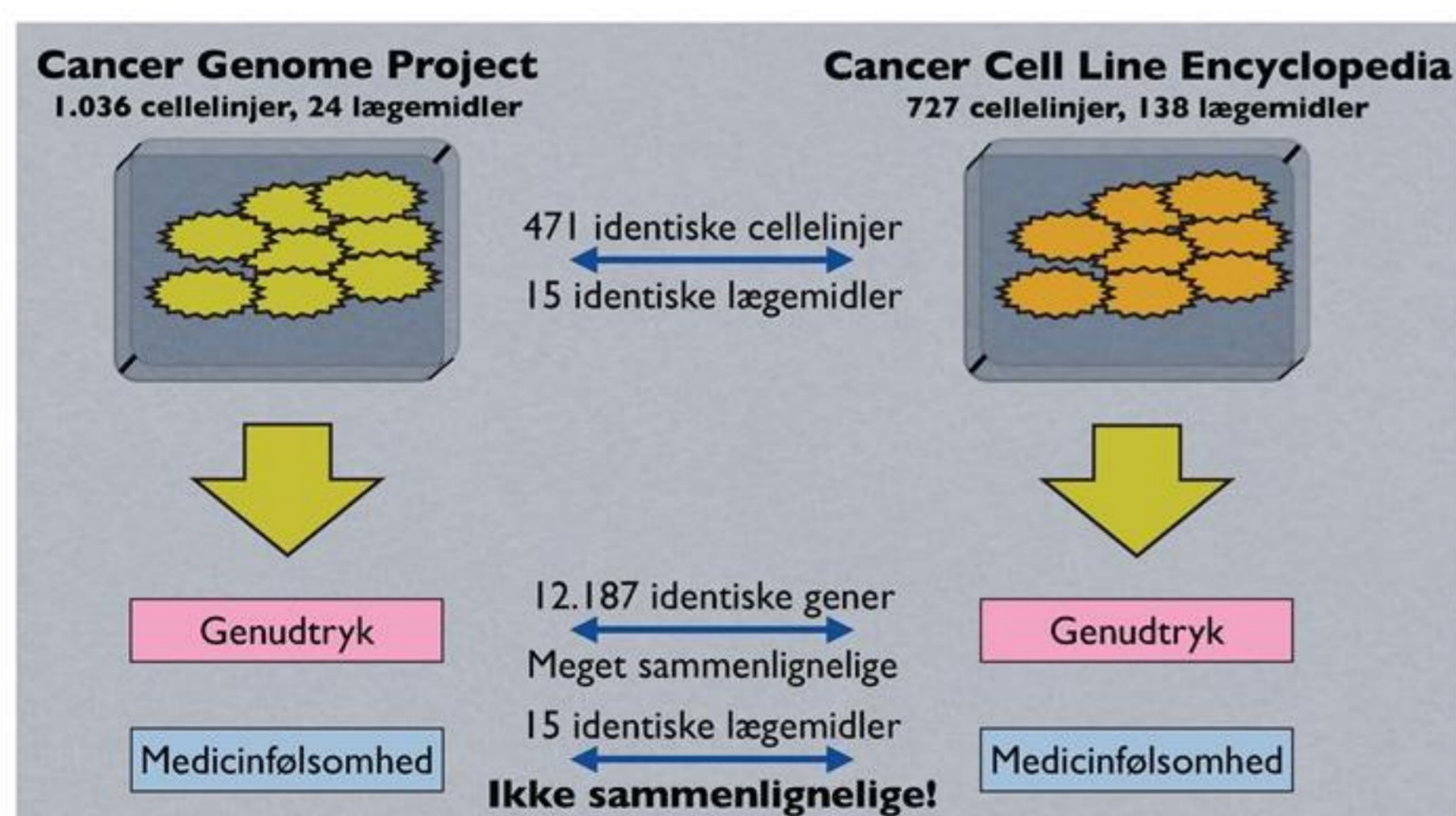


Ingen genvej til ny kræftmedicin

To store internationale studier, der detaljeret karakteriserer over 500 cellelinjer, som stammer fra forskellige kræftpatienter med de mest almindelige kræftformer, leverer en guldgrube af ny data til kræftforskere. Men det viser sig, at de helt essentielle data i de to studier, der angiver den enkelte cellelinjes følsomhed overfor forskellige typer kræftmedicin, ikke kunne sammenlignes.

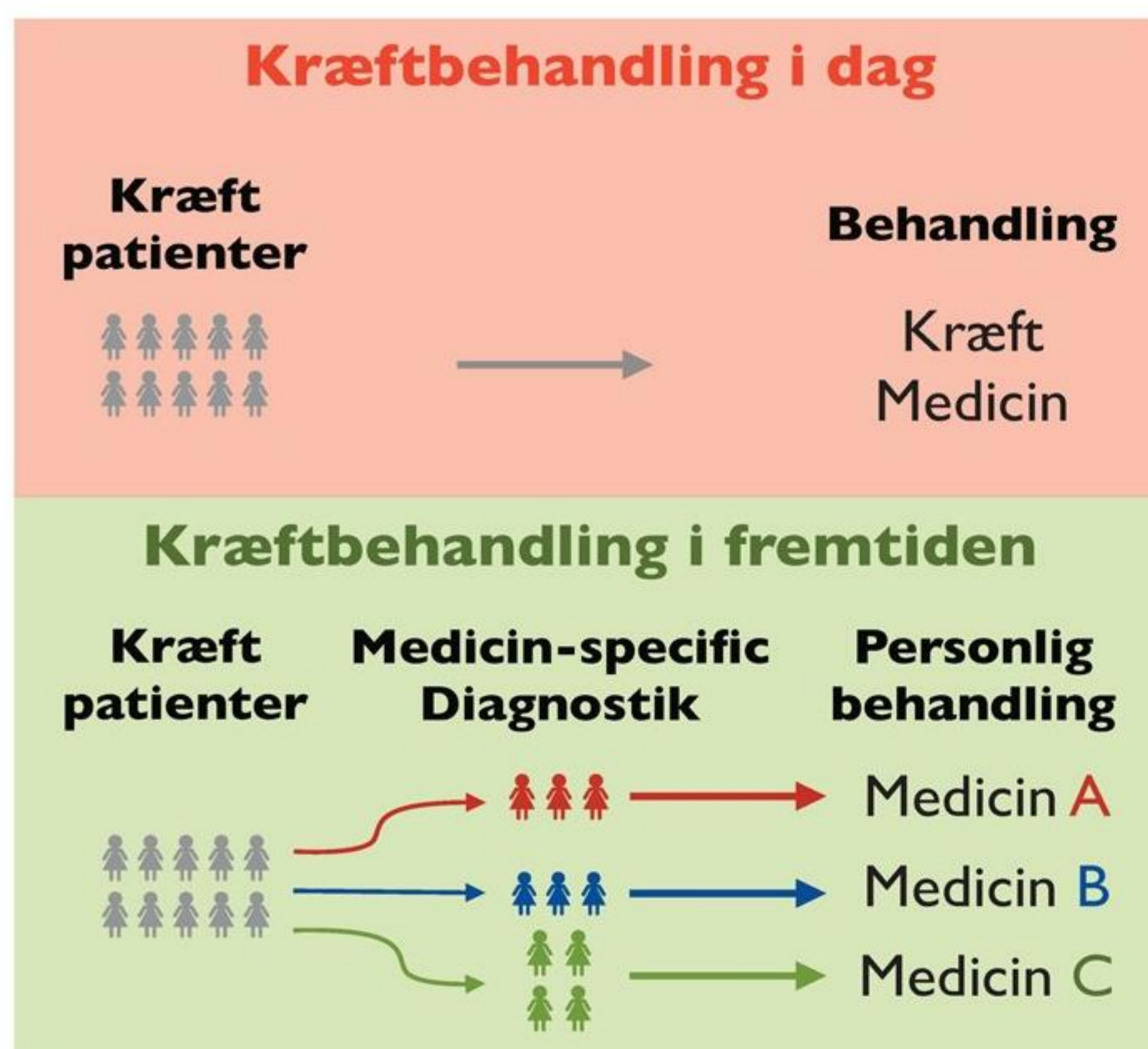
Af Nicolai Juul Birkbak, Center for Biologisk Sekvensanalyse, Institut for Systembiologi, DTU

I årevis har laboratoriehøjte kræftcellelinjer været benyttet som helt essentielle modelorganismer i jagten på nye typer kræftmedicin. Kræftcellelinjer er oprindeligt etableret ved at isolere kræftceller direkte fra patienter, hvorefter de kan dyrkes i cellekulturer i laboratorier i årevis. Disse cellelinjer bliver i vid udstrækning benyttet i kræftforskningen, særligt i farmakologiske forsøg, hvor nye lægemidler testes i cellelinjer som et af de første skridt i udviklingen af ny medicin. Ved at kombinere farmakologiske forsøg, hvor det undersøges, hvor følsomme enkelte cellelinjer er overfor forskellige lægemidler, med molekylære målinger af genudtryk og DNA-variationer, farmakogenomics-studier, er det desuden muligt at studere, hvorfor nogle typer medicin virker på nogle kræfttyper, men



Figur 1. Oversigt over The Cancer Genome Project og Cancer Cell Line Encyclopedia. Begge studier testede i 471 overlappende kræftcellelinjer genudtrykket af over 12.000 gener samt medicinfølsomheden af overlappende 15 lægemidler. Målinger af genudtryk var meget sammenlignelige mellem studierne, men målinger af medicinfølsomhed var ikke.

ikke på andre kræfttyper. Gennem den teknologiske udvikling er det i stigende grad blevet muligt at automatisere forsøg med cellelinjer, hvilket gør det muligt at lave farmakogenomics-studier på mange cellelinjer samtidig. Det kan potentielt lede til en meget hurtigere udvikling af nye typer kræftmedicin, eller



Figur 2. Øverst, kræftbehandling som den i vid udstrækning foregår i dag, hvor flertallet af patienter diagnosticeret med den samme sygdom modtager ens behandling. Nederst, personlig medicin som det håbes gennemført i fremtiden, hvor medicinsk behandling skræddersyes til den enkelte patient på baggrund af diagnostiske test, som afslører, hvilke slags medicin patientens kræftsygdom er mest modtagelig overfor.

til nye, mere optimale kombinationer af allerede eksisterende medicin. I 2012 offentliggjorde to af verdens førende centre for genetiske studier, Sanger Institute i Cambridge, UK, samt Broad Institute i Boston, USA, hver sit store farmakogenomics-studie, baseret på flere hundrede cellelinjer og mange forskellige typer medicin [1,2], figur 1. Disse studier, kaldet Cancer Genome Project (CGP) og Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE), var de største af deres art nogensinde, og alle data er tilgængelige for forskere. Håbet er, at det kan lede til en hel flod af ny viden og ny medicin, der kan komme kræftpatienter til gode. Men en netop publiceret dybdegående analyse af dataene, udført af forskere fra USA, Canada og Danmark, viser, at der er et problem: De to studier er ikke sammenlignelige [3]. Og kon-

sekvenserne kan være store, da dette ikke nødvendigvis skyldes en fejl, men snarere en grundlæggende usikkerhed i metoderne farmakologiske data genereres på.

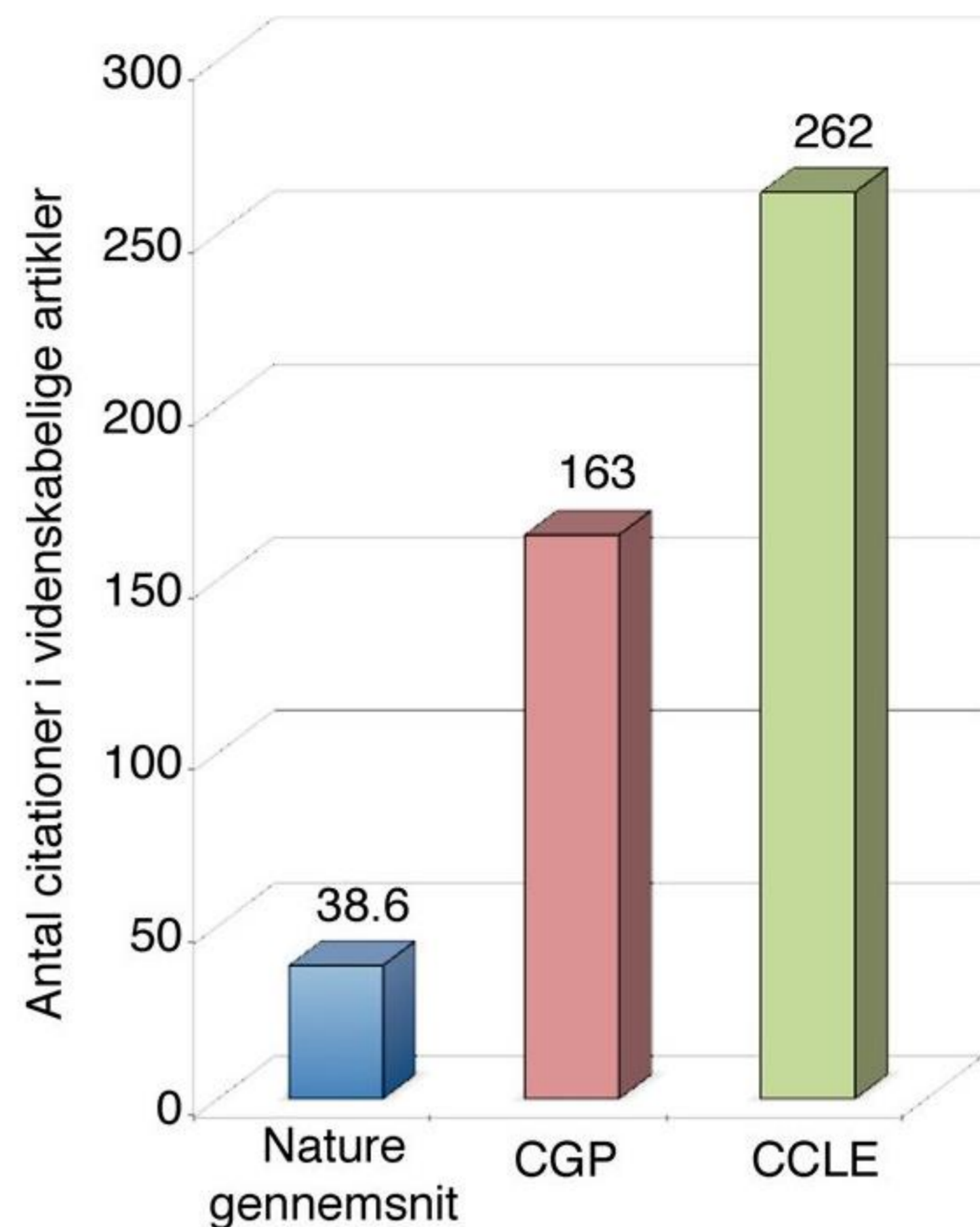
Personlig medicin

Farmakogenomics er af meget stor interesse, da forståelsen for hvorfor forskellige kræftformer er resistente overfor forskellige former for kræftmedicin, kan føre til udviklingen af diagnostiske test. Test der kan benyttes til præcist at bestemme hvilken kombination af kræftmedicin, der vil kunne behandle en given patients kræft. Dette kaldes "personalized medicine", eller personlig medicin (figur 2), og er kun i meget begrænset omfang muligt i dag, hvor de fleste kræftpatienter modtager en standardpakke af behandlinger i håbet om, at en eller flere typer medicin vil være effektiv overfor netop deres kræftsygdom. Når der på denne måde skydes med spredning, medfører det, at de fleste kræftpatienter i dag behandles med medicinkombinationer, der indeholder elementer, som patienten ikke har noget udbytte af, men som ofte giver betydelige bivirkninger. Det er netop i forbindelse med udviklingen af personlig medicin, at store farmakogenomics-studier kommer til sin ret. Ved avanceret computermøllering baseret på responsdata fra forskellige slags medicin kombineret med målinger af genudtryk over mange slags kræftcellelinjer, er det muligt at forstå, hvorfor medicin virker på nogle kræfttyper, men ikke på andre. Det kan i teorien føre til udviklingen af ny medicin, til nye effektive kombinationer af medicin samt til diagnostiske metoder, der gør det muligt at skræddersy behandlingen helt præcist til den enkelte patient.

Et skridt tilbage

Netop pga. det store potentiale i farmakogenomics-studier af denne skala, er det ekstra ærgerligt, at den enorme mængde data genereret via CGP- og CCLE-studierne viser sig at være ikke-sammenlignelige. Begge studier havde genereret data på mange hundrede cellelinjer uafhængigt af hinanden. Ud af disse var 471 cellelinjer identiske, hvorpå begge studier havde målt effekten af 15 forskellige slags medicin og bestemt udtrykket af 12.187 gener vha. DNA-chips.

Målinger af genudtryk via DNA-chips er en relativt ny teknologi, som meget hurtigt er blevet meget populær blandt forskere fra mange grene af biotek. Af denne grund er teknologien over de sidste 10 år blevet perfektioneret ved intens konkurrence mellem forskellige virksomheder, og den anses i dag for at være meget præcis. En direkte sammenligning af genudtryk mellem alle 471 cellelinjer fra begge forsøg viste da også, at den slags data er meget sammenlignelige på tværs af studierne. På den anden side er målinger af medicinfølsomhed en ældre teknologi, som altid har været mere nichepræget og derfor aldrig været udsat for det samme konkurrencepres. Og i modsætning til målinger af genudtryk, er der ikke en standardiseret metode bag målingen af medicinfølsomhed. De to studier benyttede da også vidt forskellige metoder til netop at bestemme medicinfølsomheden af cellelinjerne. Det er også her, der er problemer, idet disse målinger afveg betydeligt fra hinanden på tværs af studierne. Ikke blot afveg den enkelte værdi for et givent stof imellem studierne, men rangering af hvilke stoffer der var virksomme i en given cellelinje varierede også. Det betyder, at modellering med data for genudtryk resulterer i vidt forskellige resultater afhængig af, hvilket studie analysen udføres i. Dette er et stort problem, da det sætter spørgsmålstegn ved validiteten bag begge studier samt ved alle afledte analyser, som der allerede er adskillige af (figur 3). Forskere må derfor på nuværende tidspunkt være meget påpasselige med at benytte disse ellers så omfangsrige offentlige datakilder i egen forskning, indtil det er



Figur 3. Antal gange henholdsvis CGP og CCLE er citeret i uafhængige studier siden publicering i 2012. Begge studier ligger langt over gennemsnittet for tilsvarende artikler, hvilket indikerer, at data benyttes aktivt af mange forskere over hele verden.

belyst, hvilket, om noget, studie der mest præcist angiver den faktiske følsomhed overfor de forskellige typer medicin.

Et skridt frem?

Man kan håbe, at det ene studie simpelthen er forkert, mens det andet er rigtigt, idet CGP og CCLE benytter forskellige teknologier til at bestemme medicinfølsomheden. Folkene bag CGP-studiet udførte et replikationsforsøg, hvor de testede det samme stof i de samme cellelinjer, med den samme metode. Sammenlignet med det oprindelige forsøg var der desværre igen ringelighed, hvorfor det er mere sandsynligt, at hele metoden bag fastsættelsen af medicinfølsomhed må tages op til revision og perfektioneres til samme grad som målinger af genudtryk. I så fald er det dog ikke blot Sanger og Broad Institute, der har problemer med præcist at bestemme medicinfølsomheden, men alle der benytter sig af farmakologiske forsøg på cellelinjer. Hvis de farmakologiske målinger er ustabile, er det svært at bestemme de genetiske årsager bag medicinfølsomheden. Det vil derfor være i alles interesse at forbedre de farmakologiske målinger. Et håb kan være, at hvad der umiddelbart syntes et skridt tilbage for kræftforskningen vil medføre udviklingen af en effektiv, præcis, og standardiseret metode til at bestemme medicinfølsomhed, og dermed i sidste ende vende tilbageskridtet til et stort skridt fremad for kræftforskningen generelt og for den videre udvikling mod personlig medicin til alle patienter.

E-mail

Nicolai Juul Birkbak: njuul@cbs.dtu.dk

Referencer

1. Barretina J, Caponigro G, Stransky N, Venkatesan K, Margolin AA, et al. (2012) The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature* 483: 603–307. doi:10.1038/nature11003.
2. Garnett MJ, Edelman EJ, Heidorn SJ, Greenman CD, Dastur A, et al. (2012) Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature* 483: 570–575. doi:10.1038/nature11005.
3. Haibe-Kains B, El-Hachem N, Birkbak NJ, Jin AC, Beck AH, et al. (2013) Inconsistency in large pharmacogenomic studies. *Nature*: 1–16. doi:10.1038/nature12831.