



Målriktad behandling och behandlingsresistens i lungcancer - nya biomarkörer och behandlingar

Resultatrapport 2021-04-26

Donation till forskningsområdet lungcancer under initiativet "En miljon skäl"



**Karolinska
Institutet**

Målriktad behandling och behandlingsresistens i lungcancer - nya biomarkörer och behandlingar

Ansvarig forskare

Simon Ekman, Överläkare och Docent i Onkologi, Institutionen för Onkologi-Patologi, Karolinska Institutet/Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset

Resultatrapport april 2021

Undertecknad (Simon Ekman) vill först rikta ett varmt tack till de engagerade människor som valt att stödja "En miljon skäl" i kampen mot lungcancer och där jag haft den stora förmånen att erhålla stöd till den lungcancerforskning jag bedriver vid Karolinska Institutet och Karolinska Sjukhuset.

Större delen av året 2020 samt 2021 så långt har tyvärr präglats av pandemin med Covid-19 vilket också kraftigt påverkat och minskat möjligheterna till forskningsverksamhet. Sjukvården har tvingats ställa om hela sin verksamhet för att klara av att hantera det stora antalet Covid-19-sjuka och vi som arbetar i sjukvården har därför tvingats dra ned på vår forskningsaktivitet och istället arbeta ännu mer kliniskt. Dessutom har kliniska studier på NKS periodvis legat nere. Trots dessa svårigheter så har framsteg gjorts inom våra projekt och nedan följer en uppdatering av detta.

Lungcancer är en allvarlig sjukdom med dålig prognos och behovet av nya terapier är stort. Utvecklingen av målriktade terapier har skapat nya möjligheter för att behandla lungcancer men resistensutveckling mot dessa terapier ett stort problem. Vi kartlägger resistensmekanismer mot målriktade behandlingar hos lungcancerpatienter genom att göra detaljerade molekylära analyser av prover från patienter som utvecklat resistens mot behandlingar och jämför dessa analyser med prover från tiden när patienterna svarade på behandlingen, på så sätt kan vi studera skillnader i molekylära mönster och identifiera resistensfaktorer som kan bli föremål för behandling. Ett fokus finns på mikroRNAs (miRNAs) som är små molekyler med förmåga att reglera ett stort antal signaler (gener) i cancercellerna, varför de kan vara särskilt effektiva att utnyttja för cancerterapi. Vi har nu påvisat flera miRNA som ger resistens mot målriktade behandlingar och i laboratorieförsök lyckats övervinna denna behandlingsresistens genom att använda särskilda hämmare av miRNA. Vi håller nu på att bekräfta våra fynd och även undersöka mekanismerna för den cancercellsöd som vår miRNA-behandling ger. Om dessa undersökningar faller väl ut så är vår intention att kunna starta kliniska prövningar med dessa miRNA-hämmare i lungcancerpatienter. Dessa resultat har också potential att vara till nytta för andra tumörtyper på grund av den allmänna verkningsmekanismen för miRNA.

I en annan del av projektet så har vi undersökt ett stort antal gener och kartlagt vilka av dessa gener och deras respektive signalvägar som orsakar resistens mot en målriktad behandling av en särskild tumörsignal i den s.k. EGF-receptorn (EGFR). Vi har funnit specifika gener och signalvägar som är inblandade i denna resistensutveckling och vi undersöker nu

möjligheterna att kunna behandla dessa förändringar och på så sätt kunna återställa känsligheten av terapierna.

En särskilt svår form av behandlingsresistens uppstår när patienter drabbas av att lungcancer sprider sig till hjärnan (hjärnmetastaser), vilket är relativt vanligt vid lungcancer och målriktade behandlingar. Vi har ett specifikt forskningsprojekt för dessa patienter och har genom molekyllära analyser lyckats identifiera egenskaper i hjärnmetastaser som skiljer sig från de ursprungliga tumörerna och som vi hoppas ska kunna användas i behandlingen av hjärnmetastaser. Vi utvecklar även nya metoder för att enklare kunna kartlägga dessa molekyllära egenskaper hos hjärnmetastaserna genom att använda vätskeprov (blod, ryggvätska) eftersom det i de flesta fallen inte är möjligt att få vävnadsprov från hjärnmetastaserna, våra resultat på dessa vätskeprover är hittills lovande. Vi har också använt en särskild teknik för att kunna följa upptaget av målriktade läkemedel i hjärnan genom att märka läkemedlet med en spårsignal och sedan avbilda med en särskild form av bildundersökning kallad PET (Positronemissionstomografi), genom dessa undersökningar har vi direkt kunnat följa och få en bättre förståelse av läkemedelseffekter på hjärnmetastaser.

Det är inte sällan svårt att få tillräckligt med tumörmaterial från lungtumörer pga deras svåråtkomliga läge inne i bröstkorgen och lungorna. Vi arbetar med att utveckla tekniker för att med mycket sparsamt material, dvs. små mängder tumörprov, ändå kunna göra omfattande molekyllära analyser av tumörer, vilket är avgörande för att kunna bestämma vilken behandling som passar bäst för varje patient dvs. kunna ge skräddarsydd behandling. Vi har lovande resultat och har nyligen publicerat våra fynd om detta.

Behoven av nya och förbättrade behandlingar av lungcancer är stora och jag och min forskargrupp är tacksamma och känner oss hedrade att få vara en del av denna utveckling som möjliggörs av stöd från viktiga initiativ som Ert "En miljon skäl".

Varje enskild donation har betytt oerhört mycket. I och med att forskningsprojektet vuxit med stor potential att utvecklas mer och omfatta ännu fler patienter, hoppas vi mycket snart kunna säkra nya donationer. Det skulle innebära mycket för möjligheten att komma snabbare fram mot målet, som är att förbättra den kliniska situationen för lungcancerpatienter genom bättre och effektivare behandlingar.

Återigen mitt varmaste tack för ert engagemang och betydelsefulla stöd.

Med vänligaste hälsningar

Simon Ekman, Överläkare och Docent i Onkologi

Institutionen för Onkologi-Patologi, Karolinska Institutet/Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm