

Kan vi ved hjælp af of-CS og rVAR2 opdage kræft tidligere?

Frederikke Moll Engesgaard

Unge forskere 2016

Afsluttende projekt i Science Talent College '14

Sygdommen kræft er et stort samfundsproblem og mange mennesker har haft sygdommen tæt ind på livet. Antallet af kræfttilfælde stiger i hele verden og sygdommen er også den hyppigste dødsårsag i Danmark. Kræft er derved et stort sundheds- og samfundsproblem som kræver nye initiativer og forskning for at vi kan få bugt med den. Der findes i dag gode kræftbehandlinger, men et af de helt store og centrale problemer med sygdommen er ofte når man opdager den for sent. Chancen for at overleve kræft er større jo tidligere sygdommen opdages. Visse kræfttyper kan være vanskelige at opdage i tide da der ingen fysiske symptomer viser sig. Det er dermed ekstremt vigtigt at der udvikles teknologier og metoder til at opdage sygdommen kræft tidligere.

Med dette projekt ønskes der at finde en måde hvormed man kan opdage kræft meget tidligere end man gør nu. Der blev først taget udgangspunkt i hvorvidt man kan udvikle en chip der kan måle at en patient er ved at udvikle kræft i et meget tidligt stadie. Ideen bag dette var at en sådan chip skulle indopereres i de befolkningsgrupper som har en øget chance for at udvikle kræft såsom rygere over 60 år. Chippen var ment som en ekstra ydelse så behandlingen af sygdommen hurtigere kunne påbegyndes. Det var tiltænkt at chippen skulle sende et signal ind til et system på sygehusene som så derved ville få besked om at en given patient er ved at udvikle kræft. Det nærmeste sygehus kunne så indkalde patienten til yderligere undersøgelser, og behandlingen kunne derefter påbegyndes. I starten var tanken at chippen skulle måle en specifik glykosylering på CD44, og på denne måde detektere CD44 som diagnose af kræft. Tidligere i forløbet med dette projekt blev et forsøg på både en normal- og en malign blodprøve, AML, udført for at kunne påvise eller forkaste daværende hypotese. Her anvendtes dog blot et antistof rettet mod det normale CD44, så forsøget viste at man ikke kunne diagnosticere kræft udfra et antistof rettet mod normal CD44. Men da denne specifikke glykosylering, onkoføtalt chondroitinsulfat, som bl.a. Ali Salanti og Thomas M. Clausen har fundet ud af sidder på ca. 95% af alle kræftceller og ikke normale celler dog med undtagelse af placenta, sidder på mange andre antigener er netop dette onkoføtalt chondroitinsulfat, of-CS, et ideelt target.

Idet kræft ofte udvikler sig forholdsvis langsomt, med visse undtagelser, er det ikke nødvendigt at have en chip indopereret i kroppen. Derimod kan man have et apparat ved hver lægepraksis hvor der bliver udført en hurtig screening af patienters blod, spyt eller urin f.eks. hver tredje måned for normale befolkningsgrupper, mens befolkningsgrupper med en hvis risiko for at udvikle kræft kan blive screenet hyppigere. Et sådant apparat kunne være metoden flowcytometri. Min teori/teknologi er derved at man kan udføre flowcytometri med det of-CS bindende protein VAR2CSA, rVAR2, som bindes til næsten alle kræfttyper. Hvis rVAR2 så binder sig til visse celler i patientens prøve, kræftceller, kan man derved konstatere at patienten har kræft. Der var derved oprindeligt tiltænkt et forsøg hvor man undersøgte både normale blod- eller knoglemarvsprøver, maligne prøver og prøver som kun indeholder meget få kræftceller. Det kunne dog ikke rent praktisk lade sig gøre idet at man skal køre mange prøver for at påvise min teori/teknologi. Men for at kunne bakke den op, er der

Abstract

blevet udført et forsøg for at påvise at det særlige onkoføtalt condroitinsulfat, of-CS, er et ideelt universelt target for ovenstående teori/teknologi frem for CD44 idet of-CS kan sidde på mange andre molekyler end lige CD44. Ud fra netop dette har jeg lavet følgende hypotese, som jeg vil eftervise.

”rVAR2 kan anvendes til detektion af onkoføtalt condroitinsulfat, of-CS, som dermed er et ideelt universelt target for at kunne detektere kræft i modsætning til antigenet CD44, idet denne glykosylering af typen CSA er tilstede på mange proteiner, og kun findes på kræftceller, med undtagelse af placenta. Dermed kan denne detektion anvendes via flowcytometri til at konstatere, i et tidligt stadie, at en given patient har kræft”

Forsøget testede rVAR2 bindingen til 3 forskellige typer cancerceller som var U2OS, Knoglekræft, MCF-7, brystkræft, og HeLa, livmoderhalskræft. Der blev udført 27 prøver i alt, hvilket vil sige 9 prøver for hver type kræftcelle. Disse prøver var følgende V5, 400nM VAR2, 200nM VAR2, 100nM VAR2, 50nM VAR2, CSA, DBL4, CD44 og Mouse hvoraf V5, CSA, DBL4 og Mouse var kontrolprøver. Forsøget viste at rVAR2 bindes til kræftceller, og at of-CS ikke blot er siddende på cellemarkøren CD44, men at man i stedet opnår en universel target til at detektere kræft ved at se på rVAR2's detektion af onkoføtalt CS. Man kan dog ikke konkludere noget på et så lille forsøg, men man kan i stedet få flere ideer om hvad man tror er gældende. Så ud fra dette forsøg fås en ide om at anvende denne detektion af of-CS med rVAR2 via flowcytometri til at konstatere, i et tidligt stadie, at en given patient har kræft godt kan lade sig gøre. Hypotesen kan derved formodentlig påvises. Der kan dog godt være tale om en lidt sen markør idet man først konstaterer at en given patient har kræft når metastasen er i gang, altså når tumorcellerne er begyndt at cirkulere i blodbanen. Desuden er dette of-CS også udtrykt på placentaceller som også vil havne i blodbanen, dog er placentaceller kun tilstede i gravide kvinder. Endnu et problem der kan være med at detektere of-CS med rVAR2 via flowcytometri i blodprøver er at koncentrationen af kræftceller er meget lille i forhold til erythrocytter og leukocyter, dog kan dette løses ved at opkoncentrere prøven nok gange.

Det kan konkluderes at rVAR2 detektion af onkoføtalt CS er ideelt universelt target for min teori/teknologi. Grundet forsøgets størrelse kan hypotesen ikke med sikkerhed påvises, men efter dette forsøg er fornemmelsen for at den er sand blive stærkere. Jeg formoder derved at min teori/teknologi kan realiseres i virkeligheden hvis blot de rette forsøg kan blive sat op. Et yderligere forsøg der kan blive udført for at påvise min hypotese, og derved understrege at min teori/teknologi kan virke i praksis kunne f.eks. være at man kørte flowcytometri med omkring 1000 patientblodprøver hvoraf en tredjedel er maligne blodprøver, hvori der er kræftceller, en tredjedel normale blodprøver samt en tredjedel i ”mellemstadie” altså blodprøver hvor der kun er få kræftceller. Dette forsøg vil formodentlig vise at man kan detektere kræft med rVAR2 uanset hvilken tilstand blodprøven er i. Dette forsøg kunne være utrolig interessant at udføre. Hvis dette system med flowcytometri ved lægepraksisser kan komme op og køre kan vi få diagnosticeret kræft i et tidligere stadie end vi hidtil før har kunnet blot ved at patienten skal aflevere en blodprøve ca. hver tredje måned. På denne måde kan vi forhåbentlig redde flere liv.