



Cancer är en av de mest komplexa och utmanande sjukdomarna att behandla, inte minst på grund av biverkningar och utveckling av resistens mot läkemedel. Trots många framsteg kvarstår behovet av nya, mer effektiva och selektiva behandlingsalternativ. Utvecklingen av läkemedel som dödar cancerceller utan att skada friska celler har gjort framsteg, men cancerceller utvecklar ofta resistens mot dessa behandlingar. Exempelvis kan KRAS-hämmare som sotorasib och adagrasib bli ineffektiva när mutationer aktiverar alternativa signalvägar, vilket leder till fortsatt tumörtillväxt.

Ny strategi för cancerbehandling:

# Utnyttjande av genetiska avvikelser för precisions- medicin

## »Fynden tyder på att talazoparib även kan vara effektivt i cancerformer som neuroblastom och äggstockscancer.«

### Loss of Heterozygosity: En möjlighet för riktade behandlingar

Människans arvs massa består av 46 kromosomer, där varje kromosom – med undantag för X och Y hos män – förekommer i två kopior. Vid cancerutveckling sker ofta genetiska skador, inklusive förlust av långa kromosomsegment. Om en person har en defekt genkopia på en kromosom och en fungerande genkopia på den andra, kan cancerceller i vissa fall endast behålla den defekta genkopian.

Detta fenomen, kallat Loss of Heterozygosity (LOH), innebär att cancerceller saknar proteinet som den förlorade genkopian normalt skulle ha producerat. Forskningsgruppen vid Uppsala universitet, ledd av professor Tobias Sjöblom, utnyttjar detta för att utveckla behandlingar som selektivt riktar sig mot cancerceller.

### Identifiering av enzymaktivitet och genetiska måltavlor

Forskargruppen har genomfört en systematisk undersökning av tumördata och proteiner för att identifiera enzymer vars gener ofta förloras vid cancerutveckling. Målet är att hitta gener med varierande enzymaktiviteter som spelar en roll i att bryta ner xenobiotika – substanser som läkemedel och kemikalier från miljön. Två gener som har studerats i detalj är NAT2 och CYP2D6.

– Vi har visat att ämnen som riktar sig mot svaga genvarianter av NAT2 och CYP2D6 kan döda cancerceller medan celler med fungerande varianter överlever. Ett särskilt lovande resultat var att läkemedlet talazoparib, en godkänd PARP-hämmare, visade stark effekt mot levercancer celler utan ett fungerande CYP2D6-enzym, förklarar Xiaonan Zhang, forskare vid institutionen för immunologi, genetik och patologi.

### Talazoparib och CYP2D6:

#### Nya fynd och potentiella tillämpningar

Talazoparib (Talzenna) är en oral PARP-hämmare som främst används för att orsaka DNA-skador i aktivt delande cancerceller. Nya resultat visar att läkemedlet kan ha en CYP2D6-beroende toxicitet, vilket innebär att det är särskilt effektivt mot cancerceller som saknar CYP2D6-aktivitet.

– Fynden tyder på att talazoparib även kan vara effektivt i cancerformer som neuroblastom och äggstock-

scancer. Vi planerar att undersöka dess potential i kombinationsbehandlingar för tumörer där CYP2D6 påverkas av LOH, säger Natallia Rameika, doktorand vid Uppsala universitet.

### Mot framtida behandlingar med precisionsmedicin

Forskningen har hittills lett till flera publikationer som beskriver strategier för att utnyttja LOH och genetisk variation i cancerceller. Förhoppningen är att detta kan bana väg för precisionsmedicin, där behandlingen anpassas efter patientens genetiska profil. Forskargruppen arbetar för närvarande med att identifiera ytterligare genetiska måltavlor.

– I vår pågående studie har vi identifierat tio nya kandidatgener kopplade till enzymaktivitet. Vi skapar genetiskt modifierade cellinjer med dessa genvarianter för att screena efter nya anticancerämnen som riktar sig mot specifika defekter, säger Tobias Sjöblom.

Forskargruppen fortsätter att utveckla och testa läkemedelskandidater som är baserade på genetiska avvikelser i cancerceller. Det långsiktiga målet är att erbjuda cancerbehandlingar med färre biverkningar och mindre risk för resistensutveckling än dagens alternativ.



Text **TOBIAS SJÖBLOM**  
Professor vid Institutionen för immunologi, genetik och patologi Uppsala universitet  
tobias.sjoblom@igp.uu.se

#### Relaterade artiklar:



Loss of heterozygosity of CYP2D6 enhances the sensitivity of hepatocellular carcinomas to talazoparib



Exploiting loss of heterozygosity for allele-selective colorectal cancer chemotherapy



Enhanced cytotoxicity of a novel family of ATPase inhibitors in colorectal cancer cells with high NAT2 activity



Defining eligible patients for allele-selective chemotherapies targeting NAT2 in colorectal cancer