

DOKTORAND: Robert Hanes
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Institutt for biovitenskap
FAGOMRÅDE: Personlig kreftmedisin
VEILEDERE: Ola Myklebost, Eva Wessel Stratford og Leonardo A. Meza-Zepeda
DISPUTASDATO: 25. januar 2018

AVHANDLINGENS TITTEL: *Precision medicine for the treatment of a highly malignant and resistant type of liposarcoma*

I denne studien har vi forsøkt å finne nye behandlingsalternativer for sjeldne kreftformer ved å analysere kreftensvulsten's genom og ved å identifisere terapeutisk aktive stoffer ved hjelp av «drug-sensitivity screen». Vårt mål var å identifisere tilpassede behandlingsstrategier basert på en case-studie av en pasient med en svært aggressiv og metastatisk type liposarkom. Liposarkoma, en mykvevskreft som ligner fettvev, og som utgjør en av de omtrent 50 forskjellige subtypene av sarkom, en sjelden kreft med en forekomst på kun 1% av alle kreftformer. Fordi sjeldne kreftformer har et begrenset kommersielt potensiale, viser industrien liten interesse for disse gruppene, og det har vært svært lite terapeutisk fremgang de siste tiårene. Personlig kreftmedisin har derfor potensiale for å finne nye behandlingsstrategier for pasienter som ikke har noen andre alternativer.

Pasienten hadde en svært lang sykdomshistorie og ble først behandlet med flere kjemoterapeutiske legemidler, og hadde flere runder med kirurgi, uten varig bedring. Pasienten fikk også målrettet terapi mot produktene av to gener (MDM2 og CDK4) vanligvis amplifisert i liposarkom, men pasienten responderte ikke. Som en del av denne studien, har flere av pasienten's metastatiske tumorer blitt sekvensert, ved hjelp av neste generasjons sekvenseringsmetoder. Dette førte til at vi kunne identifisere genetiske anomalier som kunne forklare tumorens aggressive og metastatiske karakter, og som kunne avdekke genfeil som potensielt kunne utnyttes terapeutisk. Vi identifiserte amplifikasjon av FRS2-genet. Genproduktet fra FRS2 er kjent for å være en viktig komponent i FGFR signalveien, og er spesielt involvert under generell utvikling, såvell som for å opprettholde et bredt spekter av vitale funksjoner hos mennesker. Det er ikke overraskende at denne signalveien ofte er endret i ulike kreftformer.

Selv om det ikke finnes terapeutiske stoffer som kan rettes direkte mot FRS2, var vår strategi å hemme signalveien der FRS2 er involvert ved bruk av FGFR-hemmere. I denne studien har vi sammenlignet potensialet for to FGFR-hemmere, NVP-BGJ398 og LY2874455, i en pasientbasert cellelinje og xenograft-musemodell. Vi observerte vekstinhibering av tumorceller ved bruk av begge FGFR-inhibitorene. Imidlertid viste NVP-BGJ398 mindre potens og vekstinhiberingen viste seg å være reversibel ved tilbaketrekking

av medikamentbehandlingen. Dette funnet var av særlig betydning, i betraktning av risiko for tilbakefall av sykdommen. Imidlertid, oppdaget vi at LY2874455 ikke bare hadde økt evne til å hemme tumorvekst sammenliknet med NVP-BGJ398, men også at effekten av LY2874455 var irreversibel, noe som gir et større klinisk potensiale.

Vi utførte også et «drug-sensitivity screen» med 349 aktive stoffer, for å få et detaljert bilde av tumoren's potensielle sårbarheter ovenfor individuelle legemidler. I stedet for å lete etter stoffer som kan spesifikt målrette seg mot produkter av visse genomiske anomalier, jobbet vi med en komplementær tilnærming og observerte responsen fra tumorceller til et bredt spekter av forskjellige stoffer. Analysen verifiserte tumorens resistens til nesten alle medikamenter som ble testet, men identifiserte også 6 potensielle legemidler som kunne brukes til behandling av liposarkom, deriblant APO866 (FK866).

I denne studien har vi vist at både genomisk sekvensering og «drug-sensitivity screen» er metoder som har stort potensiale for å identifisere nye terapeutiske mål innen personlig kreftmedisinering, ikke bare for behandling av sjeldne kreftformer som sarkom, men også for svært aggressive og terapieresistente tumorer.