekke rammer eldre menn. Mange dør derfor med den, og ikke av den. Likevel tar prostatakreft livet av om lag 1000 norske menn hvert år, og mange tusen flere må gå gjennom behandlinger som gir sterkt redusert livskvalitet. Å få en bedre forståelse av hvorfor prostatakreft oppstår, hvordan den kan oppdages på et tidlig stadium, og hvordan den kan behandles er derfor viktige oppgaver for kreftforskningen.

Kroppen blir sin egen fiende

– Vi vet at androgener, mannlige kjønnshormoner, spiller en stor rolle ved utvikling av prostatakreft, sier Saatcioglu. – Derfor er bruken av ulike former for anti-androgene legemidler og/eller kirurgi (fjerning av testikler) en del av standardbehandlingen.

Ulempene er imidlertid mange ved denne behandlingen. Ved å undertrykke produksjonen av mannlige kjønnshormoner mister mannen ofte både sexlyst og potens. Kirurgi kan likedan medføre inkontinens og erektil dysfunksjon. Bruk av anti-androgener eller kirurgi er heller ingen mirakelkur mot kreft.

– Ofte kommer kreften tilbake etter et par år, og da i en mer aggressiv og androgenuavhengig form. I denne fasen har ikke anti-androgen behandling noen effekt. Stråling eller behandling med cellegift er ofte heller ikke særlig effektivt, sier Saatcioglu.

Molekylærbiologiske mekanismer

I jakten på kunnskap som kan gi mer effektive og mer skånsomme behandlingsformer, har Saatcioglu studert de molekylærbiologiske prosessene som gjør at friske prostataceller utvikler seg til kreftceller.

Molecular mechanisms of androgen action in prostate cancer (2002–2005), Molecular mechanisms of androgen action and prostate carcinogenesis (2004–2007).

Prosjektleder: Fahri Saatcioglu

Prosjektdeltakere: Petra Lorenzo, Lene Malerød, Øyvind Mikkelsen, Ling Wang, Mari Kaarbo, Jin Yang

Prosjektansvarlig institusjon: Institutt for molekylær biovitenskap, Universitetet i Oslo



– Det vi har gjort, er å forsøke å finne ut hvordan androgener virker i cellene, og hvilke gener som er involvert når normale celler utvikler seg til kreft. Tanken var at om vi kunne identifisere de genene som styrer celleveksten, kunne vi kanskje også finne en metode for å skru dem av?

«Det vi har gjort, er å forsøke å finne ut hvordan androgener virker i cellene, og hvilke gener som er involvert når normale celler utvikler seg til kreft.»

Diagnostisk og terapeutisk nytte

Så langt har Saatcioglu identifisert noen få ulike gener, for eksempel STAMP1 og STAMP2, som er overrepresentert i kreftceller i forhold til normale prostataceller. Det er sterke indikasjoner på at begge

disse genene er viktige for signaloverføring mellom androgenreseptorene og det indre av cellene, og at de også er med på å styre celleveksten. Kunnskapene om deres eksistens kan trolig få både diagnostisk og terapeutisk anvendelse.

– Det er viktig for sykdomsforløpet at kreften oppdages så tidlig som mulig, og ved å måle nivået av STAMP1 og STAMP2 i celleprøver er det mulig vi vil kunne påvise kreft lenge før den ville blitt oppdaget ved en allminnelig legeundersøkelse, sier Saatcioglu. – Vi tror også at det kan være mulig å finne metoder for å «skru av» disse genene, slik at celleveksten stoppes, uten å måtte stoppe den normale hormonproduksjonen.

En slik behandlingsmetode vil kunne være effektiv på prostatakreft både i den androgenavhengige og -uavhengige fasen. Metoden vil forhåpentligvis også gi færre bivirkninger og bedre framtidssikter enn dagens behandlingsmetoder.

Vil styrke immunforsvaret mot kreft

Selv om kroppens immunforsvar i første rekke er innrettet mot å bekjempe fremmede inntrengere, som bakterier og virus, reagerer det også på kreftceller. Problemet er at immunforsvaret lar seg lure til å gi opp kampen for tidlig.

Kreftceller har mange fellestrekk med friske celler, noe som gjør kreft vanskelig å oppdage, og også vanskelig å behandle. Det er også grunnen til at immunforsvaret ikke alltid oppfatter kreft som noe fremmed.

– Dersom kreften vokser langsomt, vil immunforsvaret kanskje ikke reagere i det hele tatt. Cellene ligner for mye på friske celler. Hurtigvoksende kreftceller vil derimot ofte bli oppfattet som fremmedelementer slik at de skaper en immunreaksjon. Problemet er at forsvarstiltakene ikke varer lenge nok til å ta knekken på kreften, sier professor Kjetil Taskén ved Bioteknologisenteret i Oslo.

– Vi forsøker å finne ut hvordan vi kan hjelpe immunsystemet med å gjenkjenne kreftceller, og hvordan vi kan skape en mer vedvarende immunrespons.

Uhensiktsmessig immunrespons

En viktig del av kroppens indre immunforsvar er de såkalte T-cellene, som har evnen til identifisere fremmede bakterier og virus eller celler som opptrer unormalt, som f.eks. kreftceller. T-cellene aktiverer B-celler som produserer anti-stoffer mot de fremmede elementene, og dreper celler som eliminerer kreftcellene.

– Immunsystemet er i utgangspunktet utviklet for å møte infeksjoner, og skrur seg av etter en stund. Dette er en nødvendig mekanisme for å unngå en autoimmun reaksjon, dvs. at immunforsvaret angriper kroppens friske celler etter at infeksjonen er nedkjempet. Når det er kreftceller som skal bekjempes, er likevel denne mekanismen uhensiktsmessig. Da er det viktig å opprettholde en kraftig immunrespons over lengre tid, sier Taskén.

«Vi forsøker å finne ut hvordan vi kan hjelpe immunsystemet med å gjenkjenne kreftceller.»

Regulatoriske T-celler

Mekanismen som skrur av immunresponsen, er knyttet til en undergruppe av T-cellene som kalles regulatoriske T-celler.

– Ved kreft oppstår det en kronisk betennelse i svulstens ytterkant. Dette fører til en overaktivisering av T-celler og tumorantigener. Immunforsvaret svarer på dette ved å produsere regulatoriske T-celler som hindrer immunresponsen, noe som bidrar til at kreftcellene kan vokse og spre seg, forklarer Taskén.

– Det vi ønsker er å få en bedre forståelse av hvordan de regulatoriske T-cellene virker, slik at vi eventuelt kan blokkere den hemmende virkningen de har på immunforsvaret.

Målstyrte medikamenter

For å få en bedre forståelse av disse prosessene studerer Taskén og hans kolleger ved Bioteknologisenteret den immunhemmende effekten av regulatoriske T-celler hos pasienter med tykktarmskreft og eggstokkreft. Studiene gjøres i samarbeid med henholdsvis Ullevål sykehus og Rikshospitalet-Radiumhospitalet.

– Målet med ferdigstilte, pågående og planlagte studier er å finne ut hvilke immunterapeutiske strategier vi eventuelt kan bruke mot disse cellene, og hvilke signaler som går mellom immunceller og kreftceller. Så langt har vi kartlagt immunhemmende mekanismer som regulatoriske T-celler benytter. Vi har vist at disse er operative i tykktarmskreft, at vi kan blokkere immunhemningen og bedre immuniteten hos pasientene. Forhåpentligvis ville funnene etter hvert lede oss til nye, bedre og mer målrettede behandlingsmetoder, sier Taskén.

Før de kommer så langt, må det imidlertid gjennomføres flere studier,

både prospektive studier av utvikling av immunsuppresjon hos kreftpasienter og kliniske intervensjonstudier. De første resultatene fra de prospektive studiene som nå starter, vil være klare om to–tre år. Resultatene av påfølgende intervensjonsstudier vil tidligst være klare om fem–seks år.



Novel therapeutic strategies for stimulation of anti-neoplastic immune activity

Prosjektleder: Kjetil Taskén

Prosjektmedarbeidere:

Einar Martin Aandahl, Knut Martin Torgersen, Sheraz Yaqub, Milada Mahic, Maria Kalland, Ingeborg Berge, Trond Methi

Prosjektansvarlig institusjon:

Bioteknologisenteret i Oslo

Signalmolekyler viktige ved beinmargskreft

Myelomatose er en kreftsykdom i beinmargen som gir seg utslag i ukontrollert vekst av plasmaceller. En bedre forståelse av hva som fremmer og hemmer celleveksten, kan gi bedre behandlingsmetoder.



Integration of clinical and basic research to improve treatment of multiple myeloma (2001–2005)

Prosjektleder: Anders Waage

Prosjektdeltakere: Anders Sundan, Magne Børset, Therese Standal, Torstein Baade Rø, Anne Tove Brenne, Unn Merete Fagerli, Randi Utne Holt, Therese Standal, Berit Størdal, Hanne Hella, Lill Anny Grøseth

Prosjektansvarlig institusjon: Det medisinske fakultet, Norges tekniske naturvitenskapelige universitet (NTNU)



Myelomatose, eller beinmargskreft, er en sykdom som i hovedsak rammer personer over 60 år. I Norge får om lag 300 personer denne sykdommen hvert år. Sykdomsforløpet er svært forskjellig fra pasient til pasient, men sykdommen er uhelbredelig og fører i mange tilfeller til død i løpet av noen få år.

Ukjent årsak

– Myelomatose er en sykdom som ofte gir pasienten store smerter og et langtrukket sykeleie. Det har blant annet sammenheng med at kreftcellene spiser opp beinvevet og gjør det gjennomhullet og porøst, sier professor Anders Waage ved NTNU. – Å finne midler som kan gi en mer effektiv behandling er derfor svært viktig for denne pasientgruppen.

Årsaken til at myelomatose oppstår er ikke kjent. Det finnes ikke tegn på at bestemte miljøfaktorer eller forhold omkring kost eller levemåte disponerer for myelomatose. Det er antatt at sykdommen verken er arvelig eller smittsom.

Omstridt behandling

I 1999 ble det oppdaget at enkelte pasienter med myelomatose hadde effekt av medikamentet Thalidomid. Thalidomid ble lansert for mer enn 40 år siden som et sovemiddel og kvalmestillende middel, men det ble trukket fra markedet etter at mer enn 10 000 barn ble født med misdannelser fordi mødrene hadde brukt middelet.

– Thalidomid er et beryktet legemiddel, men dersom det kan hjelpe pasienter som ikke har noe annet behandlingstilbud, synes jeg det er uproblematisk, sier Waage.

Etter de første lovende funn er det gjennomført flere studier, blant annet en nordisk studie der sykehus i Norge, Sverige og Danmark har vært med. Pasientene som har deltatt i studien, var alle over 65 år og tidligere ubehandlet for sykdommen.

– Resultatene er ikke entydige, og middelet virker ikke på alle pasienter. Jeg er imidlertid overbevist om at Thalidomid har en effekt på enkelte pasienter med blodkreft. Utfordringen er å identifisere de individer som kan ha nytte av middelet, sier Waage.

Studerer signalmolekyler

I tillegg til å undersøke effekten av Thalidomid har Waage og hans gruppe også studert ulike signalmolekylers betydning ved kreftutvikling. Signalmolekyler, eller cytokiner, finnes naturlig i kroppen, og det er kjent at de har effekt på kreftceller.

– En rekke signalmolekyler er aktive ved myelomatose, og vi ønsker å forstå hvilken betydning de har for kreftutviklingen – og hvordan vi kan påvirke dem, sier Waage. Ett slikt signalmolekyl, Hepatocyte Growth Factor (HGF), styrer cellevekst.

– Dette er et cytokin som er aktivt ved normal cellevekst, men det bidrar også til

ukontrollert cellevekst og kreftspredning dersom det ikke blir «skrudd av» i tide. Spørsmålet er om vi kan lære oss hvordan vi kan hemme det, og på den måten stoppe kreftutviklingen.

«En rekke signalmolekyler er aktive ved myelomatose, og vi ønsker å forstå hvilken betydning de har for kreftutviklingen.»

Et annet signalmolekyl, Bone morphogenetic protein (BMP), kan drepe kreftceller i beinvevet, samtidig som det påvirker veksten av beinceller og styrker beinutviklingen. – Denne kombinasjonen av virkninger er ideell for å motvirke beinmargskreft, og det er derfor interessant å finne ut om sykdommen kan kureres ved å øke BMP-effektene, sier Waage.

Forskningen på signalmolekyler kan forhåpentligvis gi en bedre forståelse av hvordan myelomatose oppstår og utvikler seg, og etter hvert også mer effektive behandlingsmetoder.

– Vi tror blant annet at signalmolekylene og deres reseptorer i cellene kan være angrepspunkter for ulike medikamenter, og har allerede under utprøving noen som hemmer signalstoffet Hepatocyte Growth Factor, sier Waage.

Hvorfor hindrer frukt og grønt kreft?

Det er godt dokumentert at det å spise mye frukt og grønnsaker reduserer faren for en rekke kreftsykdommer. Men hva er det i frukt og grønnsaker som er så bra for helsen? Og er alle frukter og grønnsaker like sunne?

– Vi vet at dårlig kosthold, mangel på mosjon og røyking er betydelige risikofaktorer for kreft, sier professor Rune Blomhoff. – Det er anslått at mer enn halvparten av krefttilfellene kunne vært unngått om vi fikk folk til å endre livsstilen.

Oksidativt stress

Kreftutvikling skyldes skader i DNA som fører til unormal celledeling. Skader på DNA er en del av den normale aldringsprosessen, men de kan også oppstå som en følge av oksidativt stress.

– Kroppen utsettes hele tiden for såkalte frie radikaler og reaktive oksygen- eller nitrogenforbindelser. Mange av disse forbindelsene dannes som en følge av normale forbrenningsprosesser i kroppen, men de kan også komme fra røyking, miljøgifter, alkohol og stråling. Hvis disse molekylene ikke uskadeliggjøres, oppstår en oksidativ stresstilstand som kan gi opphav til mange livsstilssykdommer, sier Blomhoff.

Best med mange

Kroppen produserer selv en rekke antioksidanter som beskytter oss mot oksidativt stress. Mye av den maten vi spiser, spesielt frukt og grønnsaker, er også rik på antioksidanter.

– Den hypotesen vi har arbeidet ut fra, er at antioksidanter fra frukt og grønnsaker er bioaktive i menneskekroppen, og at de dermed styrker antioksidantforsvaret. Våre resultater tyder på at det er nødvendig med mange forskjellige typer antioksidanter for å få et bra forsvar, forklarer Blomhoff.

«Det finnes gode indikasjoner på at tomater og tomatprodukter reduserer DNA-skader i hvite blodceller og i prostataceller.»

Kliniske studier

For å undersøke hypotesene har Blomhoff og hans forskergruppe i første omgang kartlagt innholdet av antioksidanter i en rekke ulike matvarer, frukter og grønnsaker. Dernest har antioksidantenes bioaktive egenskaper blitt testet i cellekulturer og på mus.

– Konklusjonen er at antioksidanter i frukt og grønnsaker reduserer oksidativt stress i cellekulturer og dyr. Det vi holder på med nå, er kliniske studier for å se hvordan ulike antioksidantrike

matvarer kan virke på mennesker, sier Blomhoff.

I en av disse studiene har en gruppe røykende menn mellom 45 og 75 år fått utlevert antioksidantrike matvarer hver uke over en åtteukers periode.

– Vi kan måle oksidativt stress i blodprøver, og kan dermed undersøke om et antioksidantrikt kosthold reduserer det oksidative stresset i eksperimentgruppen sammenlignet med en kontrollgruppe.

Tomater mot prostatakreft

Blomhoff har også samarbeidet med andre forskere for å undersøke effekten av en tomatrik diett på pasienter med prostatakreft.

– Tomater inneholder flere kraftige antioksidanter – blant annet lykopen – som tas effektivt opp i kroppen og akkumuleres, blant annet i prostatakjertelen. Det finnes gode indikasjoner på at tomater og tomatprodukter reduserer DNA-skader i hvite blodceller og i prostataceller, sier Rune Blomhoff. Han vil ikke påstå at tomater kan kurere en som allerede har prostatakreft, men det er godt dokumentert at tomater kan ha en viktig forebyggende effekt. Derfor er oppfordringen til alle menn: Ta en tomat – og helst flere!



**Nutrients, gene regulation
and cancer (2001–2004),
Retinoids, antioxidants and
cancer (2004–2007)**

Prosjektleder: Rune Blomhoff

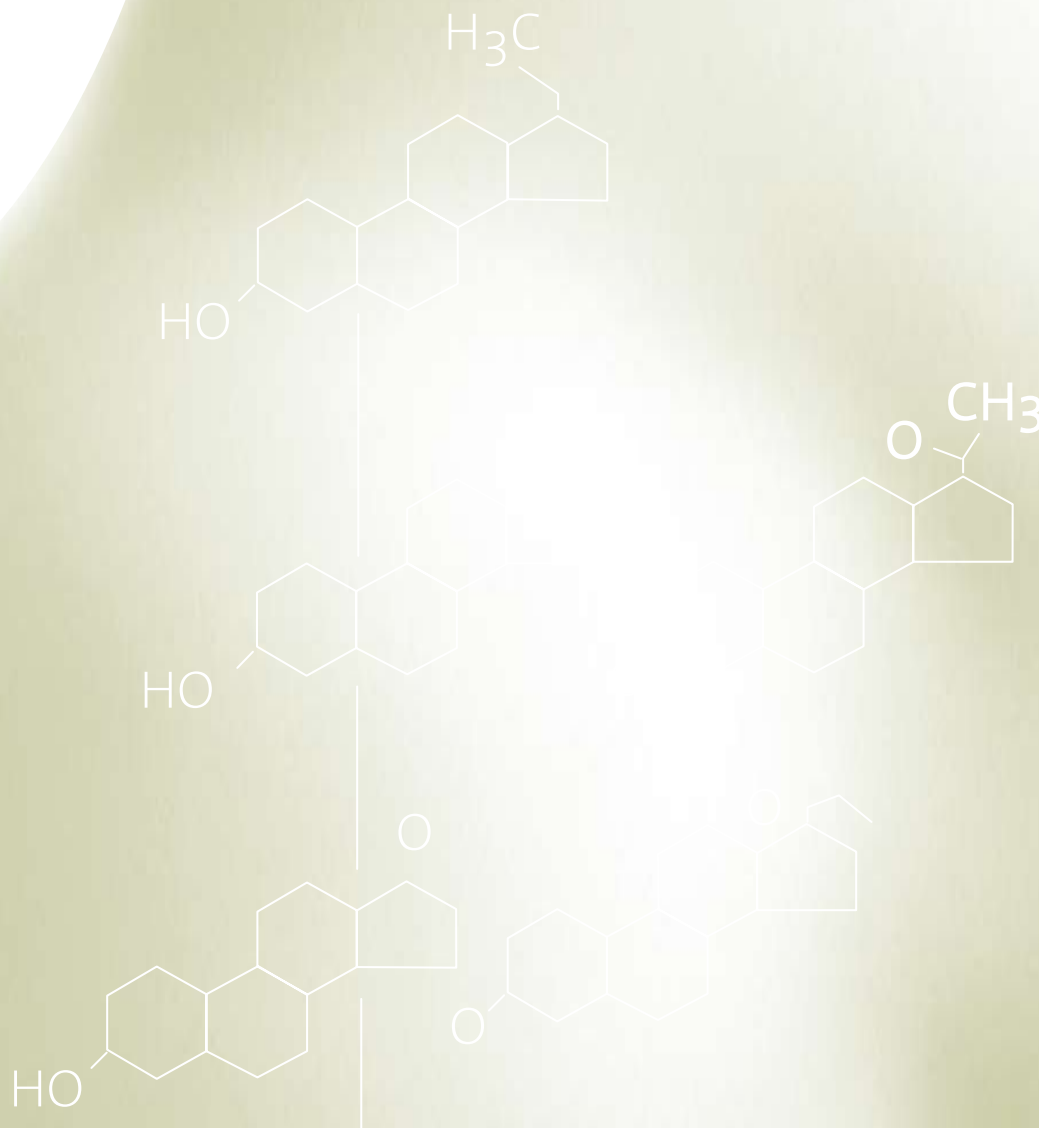
Prosjektdeltakere: Mari Myhrstad,
Thomas Gundersen, Jan Øivind
Moskaug, Siv Kjølsvrud Bøhn,
Harald Carlsen, Gulshan Ara Islam,
Anette Karlsen, David Tehrani

Prosjektansvarlig institusjon:

Institutt for medisinske basalfag,
Universitetet i Oslo

Kan grunnlaget for kreft legges før fødselen?

Fosterets utvikling i livmoren er i stor grad styrt av hormoner som påvirker vekst og kjønnsutvikling. Kjønnshormoner og veksthormoner er også viktige ved utviklingen av visse typer kreft – spesielt brystkreft og prostatakreft. Foregår det noe i livmoren som kan gi opphav til kreft?



Perinatal and adolescent risk factors for breast cancer (2001–2005), Early life factors and adult cancer risk (2004–2008)

Prosjektleder: Lars J. Vatten

Prosjektdeltakere: Pål Romundstad, Tom Ivar Lund Nilsen,
Dimitrios Trichopoulos

Prosjektansvarlig institusjon: Det medisinske fakultet,
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU)



– Svangerskapet er en enorm hormonell påvirkning. Mens kjønnshormoner normalt produseres i hypofysen, overtar morkaken i stor grad hormonproduksjonen hos kvinner under graviditeten. Morkaken styrer vekst og kjønnsutvikling hos fosteret, og vi tror det også påvirker moren, sier professor Lars J. Vatten ved Institutt for samfunnsmedisin ved NTNU. Spørsmålet han forsøker å finne svar på, er om det er noen sammenheng mellom den voldsomme hormonpåvirkningen i svangerskapet og senere kreftutvikling både hos mor og barn.

– Vi vet at brystkreft er en hormonell sykdom, og at risikoen påvirkes av hormonelle faktorer som antall barnefødsler, tidspunkt for overgangsalder og bruk av hormoner i overgangsalderen. Likedan har prostatakrefte hos menn en sammenheng med det mannlige kjønnshormonet testosteron, sier Vatten.

Unike data

Det som har gjort det mulig for Vatten å forfølge sine hypoteser, er tilgangen til et, i internasjonal sammenheng, unikt datamateriale fra den gamle fødekliviken i Trondheim, E.C. Dahls stiftelse. Fødeklivikken hadde journaler for alle

som var født i Trondheim mellom 1920 og 1966, totalt 60 000 mennesker.

– Disse dataene fikk vi så tillatelse til å koble til opplysninger om forekomst av blant annet brystkreft. Det vi ønsket å finne ut, var om faktorer som påvirker fosterets vekst og utvikling, også kan være medvirkende til senere kreftutvikling. Og resultatene viser at det er en slik statistisk sammenheng. Personer med høyest fødselsvekt og/eller fødselslengde fikk hyppigere kreft som voksne. Dette gjelder spesielt de krefttypene som er kjønnsspesifikke og har sammenheng med hormonelle endringer: brystkreft hos kvinner og prostatakrefte hos menn.

Svangerskapsforgiftning minsker kreftrisiko

Vatten har også koblet data fra fødselsregister og kreftregister for fødsler etter 1967. Blant disse er det om lag 10 000 kvinner som har fått brystkreft. Dataene viser interessante sammenhenger mellom svangerskapsforgiftning og senere kreftutvikling.

– Kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning, har 20 prosent lavere risiko for å utvikle brystkreft enn kvinner som ikke har hatt svangerskapsforgiftning. Vi tror årsaken er at kvinner

som får svangerskapsforgiftning, blant annet har et høyere nivå av mannlige kjønnshormoner, og at dette gir beskyttelse mot brystkreft.

«Kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning, har 20 prosent lavere risiko for å utvikle brystkreft enn kvinner som ikke har hatt svangerskapsforgiftning.»

I en tredje studie basert på data om 30 000 kvinner, har Vatten sammenlignet blodprøver fra 150 kvinner som har fått brystkreft med et kontrollutvalg som ikke har fått kreft. Blodprøvene er tatt mens de var gravide.

– Det vi er ute etter, er å se om blodprøvene fra disse kvinnene inneholder ulike nivåer av vekstfremmende molekyler eller molekyler som gir utvikling av blodårer (angiogenese). Vi tror at nivået av disse molekyler har betydning for utvikling av svangerskapsforgiftning, og at de også kan forklare sammenhengen mellom svangerskapsforgiftning og redusert risiko for brystkreft.

Hva kjennetegner aggressive kreftsvulster?

Kunnskapen om hvordan og hvorfor kreft sprer seg til andre organer, er mangelfull. Det er antatt at dannelsen av nye blodkar i og rundt svulsten er en nøkkelfaktor. Men hvordan og hvorfor skjer dette? Og er det mulig å stanse slik kardannelse?

– Når en tumor vokser, dannes det støttevev og nye blodkar i omkringliggende vev. Dette gir svulsten næring, og øker også risiko for spredning til andre organer, sier professor Lars A. Akslen ved Gades institutt, Universitetet i Bergen og Haukeland universitetssykehus. Hans forskergruppe har de siste årene jobbet med å finne markører som kan si noe om hvor aggressiv en kreftsvulst er. Noen av disse markørene er knyttet til dannelsen av nye blodkar, såkalt *angiogenese*. Forskergruppen har jobbet både med analyse av vevsprøver fra pasienter og med eksperimentelle studier av hvordan nye blodkar dannes.

Leter i vevsarkivet

Når en pasient blir diagnostisert med kreft, blir det rutinemessig tatt vevsprøver av svulsten. Disse vevsprøvene, som er samlet inn over flere tiår, danner et viktig arkiv for kreftforskere. Akslen

og hans kolleger har studert prøver fra vevsarkivet ved Haukeland universitetssykehus og sammenholdt dem med pasientenes sykehistorie. De har i første rekke konsentrert seg om pasienter som har fått diagnostisert ondartet føflekkreft, prostatakreft og livmorkreft.

«Målet med disse forsøkene er å forstå cellenes biologi, og identifisere gener og protein-markører som stimulerer til dannelse av blodkar.»

– Pasientjournalene forteller hvordan kreftsykdommen har utviklet seg hos de aktuelle pasientene. I vevsprøvene leter vi etter kjennetegn (markører) ved svulstene som kanskje kan forklare

hvorfor det har gått godt eller dårlig med pasientene, forklarer Akslen.

Avvikende blodkar

Arbeidet har gitt resultater. Akslen og hans kolleger har identifisert flere karakteristiske trekk ved aggressive kreftsvulster.

– En slik parameter er tettheten av blodkar i svulsten. Jo tettere det er med blodkar, desto mer aggressiv er det sannsynlig at svulsten er, sier Akslen.

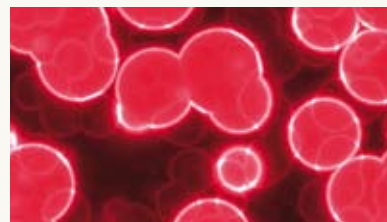
– Vi har også sett på forekomsten av nydannede blodkar i vevsprøvene, og her er funnene enda mer tydelige. Svulstens evne til å danne nye blodkar har mye å si for hvordan den vil utvikle og spre seg. Et tredje kjennetegn ved aggressive svulster er at det danner seg nøster av blodkar i vevet. Vi har også funnet at forekomst av umodne blodkar i og omkring svulsten er et tidlig tegn på spredning. Vi mener at våre resultater

Critical regulatory networks for tumor-vascular interactions and activated angiogenesis in urogenital cancers (2004–2007)

Prosjektleder: Lars A. Akslen

Prosjektdeltakere: Karl-H. Kalland, Helga B. Salvesen, Oddbjørn Straume, Ingunn Stefansson, Geir Bredholt, Monica Mannelqvist, samarbeidspartnere ved Harvard Medical School, Boston, USA (Prof. Judah Folkman og hans forskningsgruppe)

Prosjektansvarlig institusjon: Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen



kan få betydning for utvikling av mer «skreddersydd» behandling for den enkelte pasient.

Diagnostisk verktøy

I tillegg til studier av vevsprøver holder Akslen og hans kolleger også på med laboratorieforsøk med dyrking av celler som danner blodkar. Målet med disse forsøkene er å forstå cellenes biologi, og identifisere gener og proteinmarkører som stimulerer til dannelse av blodkar.

– Denne kunnskapen kan gjøre det enklere å bedømme kreftsvulster og avgjøre hvor aggressive de er. Markørene vil også kunne være angrepspunkter for medikamentell behandling, sier Akslen.

– Vet vi hvordan cellene kommuniserer, kan vi kanskje blokkere bestemte signaler og på den måten hemme dannelsen av nye blodkar. I framtiden vil slik målrettet behandling kunne forebygge vekst og spredning av kreftsvulster.

Unik undersøkelse om kvinner og kreft

«Kvinner og kreft» er en av verdens største epidemiologiske studier av livsstil og kreftrisiko. Studien, som har pågått siden 1991, har samlet opplysninger om 172 000 kvinner mellom 30–70 år. Nå har genteknologiske metoder brakt epidemiologien over i en helt ny fase.

«Kvinner og kreft»-studien har i all hovedsak vært gjennomført som en tradisjonell epidemiologisk undersøkelse bygget opp med bruk av spørreskjema om livsstil og levevaner. Disse opplysningene er så blitt sammenholdt med data fra Kreftregisteret for å se om det er noen statistisk sammenheng mellom livsstil og kreft.

– De siste årenes utvikling innenfor genforskning har gitt oss nye og mer raffinerte metoder innenfor epidemiologisk forskning. I de siste studiene har vi derfor også tatt blodprøver av kvinnene som er med i undersøkelsen. Målet er å finne genetiske markører for kreft som kan oppdages flere år før kreftdiagnosen blir stilt, sier Eiliv Lund ved Institutt for samfunnsmedisin ved Universitetet i Tromsø.

Prøver fra 50 000 kvinner

Det var i 2002 forskerne på prosjektet «Kvinner og kreft» begynte å samle inn blodprøver, i tillegg til opplysninger om livsstil og helse, fra kvinner født mellom 1943 og 1957. Innsamlingen ble avsluttet i 2006, da var målet nådd om å få prøver fra 50 000 kvinner.

The norwegian women and cancer study – a representative population based prospective study (2001–2004), The norwegian women and cancer post genome cohort study – NOWAC (2004–2008)

Prosjektleder: Eiliv Lund

Prosjektdeltakere: Bente Augdal, Merete Albertsen, Kristin Kanstad, Asbjørg Borch, Kirsten Jensen, Jan Ole Frantzen, Merethe Kumle

Prosjektansvarlig institusjon: Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø



– Fra blodprøvene kan vi ekstrahere RNA, som forteller noe om hvilke gener som er uttrykt på et gitt tidspunkt. Det vi skal gjøre, er å sammenholde disse prøvene med blodprøver og vevsprøver fra kvinner i utvalget som senere får diagnostisert brystkreft, sier Lund. Alle kvinner som kommer til norske sykehus og får diagnostisert brystkreft, vil bli spurt om de har vært med på «Kvinner og kreft» tidligere. Prøver av blod og kreftvev vil kun bli tatt av kvinner som svarer bekreftende på dette og gir samtykke.

Kan finne tidlige markører

Hensikten med denne tilnæringsmåten er å finne ut om det er noe samsvar mellom genuttrykket i prøver fra kvinner som får diagnostisert brystkreft, og genuttrykket i blodprøvene tatt av de samme kvinnene noen år tidligere.

– Hvis vi finner en slik sammenheng, er vi kanskje på sporet av tidlige genetiske markører for brystkreft. Det betyr at det med en blodprøve kan bli mulig å avgjøre med langt større sikkerhet enn i dag hvilke kvinner det er som

står i fare for å få kreft, sier Lund. Han understreker imidlertid at analysene er kompliserte og vil kreve forskning i flere år framover.

– Det som imidlertid er sikkert, er at vi her sitter med et materiale som er helt unikt. Dette er – så vidt vi vet – den første prospektive post-genom kohort-undersøkelsen i sitt slag i verden, sier han.

Hormoner gir kreftrisiko

En rekke sammenhenger mellom livsstil og kreftrisiko hos kvinner er dokumentert for første gang i dette prosjektet. Forskerne har blant annet vist at bruk av p-piller øker risikoen for brystkreft under bruk, men beskytter mot kreft i livmor og eggstokker.

De har også dokumentert at bruk av hormoner i overgangsalderen øker risikoen for brystkreft betydelig så lenge medikamentene blir brukt. Risikoen ser ut til å være høyere i Norge enn i mange andre land, noe Lund tror kan ha sammenheng med den type medikamenter som blir brukt.

Prosjektet har i tillegg dokumentert at solbrenthet, og særlig bruk av

solarium av gammel type øker risikoen for ondartet føflekkreft. En pågående studie skal undersøke om D-vitamin beskytter mot kreft, og eventuelt gir kreftpasienter bedre overlevelse.

«Bruk av hormoner i overgangsalderen øker risikoen for brystkreft betydelig så lenge medikamentene blir brukt.»

Europeisk samarbeid

«Kvinner og kreft» har siden 1998 vært en del av av den store europeiske undersøkelsen European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Her deltar, foruten Norge, Spania, Italia, Frankrike, Hellas, Tyskland, Nederland, Storbritannia, Sverige og Danmark. Undersøkelsen omfatter til sammen 500 000 europeere, og gir et svært godt utgangspunkt for å sammenligne forskjeller i kreftrisiko og krefthyppighet mellom land.

Uhelbredelig kreftsyke kan få et bedre liv

Kreftsyke har ofte store smerter, men ikke alle pasienter får den smertelindring de har behov for. Både psykologiske, genetiske og medisinske faktorer kan ha betydning for effekten av smertebehandling.

Professor Stein Kaasa og hans kolleger ved Institutt for kreftforskning og molekylær medisin på NTNU arbeider langs flere spor for å gi uhelbredelige kreftpasienter et bedre liv.

– Mange kreftpasienter underrapporterer smerte, sier Kaasa. – De vil ikke innrømme overfor seg selv eller legen hvor vondt de egentlig har det. Resultatet er at de ikke får den behandlingen de har behov for.

En viktig psykologisk årsak til at pasientene ikke vil erkjenne smerten, er at kreftmerter forteller noe om hvor langt fremskreden sykdommen er. Underrapportering av smerte i en tidlig

fase skaper problemer senere. Smertelindringen blir best om vi kan trappe opp behandlingen gradvis, sier Kaasa.

«Hvor mye smertestillende som er nødvendig for å få stillet smertene, varierer fra person til person.»

Bedre smertemåling

Smerte er en subjektiv opplevelse, og utilstrekkelig smertelindring kan også skyldes at pasienten ikke får formidlet

til legen hvor og hvor vondt han eller hun har det. Kaasa og hans kolleger er svært opptatt av å få bedre instrumenter for å måle personers subjektive opplevelse av smerte.

– Vi prøver nå ut et dataverktøy som kan hjelpe pasientene til bedre rapportering av smerte. Ved hjelp av et interaktivt dataprogram og en pekeskjerm kan pasientene fortelle hvor på kroppen de har smerter, og gradere smerteintensiteten på en skala fra «ingen smerte» til «uutholdelig smerte». Arbeidet med denne teknologien går parallelt med et forsøk på å etablere en internasjonal standard for selvrapportert smerte.


Opioids, symptom management and palliation research group

Prosjektleder: Stein Kaasa, professor

Prosjektdeltakere: Frank Skorpen, Ola Dale, Petter Borchgrevink, Pål Klepstad, Stein Sundstrøm

Prosjektansvarlig institusjon: Institutt for kreftforskning og molekylær medisin, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU)





– Det brukes ulike metoder internasjonalt, noe som gjør det vanskelig å gjøre sammenlignende studier av smertebehandling, sier Kaasa.

Genetiske forskjeller

Morfin og andre opiater er bærebjelker i smertebehandling av pasienter med uhelbredelig kreft. Men disse midlene virker ikke likt, og like godt, på alle.

– Hvor mye smertestillende som er nødvendig for å få stillet smertene, varierer fra person til person. Morfin og andre opiater binder seg til opiatreseptorer i kroppen, og det ser ut til at noen har bedre utviklede reseptorer enn andre, sier Kaasa.

– Vi har for eksempel identifisert en genvariasjon (polymorfisme) som gjør at enkelte personer trenger to til tre ganger mer morfin enn en annen person. Det finnes også andre genetiske mekanismer som styrer omsetningen av morfin i kroppen, og med bedre kunnskap om disse vil vi kunne gi den behandling som gir best effekt og færrest bivirkninger til den enkelte pasient.

Lindrende strålebehandling

Forskerne ved NTNU har også studert effekten av lindrende strålebehandling, og gjort viktige funn som har endret den kliniske praksis.

– Tidligere var det vanlig å gi 10 eller 15 behandlinger. Vi ville undersøke om det virkelig var nødvendig. Etter å ha gjennomført to randomiserte studier konkluderte vi med at én til to behandlinger var like effektivt som smertelindring, sier Kaasa.

– Dette er svært positive resultater. Strålebehandling er belastende for pasienten, og det er kostbart. At vi ikke lenger behøver å gi så mange behandlinger til hver enkelt pasient, innebærer at vi kan gi tilbudet til langt flere.

Har kartlagt krefthemmende gen

Molekylærbiologiske forskjeller mellom friske celler og kreftceller er en viktig innfallspport til å forstå hvorfor kreft oppstår. Forskere ved Bioteknologisenteret har identifisert et gen som kan være involvert ved utvikling av brystkreft. De har også studert mekanismene som skrur dette genet av og på.

Menneskets arvemateriale består av 23 kromosomer, som hver har et stort antall gener. Flere studier har vist at kreftceller hos enkelte brystkreftpasienter mangler områder av kromosom 16, noe som har ført til en antakelse om at det i disse kromosomområdene finnes gener som hemmer kreftutvikling.

Krefthemmende gen

En forskergruppe ved Bioteknologisenteret, ledet av professor Hans Prydz, har lett etter et slikt krefthemmende gen i to områder (SRO2 og SRO3) av kromosom 16. Gjennom kartlegging av omkring 50 gener i disse områdene har de identifisert genet WWOX som et sannsynlig tumorsuppressor-gen. Hvilke oppgaver dette genet normalt har, er ikke kjent, men forskerne fant at det hadde et annet uttrykk i vev fra svulster enn i normalt vev, noe som taler for at det kan ha en funksjon ved utvikling av kreft.

Forskergruppen har også lyktes i å framstille korte RNA-molekyler som kan nedregulere uttrykket av WWOX. Slike RNA-molekyler, også kalt siRNA (short interfering RNA), benytter mekanismer som finnes naturlig i cellene. Forskning de senere år har vist at slike RNA-molekyler har en viktig oppgave i å regulere gener. Kunnskapen om hvilke endringer som skjer i celler når uttrykket av WWOX skruses ned, kan etter hvert lede til kunnskap som er viktig for behandling av kreft.

«Flere studier har vist at kreftceller hos enkelte brystkreftpasienter mangler områder av kromosom 16.»

Reduserer spredningsfaren

Forskerne ved Bioteknologisenteret har også studert siRNAs effekt på et protein som kalles Tissue Factor (TF). Dette

proteinet finnes i celledmembranen, og er blant annet viktig for blodets evne til å koagulere. Men det har også en rolle ved kreftutvikling, muligens ved at det bidrar til danning av nye blodårer som igjen bidrar til spredning av kreft. Et høyt nivå av Tissue Factor kan være et tegn på sykdomstilstander som kreft eller åreforkalkning.

Forskerne ville finne et siRNA som kunne hemme produksjonen av Tissue Factor, og dermed hindre spredning av kreft. Forsøk ble gjort på mus som hadde fått injisert kreftceller i halevenen. Disse musene ville normalt ha fått spredning til lungene etter kort tid, men forsøket viste at behandling med siRNA reduserte tendensen til spredning.

Konklusjonen er at metoder for å redusere Tissue Factor kan være en behandlingsstrategi også på mennesker. Trolig vil denne typen behandling ikke hemme veksten av en primærtumor, men den kan hindre videre spredning, for eksempel etter operasjon av primærtumor.

**Tumor suppressor genes on chromosome 16q (SR02 og SR03).
A study in breast cancer patients (2000–2003)**

Prosjektleder: Hans Prydz

Prosjektdeltakere: Mohammed Amarzguioui, Torgeir Holen, Rut Valgardsdottir, Heidi Glosli, Antony Mullen, Merete Thune Wiiger

Prosjektansvarlig institusjon: Bioteknologisenteret i Oslo



Prosjektoversikt

Lars A. Akslen, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen

- Critical regulatory networks for tumor-vascular interactions and activated angiogenesis in urogenital cancers (2004–2007)

Rune Blomhoff, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo.

- Nutrients, gene regulation and cancer (2001–2004)
- Retinoids, antioxidants and cancer (2004–2007)

Bjarne Bogen, Rikshospitalet, Immunologisk institutt

- Vaccination against B cell cancers: from experimental immunology to patients (2005–2007)

Øystein Fodstad, Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF

- Biological, diagnostic and therapeutic aspects of cancer metastasis (2001–2005)
- Molecular and biological studies of cancer metastasis (2005–2008).

Stein Kaasa, Institutt for kreftforskning og molekylær medisin, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU)

- Opioids, symptom management and palliation research group (2000–2008)

Hans Einar Krokan, Institutt for kreftforskning og molekylær medisin, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU). En samarbeidende gruppe ved Rikshospitalet ble ledet av forskningssjef Magnar Bjørås.

- Genome maintenance mechanisms and their role in preventing cancer development (2005–2007)

Ragnhild A. Lothe, Avdeling for kreftforebygging, Institutt for kreftforskning, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF

- Developmental biology of solid tumors may pave the way for advanced medicine (2004–2008)

Eiliv Lund, Insitutt for samfunnsmedisin, Univeristetet i Tromsø

- The Norwegian women and cancer study – a representative population based prospective study (2001–2004)
- The Norwegian women and cancer post genome cohort study – NOWAC (2004–2008)

Hans Prydz, Bioteknologiseret i Oslo

- Tumor suppressor genes on chromosome 16q (SR02 og SR03). A study in breast cancer patients (2000–2003)

Fahri Saatcioglu, Institutt for molekylær biovitenskap, Universitetet i Oslo

- Molecular mechanisms of androgen action in prostate cancer (2002–2005)
- Molecular mechanisms of androgen action and prostate carcinogenesis (2004–2007)

Kjetil Taskén, Bioteknologiseret i Oslo

- Novel therapeutic strategies for stimulation of anti-neoplastic immune activity (2005–2007)

Giske Ursin, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo

- Genetic predictors of mammographic density (2004–2008)


Lars J. Vatten, Det medisinske fakultet, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU)

- Perinatal and adolescent risk factors for breast cancer (2001–2005)
- Early life factors and adult cancer risk (2004–2008)

Anders Waage, Det medisinske fakultet, NTNU

- Integration of clinical and basic research to improve treatment of multiple myeloma (2001–2005)





Publikasjonen kan bestilles på
www.forskningsradet.no/publikasjoner

Norges forskningsråd

Stensberggata 26
Postboks 2700 St. Hanshaugen
N0-0131 Oslo

Telefon: +47 22 03 70 00
Telefaks: +47 22 03 70 01
post@forskningsradet.no
www.forskningsradet.no

Mai 2008

ISBN 978-82-02537-0 (trykk)
ISBN 978-82-12-02538-7 (pdf)

Opplag: 500
Trykk: 07 Gruppen AS
Design: Fete typer
Foto: Shutterstock/Photo Alto