



# Musen der ikke kan få kræft

*For 10 år siden opdagede amerikanske forskere en mus, der tilsyneladende var immun overfor kræft. De kontroversielle resultater er siden blevet bekræftet af danske forskere, som nu arbejder på at klarlægge de mekanismer, der gør musen i stand til effektivt at bekæmpe kræft.*

Af Janne Koch

■ Kræft dræber årligt millioner af mennesker på verdensplan og er årsag til ca. 25 % af alle dødsfald i Danmark. Det er ikke kun mennesker, der rammes af kræft – også mange kæledyr dør hvert år af sygdommen. Men der findes en mus, der tilsyneladende er immun overfor kræft. Og ikke nok med det: Overføres immunceller fra denne mus til andre mus med kræft, kan det få kræften til at forsvinde. Et rigtigt godt spørgsmål er derfor,

om det samme fænomen kan forekomme hos mennesket, og om vi kan udnytte resultaterne fra disse kræftimmune mus til bedre kræftbehandlinger hos mennesket.

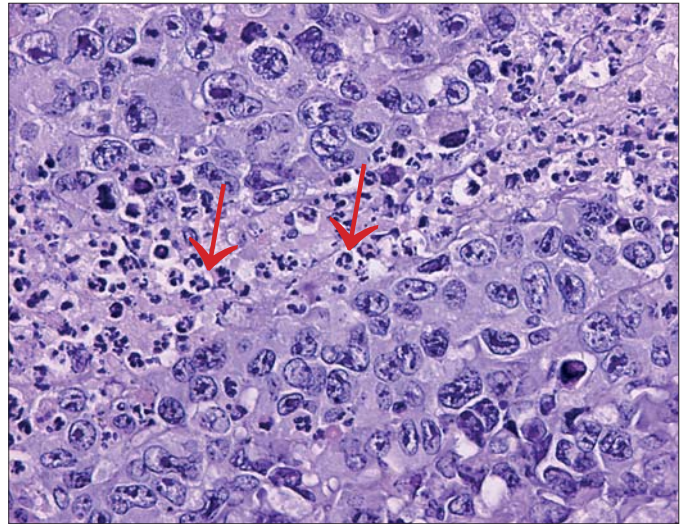
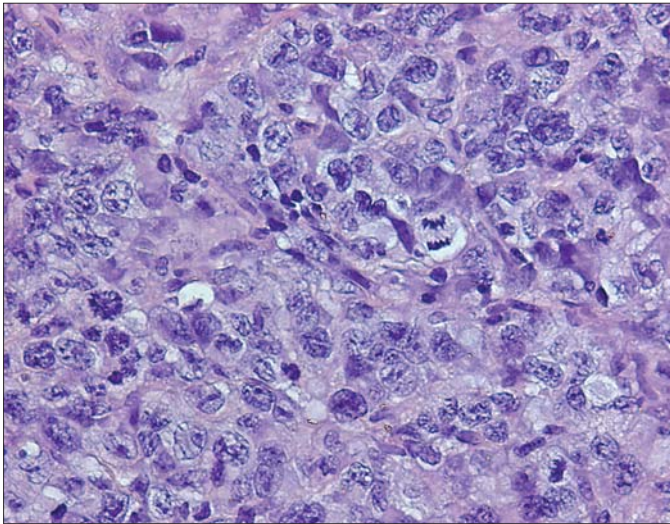
Den unikke mus blev opdaget ved et tilfælde for ca. 10 år siden af en forskergruppe i USA ledet af Dr. Zheng Cui. Gruppen havde gennem årene indsprøjtet kræftceller i tusindvis af mus for på den måde at udvinde antistoffer fra den

væske, der dannes i bughulen på musene pga. kræftcellernes vækst. Pludselig var der en enkelt mus, der ikke udviklede kræft efter indsprøjtningen af kræftceller. Denne mus blev efterfølgende indsprøjtet med højere doser af kræftceller og udviklede stadig ikke kræft – selv efter indsprøjtning af 200 millioner kræftceller!

Gruppen var lige ved at aflive musen, da de jo ikke kunne bruge den til at udvinde anti-

stoffer, men besluttede i stedet at prøve at avle på den. Så den enlige hannemus blev parret med en helt almindelig laboratoriehunmus, og efterfølgende fik afkommet så indsprøjtet kræftceller. Det viste sig, at denne resistens overfor indsprøjtede kræftceller blev videregivet til afkommet med en frekvens på ca. 40 %.

At identificere en organisme, der er i stand til at bekæmpe høje doser af kræftceller sam-



Sammenligning af tumorvæv i almindelige mus (tv.) og SR/CR-mus. Forskellen er, at hos SR/CR-musen ser man immunceller strømme til (ved pile), som destruerer tumorvævet.

tidig med, at egenskaben kan nedarves er en meget usædvanlig observation.

### Kan fremtræde på to måder

Musen kaldes SR/CR musen, hvor SR står for Spontaneous Remission (spontan bedring), og CR står for Complete Resistance (komplet modstandsdygtighed). Ældre mus (dvs. ældre end 12 uger), der har arvet modstandsdygtigheden overfor kræftceller, men som først selv udsættes for kræftceller i en lidt ældre alder vil initialt udvikle kræft. Kræften forsvinder dog i løbet af ca. 24 timer, og herefter vil musen kunne modstå udviklingen af kræft med det samme, hvis den igen udsættes for kræftceller. Denne egenskab betegnes Spontaneous Remission.

Unge mus (6 uger gamle), der har arvet egenskaben, vil ved første indgivelse af kræftceller modstå dem med det samme og altså ikke udvikle kræft. Betegnelsen Complete Resistance dækker over denne egenskab. Det er ejendommeligt, at SR/CR musen kan fremtræde på disse to måder, og tilsyneladende tabes resistensen med alderen, hvis musene ikke stimuleres med kræftceller i en tidlig alder.

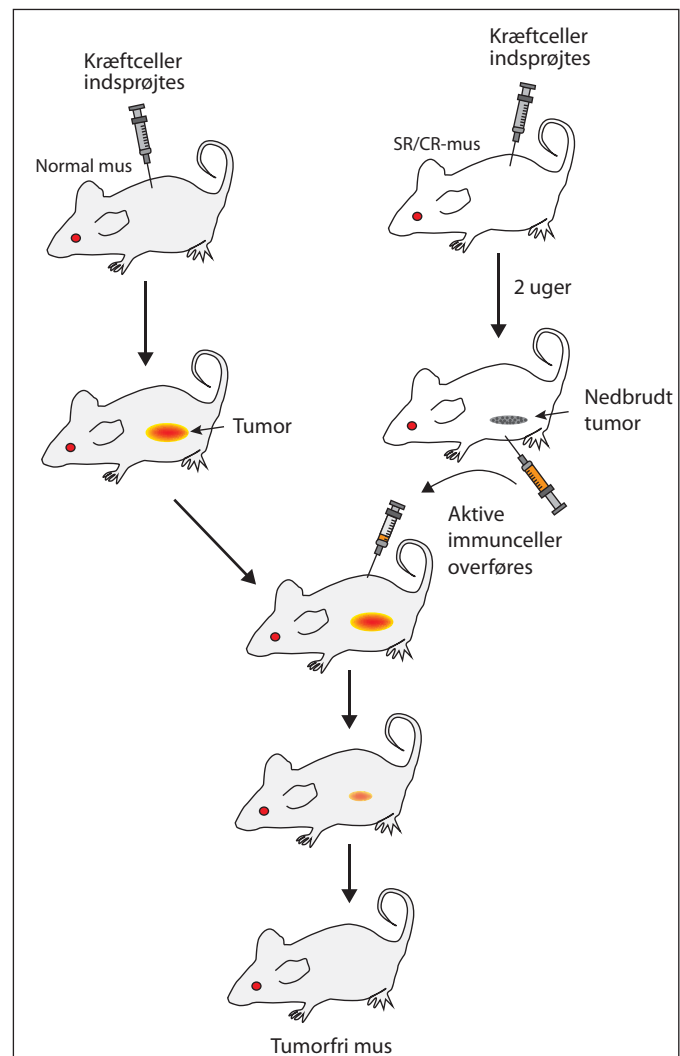
Der er blevet avlet meget på den oprindelige SR/CR mus,

og den amerikanske gruppe bag opdagelsen har foretaget en række undersøgelser for at beskrive fænomenet, og forsøgt at klarlægge mekanismen bag musenes modstandsdygtighed overfor kræft.

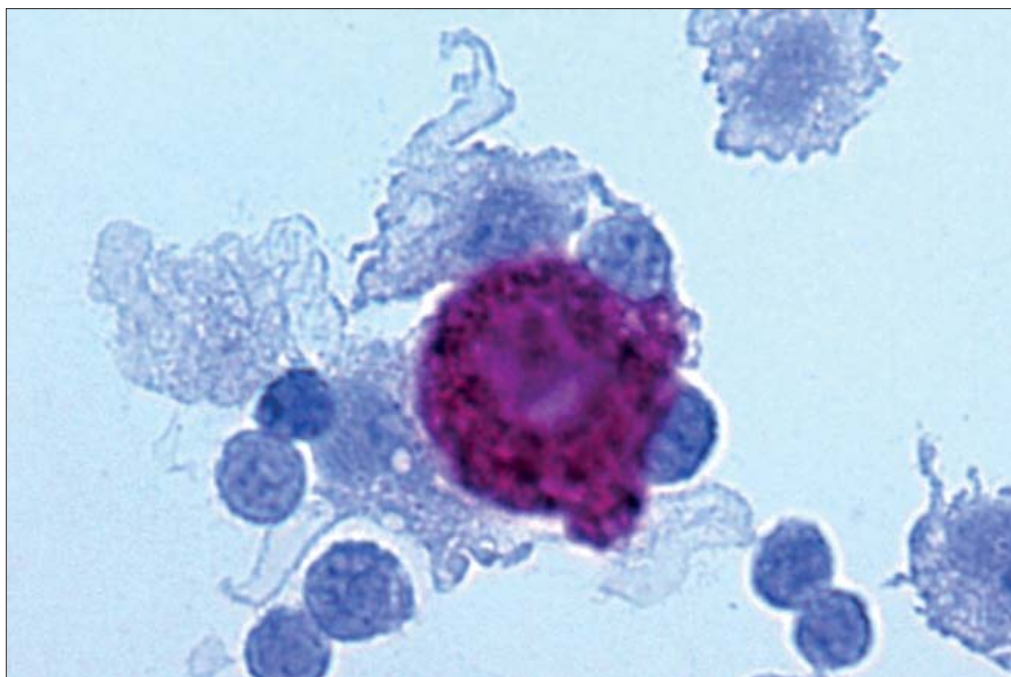
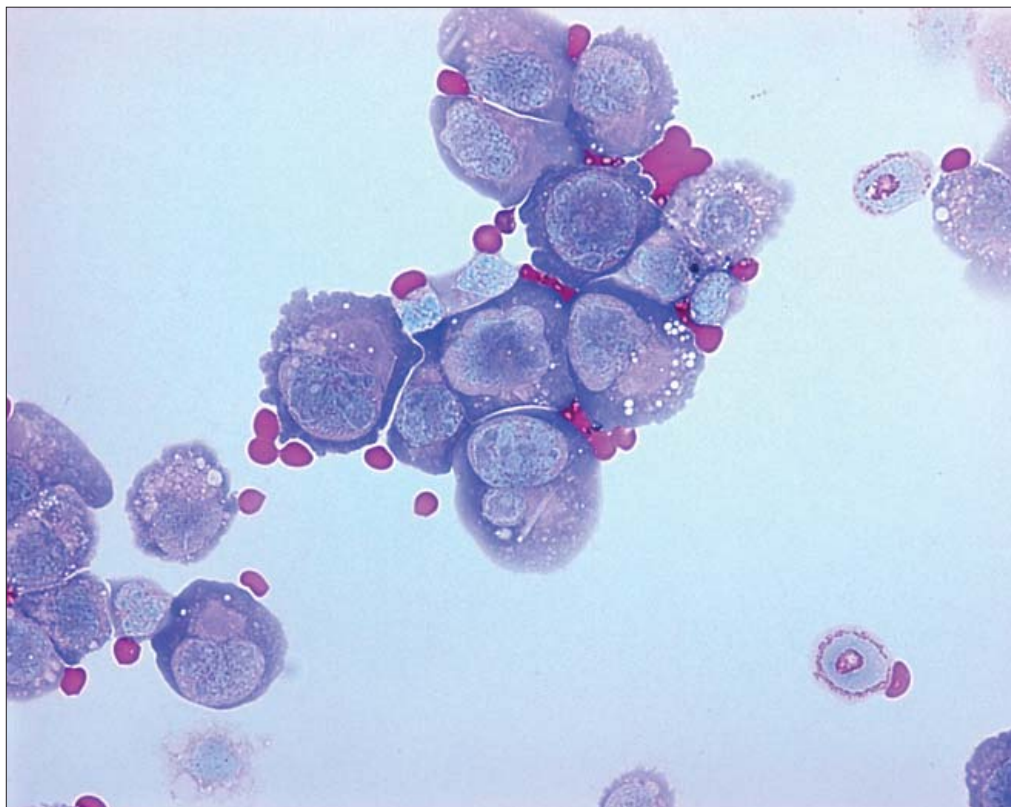
### Immunceller kan overføres til andre mus

Gruppen har uden held søgt at klarlægge det genetiske grundlag for modstandsdygtigheden overfor kræft i SR/CR musen. Trods anvendelsen af avancerede DNA-analysemetoder, har forskerne ikke kunnet påvise en forskel mellem generne hos SR/CR musen og almindelige mus. Til gengæld har man kunne vise, at tre forskellige cellepopulationer i immunforsvaret er involveret i at dræbe de indsprøjtede kræftceller, inden disse når at dele sig og etablere sig i musen. Disse tre grupper af immunceller tilhører den del af immunsystemet, som man kalder det *innate* eller naive immunsystem. I modsætning til det adaptive eller tillærte immunsystem kan det innate immunsystem bekæmpe infektioner uden tidligere at have været udsat for samme infektion, da det ikke er baseret på immunologisk hukommelse.

Denne del af immunsystemet udgør også den ældste del af immunsystemet – både i forhold til det enkelte individs



Hvis kræftceller indsprøjtes i hhv. normale og SR/CR mus, vil kræften etablere sig som tumorer i de normale mus, mens tumorerne vil blive nedkæmpet af SR/CR-musens immunforsvar. Overføres aktive immunceller fra SR/CR-mus til normale mus med tumorer, vil tumorerne blive nedbrudt.



Mikroskopibilleder af væske fra bughulen fra hhv. almindelige mus (øverst) og SR/CR-mus 48 timer efter, at der er indsprøjtet kræftceller. På billedet af væske fra den almindelige mus ses ingen immunceller men kun sammenklumpninger af kræftceller og røde blodlegemer. På billedet fra SR/CR-musen ser man derimod en kræftcelle omringet af immunceller, der er ved at destruere den.

udvikling og rent evolutionært. Tidligere har de fleste forsøg på eksperimentelle kræftbehandlinger og vacciner altid været baseret på aktivering af det adaptive immunsystem. SR/CR musens kræftresistens udgør derfor en

ny indgangsvinkel til kræftterapi via aktivering af immunsystemet.

Den amerikanske gruppe viste også, at man kan isolere disse tre grupper af immunceller fra SR/CR musen og ind-

sprøjte dem i almindelige mus med etablerede tumorer, hvorefter disse ca. tre uger efter overførslen af immuncellerne vil begynde at blive mindre, og efter nogen tid helt forsvinde.

## Resultater bekræftet i Danmark

På Afdeling for Eksperimentel Medicin på Panum Institutet har vi etableret en koloni af disse SR/CR mus. Vi er ifølge Dr. Cui den første forskergruppe uden for USA, der har modtaget SR/CR musen (hvilket vi gjorde i sommeren 2007). De amerikanske forskere ville gerne have fundene af SR/CR musens resistens overfor kræft bekræftet af en uafhængig forskergruppe, da disse resultater er lidt kontroversielle, og er blevet modtaget med nogen skepsis i det internationale forskningsmiljø.

Da vi fik SR/CR musen, gentog vi derfor de basale forsøg for at konstatere, at SR/CR mus ikke udviklede kræft efter indsprøjtning af kræftceller, mens vi konstaterede, at almindelige laboratoriemus udviklede kræft ved samme behandling. Dernæst avlede vi på SR/CR musene ved at parre dem med almindelige mus og observerede, at kræftresistensen blev nedarvet med en frekvens på ca. 30 % til afkommet. Grundlæggende har vi altså bekræftet den amerikanske forskergruppes resultater.

På baggrund af forsøgene påbegyndte jeg et 3-årigt Phd-forløb, som skal bidrage til at klarlægge de immunologiske mekanismer i SR/CR musen, der udspiller sig ved bekæmpelsen af kræft.

Jeg har arbejdet på dette projekt i over to år og har hovedsageligt forsøgt at kortlægge, hvilke immunceller der er involveret i bekæmpelsen af kræftceller. Desuden har jeg vist, at SR/CR musens immunceller ved overførsel til almindelige mus med voksende tumorer kan få disse til at forsvinde og efterfølgende gøre disse mus modstandsdygtige over for indsprøjtning af kræftceller. Dette er et fund, der skal undersøges i nærmere detaljer, så det bliver klart, hvilke immunceller fra SR/CR musen, der infiltrerer tumoren og dræber kræftcellerne. Det er nemlig kun kortlagt, at det især er de innate immunceller, der infiltrerer bughulen efter injektion af kræftcellerne, men ikke

om det er de samme immunceller, der også er ansvarlige for at infiltrere veletablerede tumorer og forårsage tilbagedannelse af tumorvævet, så den nedbrydes og forsvinder helt.

### Kræftbehandling via immunsystemet

At SR/CR musens immunceller er så effektive til at opdage og dræbe kræftceller, gør musen til en brugbar model for en hypotese, der går under navnet "cancer immunosurveillance" (dvs. kræft immunovervågning). Hypotesen går ud på, at der i alle individer forekommer abnorme celledelinger, der i nogle tilfælde ville føre til udvikling af kræft, hvis ikke vores immunsystem med det samme detekterede disse forandringer og slog de ændrede celler ihjel. Meget tyder på, at det netop er det, SR/CR musen er en sand mester i. Spørgsmålet er så, om det at blive klogere på SR/CR musens immunceller og deres evne til at genkende kræftceller og slå dem ihjel, vil kunne udnyttes til nye kræftbehandlinger hos mennesker.

Der findes i dag mange forskellige behandlingsmuligheder af mange kræftformer, men behandlinger, der involverer aktivering af vores eget immunsystem til at dræbe kræftceller, er stadig i sit tidlige stadie, og resultaterne af de humane kliniske forsøg har meget varierende

succesrater. Jeg finder, at konceptet med at bruge vores eget immunsystem til at bekæmpe kræft er meget lovende, og samtidig er det også den behandlingsmulighed, der vil give de færreste bivirkninger hos patienten. Vi antager, at vores immunsystem allerede i stor udstrækning beskytter os mod mange mulige kræftformer, men nogle gange formår kræften at skjule sig for immunsystemet og først bryde ud, når den er i stand til at undertrykke immunsystemet via kemiske signalstoffer. Så hvis man i disse tilfælde via en vaccine kunne aktivere immuncellerne overfor den aktuelle kræftform, ville man kunne skabe et så effektivt immunrespons, at kræften blev udryddet, og så oven i købet gøre individet modstandsdygtigt overfor fremtidige kræfttrusler.

### Fra mus til menneske

Hvor lovende resultaterne fra SR/CR musen end må forekomme, er det langt fra altid, at man kan overføre resultater fra laboratoriemus til mennesker. Der er gennem årene set adskillige eksempler på kræftbehandlingsstrategier, der giver meget lovende resultater i mus, hvor inducerede tumorer forsvinder helt efter behandlingen, men hvor resultaterne i de efterfølgende humane kliniske studier har været meget skuffende.

Dette gælder bl.a. de anti-angiogene stoffer (dvs. stoffer, der hæmmer kardannelse i tumorvævet), som i 90'erne viste lovende resultater i mus, idet de bremsede tumorernes vækst og nedbrød dem. I mennesker har disse midler ikke haft nær så god effekt, hvilket sandsynligvis skyldes, at kræft opstår spontant i mennesker, hvorimod kræft i de fleste musemodeller induceres via kræftfremkaldende stoffer eller implantation af kræftceller. Der er også forskel på immunsystemet hos mus og mennesker.

Selvom man ikke altid kan overføre resultater fra lovende kræftbehandlinger i mus direkte til mennesker, vil resultaterne fra mus altid bidrage til vores viden om kræftudviklingen og interaktionen med værtens immunsystem. Denne viden vil kunne anvendes i designet af fremtidige kræftbehandlinger. ■

### Videre læsning:

Cui, Z. et al. (2003): *Spontaneous regression of advanced cancer: Identification of a unique genetically determined, age-dependent trait in mice.* PNAS 100: 6682-7.

Hicks, A. M. et al. (2006): *Transferable anticancer innate immunity in spontaneous regression/complete resistance mice.* PNAS 103:7753-8.

### Om forfatteren



Janne Koch er ph.d.-studerende ved Afd. for Eksperimentel Medicin, Panum Institutet Københavns Universitet  
Tlf.: 3532 6462  
E-mail: jako@sund.ku.dk

Ph.d.-projektet omtalt i denne artikel udføres i samarbejde med mine vejledere; blandt andre Jann Hau og Henrik Elvang Jensen.

Hicks AM, Willingham MC, Du W, Pang CS, Old LJ, Cui Z. (2006): *Effector mechanisms of the anti-cancer immune responses of macrophages in SR/CR mice.* Cancer Immunology 31: 6-11.

Koch J, Boschian A, Hau J, Rieneck K. (2008): *Frequency of the cancer-resistant phenotype in SR/CR mice and the effect of litter seriation.* In Vivo 22(5):565-9.

## Orme går i dybden

De sidste par tiår har det været klart, at der selv dybt nede i undergrunden – så langt som mere end 3 km – findes liv i form af bakterier. Siden denne opdagelse har den almindelige antagelse været, at livet i den dybe undergrund kun bestod af encellede organismer, da de snære begrænsninger sat af høje temperaturer samt knaphed på plads, føde og ilt, forhindrede flercellede liv i at kunne trives. Men nu har Gaetan Borgonie fra Universitetet i Ghent, Belgien, sammen med internationale kolleger beskrevet fund af flercellede orme (nematoder), som er hentet op fra mere end en kilometers dybde i en sydafrikansk guldmine.

Ormene – der bl.a. omfatter en hidtil ukendt art – er omkring ½ mm lange. De er fundet i vand, der stammer fra vandfyldte sprækker, der strækker sig fra 0,9 og 3,6 km ned i undergrunden. Kulstof-14 analyser af sprækkevandet tyder på, at dette oprindeligt er regnvand med en alder på mellem 3.000 og 12.000 år.

Den nye orme-art *Halioccephalus mephisto* fundet 1,3 km nede i en Sydafrikansk guldmine. →

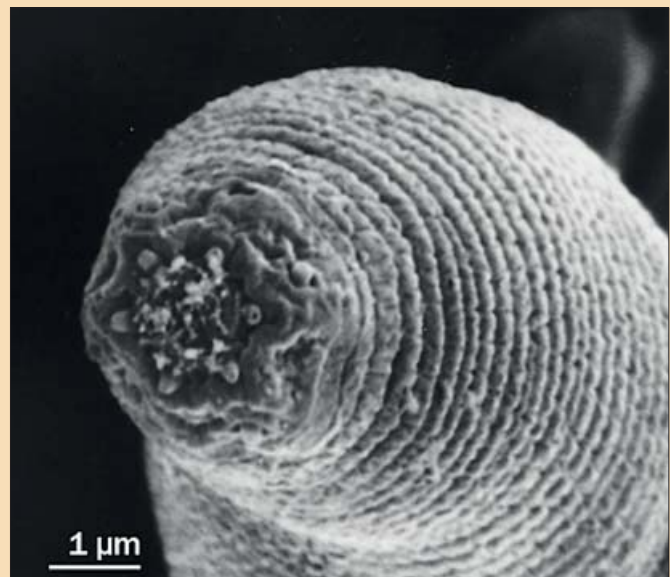


Foto: Gaetan Borgonie/University of Ghent