

MALIN PEDERSEN, ÅTERRAPPORTERING TEGGER STIFTELSEN

Under mina Tegger år (juni 2010 – juni 2012) så har jag arbetat på The Institute of Cancer Research i London. Här har jag forskat på malignant melanom som är en cancer i celler som heter melanocyter, vilka är pigment producerade celler. Dessa celler finns på många ställen i kroppen, det mest kända stället är i huden men även i ögon, i öron och i centrala nervsystemet finns det melanocyter och på alla dessa ställen kan cancer (melanom) från dessa celler uppstå. Den vanligaste formen av melanom sker i huden och kallas för "hud melanom". Jag har forskat på "hud melanom" och även på mer ovanliga former såsom melanom i ögonen (uveal melanom) och i hjärnan (centrala nervsystemet, CNS melanom). De flesta varianter av melanom är drivna av oncoproteinerna BRAF och NRAS och aktiverande mutationer i dessa två protein är de vanligaste genetiska förändringarna både i benigna födelsemärken och i maligna melanom. Ögonmelanom drivs inte av mutationer i BRAF eller NRAS utan istället av två proteiner som heter GNAQ och GNA11.

Än så länge har jag publicerat tre artiklar under mina Tegger år i London, i vilka jag är huvudförfattare eller medförfattare. I pipeline har vi ytterligare tre artiklar som förhoppningsvis kommer att bli publicerade under början av år 2014. Mycket av min forskning är baserat på djurmodeller samt genetik och sekvensering av DNA, men jag arbetar även med farmakologiska terapier och tester av läkemedel på celler *in vitro* och på möss *in vivo*. Jag har bland annat arbetat med att identifiera kombinationer av läkemedel som ska fungera mer effektivt än om man behandlar med bara ett läkemedel.

Min första artikel är en studie om melanom i hjärnan. I den här artikeln presenterar vi en musmodell som efterliknar en sjukdom som hos människor heter neurocutaneous melanosis. Här visar vi att om man tidigt i livet (under utvecklingen innan man föds) drabbas av en förändring i ett protein som heter NRAS så kan det leda till att man föds med väldigt stora födelsemärken som är muterade för NRAS. Detta kan vara ett tecken på att man har en ökad risk att utveckla melanom i hjärnan som barn p.g.a. att den mutationen gör att melanocyterna både i huden och i hjärnan har en ökad förmåga att föröka sig. Vi ser detta tydligt i vår musmodell genom att titta på hur cellerna både snabbt förökar sig och producerar mycket pigment. Vi analyserade även tumörerna från två unga patienter (4 och 7 år gamla) som hade melanom i hjärnan. Vi undersökte deras tumörer och fann att de tumörerna var muterade i samma protein (NRAS) som vi hade i våra möss. Från tumörerna som uppstod i hjärnan hos våra möss kunde vi isolera cancerceller och låta dem växa *in vitro* för vidare analys. Vi använde dessa celler till att testa olika läkemedel för att stoppa deras tillväxt. Vi såg att de var känsliga för ett läkemedel som hämmar ett protein som heter MEK som är aktiverat i samma signaleringskaskad som NRAS. Vi injicerade sedan dessa celler under huden i immunokompetenta möss och lät dem utveckla cancer (s.k allograft experiment) och vi testade sedan att behandla dessa möss med vårt MEK-hämmande läkemedel och såg att detta resulterade i att tumörerna i mössen växte långsammare.

Jag har även varit medförfattare på en publikation där vi studerar s.k. resistentmekanismer för Vemurafenib/PLX4720 (en BRAF hämmare som ges till patienter med malignant melanom vars cancerceller har en mutation i BRAF proteinet). Vemurafenib testades som nytt läkemedel i kliniska prövningar för melanompatienter under år 2010 och blev godkänt för behandling inom EU 2012. Innan dess hade det varit väldigt få framgångar i att behandla metastaserande melanom. Effekten av Vemurafenib är stor men tyvärr tidsbegränsande, och cancer hos patienter kommer ofta tillbaka efter några månader p.g.a. att cancercellerna hittar nya sätt att undvika effekten från läkemedlet, s.k. resistentmekanismer. I vår studie visar vi att en av anledningarna till att cancer kommer tillbaka trots initial effektiv respons är en aktivering av två andra proteiner som heter EGFR (epidermal growth factor receptor) och SRC. I vår forskning visar vi att ifall vi behandlar med hämmare mot EGFR i kombination med BRAF hämmaren Vemurafenib/PLX4720 alternativt använder en SRC hämmare som monoterapi så kan vi få en ökad effekt av läkemedlen och därmed undvika att cancer kommer tillbaka lika snabbt. Dessa experiment kunde vi göra både i celler *in vitro*, samt i musmodeller och även i cancerprover från en patient med malignt melanom, vilket gav starka bevis på att den här kombinationen av läkemedel skulle kunna fungera bra för att behandla patienter.

När jag sökte finansiell support hos Teggerstiftelsen så gjorde jag det för mitt huvudprojekt vilket handlar om en ovanlig form av melanom, den som drabbar melanocyterna i ögonen. I somras så publicerade vi delar av vårt arbete i detta projekt. I det arbetet så fick vi via våra samarbetspartner på Curie Institute i Paris tillgång till patientprover av denna ovanliga cancerform. Vi utförde noggranna analyser av DNA från dess patientprover genom att använda de senaste sekvenserings/genetik teknikerna (s.k. next generation sequencing: whole exome sequencing, whole genome sequencing, RNA sequencing, arrayCGH). Våra studier avslöjar att till skillnad från traditionellt melanom på huden så är melanom i ögonen en relativt enkel genetisk cancer med få mutationer och strukturella varianter på DNA. Vi identifierade även en ny mutation i ett protein som heter SF3B1 i ca 15-20% av patienterna som på sikt förhoppningsvis kan fungera både som prognostisk faktor och för design av nya läkemedel för dessa patienter. Våra studier visar också att till skillnad från melanom på huden så bidrar inte UV strålning till en ökad DNA skada och därmed ökad risk för melanom i ögonen, vilket länge har varit debatterat.

Inom mitt ögonmelanom projekt har jag även arbetat med att generera en musmodell för den här sjukdomen. Det arbetet har än så länge inte resulterat i någon publikation. Vi har tyvärr inte varit så framgångsrika inom det projektet som vi hade hoppats på att vara, till största del p.g.a. att vi inte fått effektiv "germline transmission" när vi introducerat de mutationer i DNA (aktiverande mutationer i GNAQ och GNA11) som vi behöver för att skapa en modell av den här sjukdomen.

Parallellt har jag även arbetat med en annan musmodell som drivs av en aktiverande mutation in oncoproteinet NRAS. Istället för att introducera den här mutationen i melanocyter under utvecklingen (vilket vi gjorde i projektet med melanom i hjärnan) så introducerade vi den här mutationen i s.k. vuxna/mogna melanocyter i huden hos möss. Genom att korsa dessa möss med möss som har en annan mutation i ett

protein som heter BRAF kan vi introducera hud melanom hos dessa möss. Denna studie är laborativt avslutad och jag sammanfattar just nu de data och resultat vi har för att publicera den här studien.

Under mina Tegger år så initierade jag även den del av min forskning som handlar om att undersöka hur UV strålning påverkar uppkomsten av hudcancer. Detta är ett arbete som är utfört i en musmodell driven av en aktiverad mutation i BRAF. Den här studien är för närvarande under revision för publikation.

Förutom i publikationer så har jag muntligt presenterat mina forskningsresultat vid tre internationella kongresser (Society of Melanoma Research Congress: Tampa USA, november 2011, Melanocyte and Melanoma Meeting, Malmö Sverige, juni 2010 och Society of Melanoma Reserach Congress: Philadelphia USA, november 2013) och på en nationell konferens (Melanoma Away, London UK, juli 2010) och har då tackat Teggerstiftelsen för finansiell support. Därtill så har min gruppledare (Professor Richard Marais) också presenterat mina resultat på ~20 nationella och internationella konferenser per år och har då också tackat Teggerstiftelsen för finansiell support för mig.

Malin Pedersen, PhD
Targeted Therapy Team
The Institute of Cancer Research
237 Fulham Road
SW3 6JB
London
United Kingdom

+44 (0)7798 712734
malin.pedersen@icr.ac.uk
<http://www.icr.ac.uk>