



200 ÅR AV

VETENSKAP
UTBILDNING
KVALITET

Kromosomer och cancer

Felix Mitelman

SÖDERBERGSKA PRISET I MEDICIN 2008

Torsten och Ragnar Söderbergs stiftelser · Svenska Läkaresällskapet
Svenska Läkaresällskapets handlingar · Band 117 · Häfte 2 · 2008
Illustrationer: xxx
Tryck: Intellecta Tryckindustri AB · Stockholm 2008
ISSN 0349-1722

Torsten och Ragnar Söderbergs stiftelser

Torsten och Ragnar Söderberg var söner till generalkonsul Olof A. Söderberg och hans hustru Otilia, född Herzog. *Torsten Söderberg*, född 1894, var jur. kand., generalkonsul för Rumänien och chef för familjeföretaget Söderberg & Haaks verksamhet i Göteborg. Dessutom var han bl. a. ordförande i Göteborgs Köpmansförening samt vice ordförande i Göteborgs Handelskammare och Hamnstyrelse. Han avled 1960. *Ragnar Söderberg*, född 1900, var diplomerad från Handelshögskolan i Stockholm, sedermera ekonomie doktor h c, och liksom sin far generalkonsul för Norge. Dessutom var han bland annat ordförande i Söderberg & Haak, Ratos, Holmens bruk, Bulten Kanthal, Electrolux, Esselte och Skandia samt vice ordförande i Asea och Stockholms Enskilda Bank. Han avled 1974. Bröderna grundade Ratos AB.

Den 5 maj 1960 undertecknades de två donationsurkunderna till Torsten och Ragnar Söderbergs stiftelser av de två bröderna, Torstens hustru Wanja, född Aminoff, samt av donatorernas barn. Torsten Söderbergs stiftelse har sitt säte i Göteborg och Ragnar Söderbergs stiftelse sitt i Stockholm. Stiftelserna ger gemensamma anslag till vetenskaplig forskning och vetenskaplig undervisnings- och studieverksamhet företrädesvis inom de ekonomiska, medicinska och rättsvetenskapliga områdena.

Det *Söderbergska Priset* utdelas vartannat år inom ekonomi eller rättsvetenskap och vartannat år inom medicin. I det förra fallet efter beslut av Kungl. Vetenskapsakademien och i det senare i samarbete med Svenska Läkaresällskapet.

Söderbergska Handelspriset utdelas varje år i samråd med Svensk Handel.

Vart fjärde år genom Svenska Läkaresällskapet och vartannat år i samarbete med rektorerna vid Handelshögskolorna i Stockholm och Göteborg, dekanerna vid de juridiska fakulteterna samt tidigare pristagare, utdelas det *Söderbergska Journalistpriset* till den som genom framstående journalistisk insats bidragit till spridande av kunskap om medicin, ekonomi eller juridik.

Genom Röhsska Konstslöjdmuseet utdelas varje år *Torsten och Wanja Söderbergs Pris* för nyskapande och framstående gärning inom konsthantverk och design. Detta är ett nordiskt pris.

TIDIGARE MOTTAGARE AV SÖDERBERGSKA
PRISET I MEDICIN SAMT EKONOMI OCH RÄTTSVETENSKAP

- 2007 Per Krusell**
- 2006 Catharina Svanborg och Lars Björck*
- 2005 Nils Jareborg och Jan Ramberg**
- 2004 Anita Aperia*
- 2003 Lars Calmfors**
- 2002 Hans G Boman*
- 2001 Per Henrik Lindblom**
- 2000 Anders Björklund och Olle Lindvall*
- 1999 Jörgen W Weibull**
- 1998 Jan-Åke Gustafsson*
- 1997 Anders Agell**
- 1996 Björn Dahlbäck*
- 1995 Torsten Persson**
- 1994 Jan Holmgren och Ann-Mari Svennerholm*
- 1993 Bertil Bengtsson**
- 1992 Per Ingvar Brånemark*
- 1991 Lars E O Svensson**
- 1990 Per Björntorp*
- 1989 Kurt Grönfors**
- 1988 Nils G Kock*
- 1987 Assar Lindbeck**
- 1986 Rolf Luft*

* Genom Svenska Läkaresällskapet

** Genom Kungl. Vetenskapsakademien

SVENSKA LÄKARESÄLLSKAPETS
KOMMITTÉ FÖR SÖDERBERGSKA PRISET 2006

Peter Aspelin (ordförande) · Anna Engström-Laurent · Peter Friberg · Olle Stendahl ·
Håkan Billig. Adjungerade från Torsten och Ragnar Söderbergs stiftelser: Edvard Sö-
derberg · Hans Wigzell. Adjungerad från Svenska Läkaresällskapet: Mats Bauer.
Sekreterare: Margaretha Petrini

SVENSKA LÄKARESÄLLSKAPET

är läkarnas vetenskapliga organisation med syfte att främja vetenskap, utbildning och
kvalitet inom hälso- och sjukvård.



Foto: Lasse Skog

2008 års pristagare Felix Mitelman flankeras av Erik Söderberg och Tomas Söderberg, ordförande i Ragnar respektive Torsten Söderbergs stiftelser samt Peter Aspelin, Svenska Läkaresällskapets ordförande.

Felix Mitelman
professor i klinisk genetik
Lunds universitet
221 85 Lund
e-post felix.mitelman@med.lu.se

Förord

Det Söderbergiska Priset i medicin 2008 på en miljon kronor har tilldelats professor Felix Mitelman vid Lunds universitet för hans pionjärsatser inom cancertyogenetiken samt hans framgångsrika forskning inom detta område.

Felix Mitelman är 68 år, fick sin läkarutbildning i Lund och disputerade i medicin 1972 vid Lunds universitet där han blev professor i klinisk genetik 1980.

Felix Mitelman finns till vardags på sektionen för klinisk genetik på Lunds universitet. Han hyser ett stort internationellt anseende inom cancerforskningen. Bland annat genom databasen ”Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer” där information om över 50 000 cancerpatienter och de kromosomavvikelser som legat bakom sjukdomen finns registrerad.

Felix Mitelman insåg tidigt värdet av molekylärbiologin när det gäller sambandet mellan cancer, kromosomer och DNA. Hans väg till internationellt erkännande och prisbelöning visar värdet av att satsa inte bara på forskning med tydliga kliniska tillämpningar, utan även på grundforskning med mindre tydlig praktisk nytta.

Felix Mitelman gjorde i början på 1970-talet grundläggande experimentella studier som visade att specifika kromosomavvikelser spelade en viktig etiologisk roll för uppkomsten av cancer. Han var också den förste som kunde bekräfta detta hos patienter med akut myeloisk leukemi. Därefter har han utfört ett flertal studier som har lett till upptäckten av ett flertal patogenetiskt viktiga gener som uppkommit till följd av specifika kromosomavvikelser vid såväl hematologiska sjukdomar som solida tumörer.

Professor Felix Mitelman är en högt meriterad, kreativ forskare med över 700 vetenskapliga publikationer. Han har varit en pionjär inom modern cancertyogenetik och är idag en självskrivna förgrundsgestalt inom sitt forskningsområde, en osedvanligt aktiv och produktiv forskare. Professor Mitelman är ledamot av bl.a. Kungliga Vetenskapsakademien och American Academy of Arts and Sciences och har också tilldelats bl.a. Svenska Läkaresällskapets jubileumspris och Eric K. Fernströms stora nordiska pris.

Felix Mitelman är en pionjär inom cancerforskningen och hans unika insatser inom detta område motiverar väl att han tilldelas det Söderbergiska Priset 2008.

Peter Aspelin, professor
Ordförande i Svenska Läkaresällskapet
Ordförande i Söderbergiska priskommittén

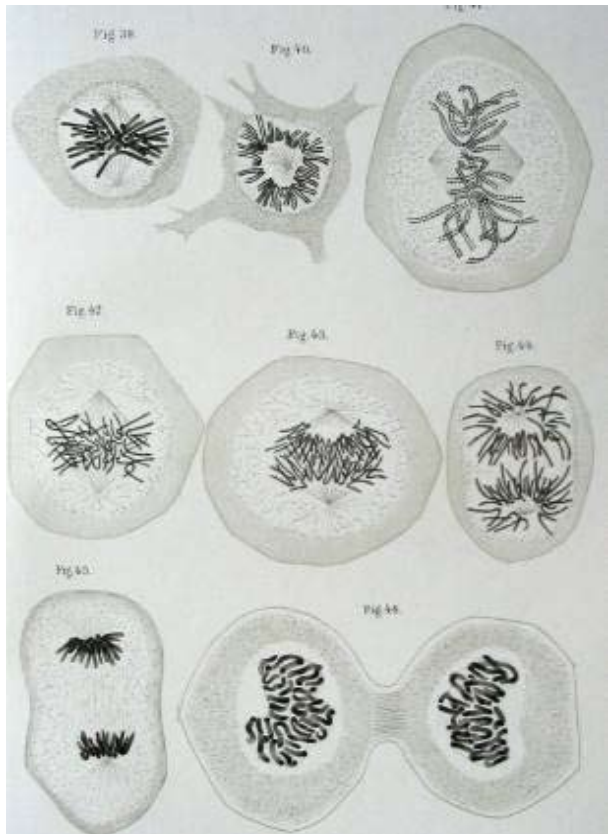
Kromosomer och cancer

Redan på 1600-talet började man förstå att organismer är uppbyggda av celler, men först i början av 1800-talet, sedan bättre mikroskop framställdes, beskrevs den viktigaste beståndsdel i cellen, nämligen cellkärnan. Det gick ytterligare några decennier innan man fann att även cellkärnan består av olika delar. De viktigaste av dem alla, kromosomerna, avbildades första gången i växtceller på 1840-talet och hos människa i slutet av 1870-talet. Vid denna tid blev det klart att befruktningen innebär en förening mellan en honlig och en hanlig köns cell, närmare bestämt en sammansmältning av dessa cellers kärnor och därmed ett sammanförande av deras kromosomer. Mot slutet av 1870-talet blev det också uppenbart att celler uppkommer genom delning och inte som man tidigare trott *de novo* genom någon form av kristallisationsprocess av substanser som omger cellerna – en tanke som under flera decennier hade vilselett forskningen om celldelningen. Den forskare som mer än någon annan bidrog till att förändra den förhärskande synen på hur celler förökar sig och som klarade sambandet mellan celldelningen och kromosomerna var Walther Flemming. Han visade i en serie förnämliga studier i början av 1880-talet att kromosomerna under den största delen av cellens liv framträder som ett fintrådigt nätverk, men vid celldelningen (mitosen) kondenseras de till distinkta färgbara kroppar (Figur 1), därav namnet (kromos = färg, soma = kropp) myntat 1888 av Wilhelm von Waldeyer. Flemming noterade att varje kromosom i en cell i samband med celldelningen klyvs på längden varefter de båda hälfterna överförs till var sin dottercell. Han postulerade att en cellkärna har gett upphov till två nya celler med var sin kärna och det är kromosomerna som svarar för kontinuiteten av kärnmaterialet när en cell delar sig – en helt korrekt slutsats som står sig än i dag. Det skulle dock dröja två decennier innan man kom till insikt om att kromosomerna är bärarna av arvsanlagen. Men redan innan kromosomernas funktion blev klarlagd, och således utan att till fullo förstå den biologiska innebörden av sitt fynd, gjorde emellertid David von Hansemann år 1890 en iakttagelse som för första gången knöt samman kromosomerna med cancer.

Under mer än 1 500 år, alltsedan Claudius Galenos (född 129 i Pergamon,

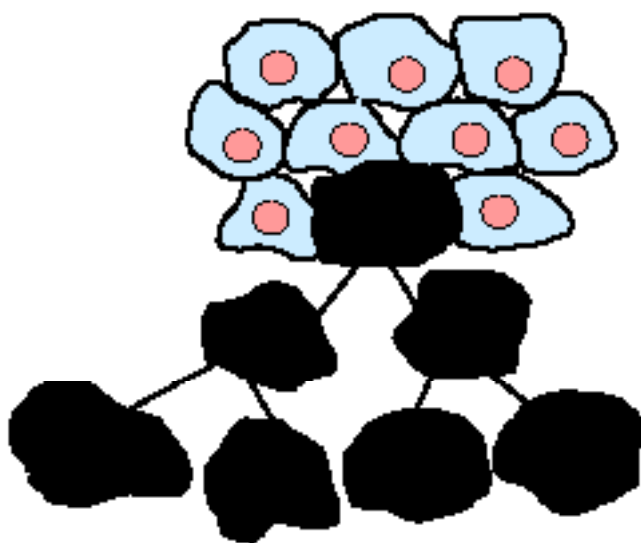
död 199 i Rom), ansågs cancer som uttryck för en allmänsjukdom, en rubbning i kroppens vätskor. Vad som yttrade sig som en växande svulst tolkades som en inlagring i vävnaden av ett ämne från blodet. Först under 1700-talet framkom tanken att cancer var en lokal sjukdom som var oberoende av kroppens tillstånd i övrigt. Fast underlag fick denna uppfattning emellertid inte förrän långt in på 1800-talet när Rudolph Virchow fastslog att en cancer byggs upp av en lokal ansamling av nybildade celler. Cancerproblemet blev ett cellproblem och intresset koncentrerades på vad som skilde en cancercell från andra celler. Det var inom detta nya forskningsområde som patologi och genetik förenades genom von Hansemanns viktiga upptäckt 1890. Han studerade magcancer och fann att cancercellerna, till skillnad från normala celler, visade tecken på störningar i celldelningsmekanismen med en ojämn fördelning av kromosomerna till dottercellerna som följd. Fenomenet var enligt von Hansemann så konstant att det borde kunna användas som ett diagnostiskt kriterium på cancerceller – en profetisk utsaga: abnorma celldelningar används fortfarande i dag av patologer världen runt som ett tecken på cancer.

På basen av von Hansemanns iakttagelser och egna studier av konsekvenser av abnorma celldelningar i sjöborrar framförde Theodor Boveri år 1914 i boken *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren* en djärv och förvånansvärt framsynt hypotes, nämligen att kromosomavvikelser, som uppkommer som en följd av rubbningar i den normala celldelningsmekanismen i en cell, är den direkta orsaken till att cellen omvandlas till en cancercell; när denna cancercell delar sig över-



Figur 1: Den första illustrationen av kromosomerna vid celldelningen ur W. Flemmings bok *Zellsubstanz, Kern und Zellteilung* från 1882.

förs ”canceregenskapen” till dottercellerna (Figur 2). Denna somatiska mutationsteori, som kan sägas vara startskottet för cancerkromosomforskningen, har i huvudsak visat sig vara helt korrekt. Det skulle dock dröja ett halvt sekel innan det över huvud taget blev möjligt att styrka eller motbevisa hypotesen. Förutsättningen var förbättrad metodik som tillät studier inte bara av celldelningen som sådan utan också av de enskilda kromosomerna. Den dåvarande tekni-



Figur 2. Huvudprincipen i den somatiska mutationsteorin: En cancercell uppstår genom en genetisk skada i en kroppscell; den genetiska förändringen överförs i samband med efterföljande celldelningar till dottercellerna. Följaktligen har alla cancerceller samma genetiska avvikelse när en cancer diagnosticeras.

ken att framställa kromosompreparat genom inbäddning av hela vävnadsbitar i paraffin, snittning i mikrotom och färgning av snitten var alltför primitiv för att tillåta ens approximationer av kromosomernas antal eller struktur. Att påvisa kromosomavvikelser i cancerceller när man inte ens kunde fastställa den normala kromosomuppsättningen föreföll under lång tid som ett olösligt problem.

Cytogenetikens utveckling

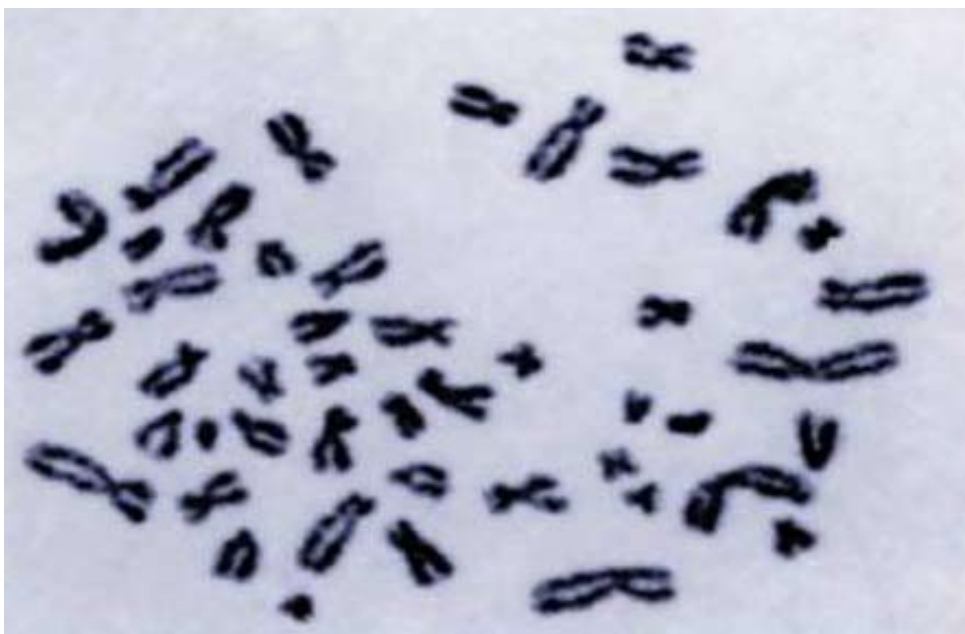
I nförandet av s.k. squash-teknik under 1920-talet, varvid cellerna manuellt pressades sönder mellan täckglas och objektglas i en vätska som samtidigt fixerade cellerna och färgade kromosomerna, utgjorde ett första viktigt framsteg. Fortfarande kunde man emellertid inte sprida kromosomerna tillräckligt mycket från varandra för att kunna göra exakta analyser. Det behövdes ytterligare tre metodologiska innovationer för att lösa problemet, nämligen vävnadsodlingsteknik, förbehandling av cellerna med colchicin och användningen av hypotona lösningar vid kromosomprepareringen.

Principen för odling av celler och vävnader *in vitro* etablerades 1885 då Wilhelm Roux lyckades med att få embryonal kycklingvävnad att överleva i en varm saltlösning under några dagar. I en serie arbeten under perioden 1907-1910 utarbetade Ross Harrison en någorlunda reproducerbar teknik med vilken nervceller från grodor kunde förmås att kontinuerligt växa i kultur under längre perioder med bibehållen funktion. Därmed föddes vävnadskulturen som praktisk laborieteknik, men dess användning förblev under lång tid begränsad, till stor del beroende på de ofta förekommande bakterieinfektionerna i kulturerna. Först genom introduktionen av antibiotika under 40-talet och utvecklingen av standardiserade högkvalitativa näringslösningar under 50-talet fick vävnadsodlingstekniken sitt egentliga genombrott.

Colchicin, en giftig substans som utvinns ur lökväxten tidlösa (*Colchicum autumnale*), har sedan antiken använts inom medicinen som bl.a. urindrivande medel och för behandling av gikt. Colchicinetts effekt på kromosomerna klarades på 1930-talet av bl.a. Albert Levan i Lund. Colchicin bedövar kärnspolen (kontraktila fibrer som fäster på varje kromosom och drar isär dem till de båda blivande dotterkärnorna) och celldelningen stoppas därmed i metafase – det stadium av celldelningen då kromosomerna lättast kan studeras. Hämmningen av kärnspolen åstadkommer vidare att kromosomerna blir fria från varandra och således lättare kan sprida sig i ett plan vid prepareringen. En tredje effekt av colchicin är att det påverkar kromosomernas yta fördelaktigt så att detaljstrukturerna får en klarare relief.

Hypotonbehandlings inverkan på kromosomer i vävnadsodlade celler upptäcktes av T.C. Hsu år 1952 genom en ren tillfällighet. Några preparat hade av misstag sköljts i hypotonisk i stället för i fysiologisk saltlösning. Resultatet var att cellerna, p.g.a. det osmotiska trycket, svällde upp och gav kromosomerna mer plats att sprida sig från varandra vid kromosomprepareringen. En negativ effekt av hypotonbehandling är emellertid att kromosomernas yta blir mindre väl avgränsad, alltså en motsatt effekt till den vid colchicinbehandling. De bilder som Hsu publicerade utgjorde visserligen ett mycket stort framsteg i jämförelse med tidigare illustrationer av kromosomer från icke hypotonbehandlade celler men var dock inte klara nog att tillåta exakt kromosomtalsbestämning.

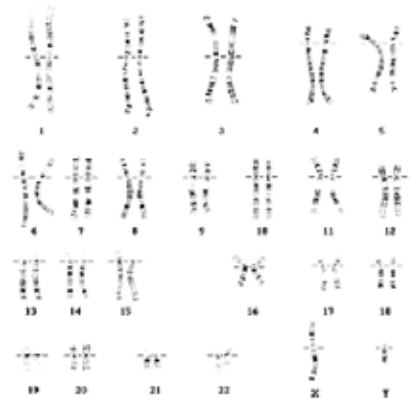
Det var kombinationen av de tre metoderna som åstadkom det avgörande framsteget och året 1956 utgör en milstolpe inom den humana cytologin. Då lyckades Joe Hin Tjio och Albert Levan i Lund att för första gången framställa kromosompreparat av utmärkt kvalitet från vävnadsodlade humana lungceller och visade helt överraskande att människans kromosomtall inte var 48, som man tidigare trott, utan 46 (Figur 3). Tillgången till en säker metodik som rutinmäs-



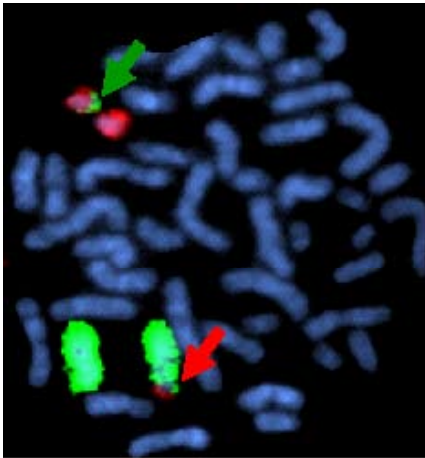
Figur 3. Originalbilden från Tjio och Levans publikation från 1956 (*Hereditas* 42:1-6) som för första gången tydligt visade att människan har 46 kromosomer.

sig gav analyserbara bilder av människans och andra däggdjurs kromosomer blev upptakten till en period av febril aktivitet och en lavinartad utveckling av forskning om kromosomförändringar vid olika sjukdomar, inte minst cancer.

Fortfarande återstod dock ett viktigt metodologiskt problem som inte skulle lösas förrän drygt tio år senare, nämligen möjligheten att kunna identifiera och detaljstudera varje enskild kromosom. Med 1950-talets teknik kunde kromosomerna klassificeras i sju grupper men inom grupperna kunde endast ett fåtal kromosomer särskiljas från varandra, vilket naturligtvis kraftigt begränsade möjligheterna till exakta studier av avvikelser. Problemet löstes av Torbjörn Caspersson och Lore Zech i Stockholm år 1970. De beskrev då en helt ny metod att färga kromosomer så att omväxlande mörka och ljusa band framträdde utefter kromosomernas längdaxel – ett bandmönster som var specifikt för varje enskilt kromosompar. Med denna s.k. bandfärgningsteknik blev det plötsligt möjligt att exakt identifiera inte bara samtliga kromosomer, utan även delar av enskilda kromosomer (Figur 4).



Figur 4. Människans normala kromosomuppställning efter färgning med s.k. bandfärgningsteknik. Kromosomerna uppträder parvis; inom varje par härrör den ena kromosomen från modern, den andra från fadern. Kromosomerna kan särskiljas på basen av sin storlek och mönstret av omväxlande ljusa och mörka band utefter kromosomerna. Kromosomerna härrör från en man med en X och en Y-kromosom. Kvinnor har två X-kromosomer.



Figur 5. Exempel på modern s.k. fluorescent *in situ* hybridisering. Två kromosompar har färgats i olika färg: kromosom 12 i grönt, kromosom 21 i rött. Man ser att det skett ett utbyte av material mellan två av kromosomerna, en förändring som är så liten att den inte kan upptäckas med konventionell bandfärgningsteknik.

Den nya tekniken revolutionerade kromosomanalysen. Under de senaste decennierna har möjligheten att detaljstudera kromosomer förfinats ytterligare genom tillkomsten av en ny sofistikerad metodik, s.k. fluorescent *in situ* hybridisering, baserad på kunskapen om det genetiska innehållet i varje kromosom (Figur 5). Med denna teknik kan enskilda kromosomer eller specifika delar av kromosomer, t.o.m. enskilda gener, framställas i olika färg vilket gör det möjligt att med en tidigare oanad precision påvisa mycket små avvikelser som inte kan upptäckas med konventionell bandfärgningsteknik.

Cancerkromosomforskning

– en kort historik

Det kan vara av intresse att notera att upptäckten av människans normala kromosomuppsättning i själva verket var ett cancerkromosomprojekt. Albert Levan, som initierade studien, var ursprungligen botaniker men blev i slutet av 40-talet intresserad av kromosomer i cancer och under tidigt 50-tal gjorde han och andra forskare, framför allt Sajiro Makino i Japan och John Biesele och Theodore Hauschka i USA, flera banbrytande upptäckter som lade grunden till modern cancerkromosomforskning. Konceptuellt viktigast var att de visade att cancerceller kännetecknas av en kontinuerlig och lagbunden kromosomal evolution, en darwinistisk anpassning till olika miljöer jämförbar med den naturliga evolutionen på organismnivå. Cancerceller är alltså populationer i dynamiska jämviktstillstånd, där ständiga växlingar ligger på lur; cancercellsevolutionen liksom den naturliga evolutionen avspeglar i varje ögonblick balansen mellan ärftlig variation och selektion, med andra ord: survival of the fittest. Under denna första period inom cancerkromosomforskningen fick man således god kännedom om vissa grundläggande principer för kromosomvariationen i cancerceller, men det viktigaste problemet återstod att lösa, nämligen att identifiera de enskilda kromosomavvikelserna. Det var just detta problem som var drivkraften för Albert Levan att påbörja sina studier av människans normala kromosomer. Motivet var inte primärt ett intresse i det normala kromosomtalet, som ju har ett begränsat värde i sig och som i varje fall vid den tidpunkten inte hade några uppenbara implikationer, utan hoppet att denna kunskap skulle vara av hjälp för att besvara den grundläggande frågan om kromosomförändringar spelar någon roll för omvandlingen av en normal cell till en cancercell.

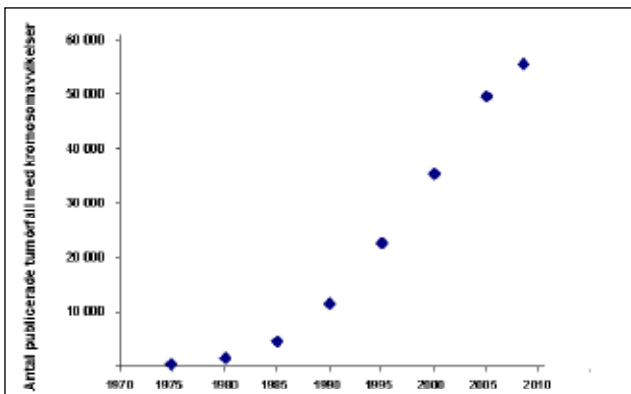
Bara fyra år senare kom en upptäckt som omedelbart tycktes bekräfta tanken att kromosomavvikelser verkligen spelar en viktig roll för canceruppkomst. År 1960 fann två forskare i USA, Peter Nowell och David Hungerford, att patienter med en speciell leukemiform – kronisk myeloisk leukemi – hade en karakteristisk kromosomavvikelse i leukemicellerna (Figur 6) medan de friska cellerna hade en normal kromosomuppsättning. Den abnormala kromosomen, som fick beteckningen Philadelphiakromosomen efter den stad där den upptäckts, tycktes

i ett slag verifiera Boveris somatiska mutationsteori från 1914. Det var rimligt att tänka sig att den förvärvade specifika kromosomförändringen, ett perfekt exempel på en somatisk mutation som uppkommit i en benmärgscell, var den direkta orsaken till leukemiuppkomsten. Parentetiskt kan nämnas att principen att namnge abnormala cancerkromosomer med stadsbeteckningar övergavs under tidigt 60-tal men Philadelphiakromosomen – den första cancerspecifika avvikelsen – har av sentimentala skäl överlevt till denna dag.

Upptäckten av Philadelphiakromosomen blev startskottet för en intensiv utveckling av forskningsområdet, i synnerhet efter introduktionen av bandfärgningstekniken i början av 70-talet. Figur 7 visar antalet publicerade tumörfall med kromosomförändringar som identifierats med bandfärgningsteknik sedan 1970. Kromosomavvikelser har i dag beskrivits i 55 000 tumörfall, drygt 1 000 karakteristiska förändringar av samma typ som Philadelphiakromosomen är kända och i hälften av dessa vet vi exakt vad avvikelserna leder till på molekylär nivå (se nedan). Resultaten av denna forskning har fått avgörande betydelse för förståelsen av hur cancerceller uppkommer och utövar sin verkan och denna kunskap har dessutom successivt kunnat införlivas i praktisk sjukvård för diagnostik, prognosbedömning och terapival.



Figur 6. Philadelphiakromosomen (Ph, utmärkt med röd pil) vid kronisk myeloisk leukemi – den första karakteristiska kromosomavvikelsen i cancer som beskrevs 1960 av P. Nowell och D. Hungerford. Den abnormala kromosomen uppfattades till en början som resultatet av en deletion (förlust av kromosommaterial) av en av de minsta kromosomerna, men 1973 kunde Janet Rowley med hjälp av den nya bandfärgningstekniken visa att den i själva verket uppkommit genom en translokation av det terminala segmentet på kromosom 22 till kromosom 9 (svart pil).

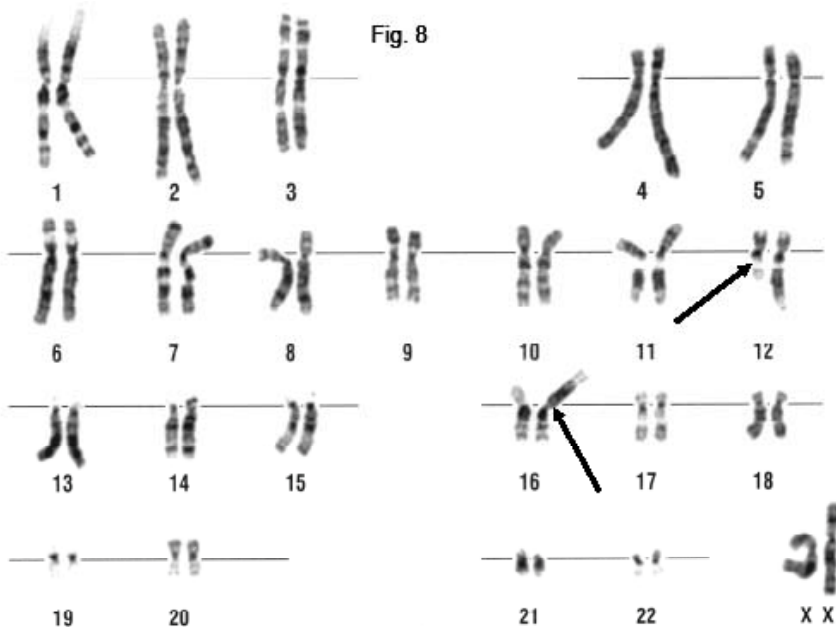


Figur 7. Antalet cancerfall med kromosomavvikelser som beskrivits i den vetenskapliga litteraturen sedan början av 1970-talet då bandfärgningstekniken fick sitt genombrott. Alla kromosomavvikelser i cancerceller registreras kontinuerligt i en databas i Lund och denna information är allmänt tillgänglig på Internet.

Kromosomförändringar i cancer

Grundforskning

Kromosomförändringarna i cancerceller kan se ut på många olika sätt, t.ex. utbyte av kromosommaterial mellan kromosomer, förflyttning av segment inom en kromosom och tillskott eller förluster av hela eller delar av kromosomer. (Figur 8) visar en typisk kromosomavvikelse i cancer: Utbyte av två segment

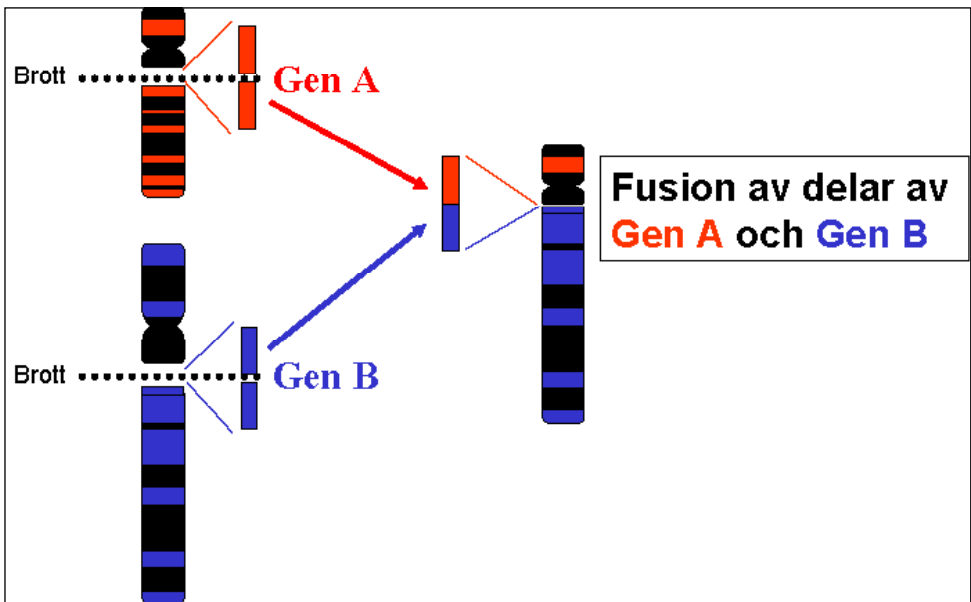


Figur 8. En typisk kromosomavvikelse i en cancercell – en s.k. reciprok translokation. Två kromosomer, i detta fall kromosomerna 12 och 16, har brutits av och de två segmenten nedanför brottspunkterna har felaktigt läkt samman så att de bytt plats med varandra. Brottspunkterna i de två kromosomerna anges med pilar.

mellan kromosomerna 12 och 16. Ett ständigt stigande antal av sådana avvikelser har visats vara starkt associerade med bestämda tumörformer. Mycket talar för att dessa endast utgör toppen av ett isberg och en fortsatt kartläggning kan således förväntas påvisa ett mycket stort antal tumörassocierade kromosomförändringar. All tillgänglig information om kromosomavvikelser i cancer registreras kontinuerligt sedan 1979 i en databas i Lund och är genom ett samarbete med

US National Cancer Institute fritt tillgänglig på Internet (<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>) som en integrerad del av The Cancer Genome Anatomy Project – ett interdisciplinärt program med syftet att skapa en infrastruktur, en plattform, för kartläggning av cancercellers genetiska profil.

Varför kromosomavvikelser uppkommer i en cell vet vi fortfarande inte men detaljanalys på DNA-nivå av tumörassocierade specifika kromosomavvikelser har under de senaste två decennierna dramatiskt ökat vår förståelse för den roll de spelar för canceruppkomst. Samtliga kromosomförändringar som hittills kunnat analyseras på molekylär nivå har nämligen visats leda till förändringar av cancerframkallande gener i brottpunkterna i de förändrade kromosomerna. För närvarande har närmare 500 gener av direkt betydelse för canceruppkomst kunnat identifieras på detta sätt. En mycket vanlig mekanism är att två kromosomer bryts av och läker samman på ett felaktigt sätt. Delar av två gener, en i vardera av de två brottpunkterna, förenas därmed och bildar en s.k. fusionsgen (Figur 9).



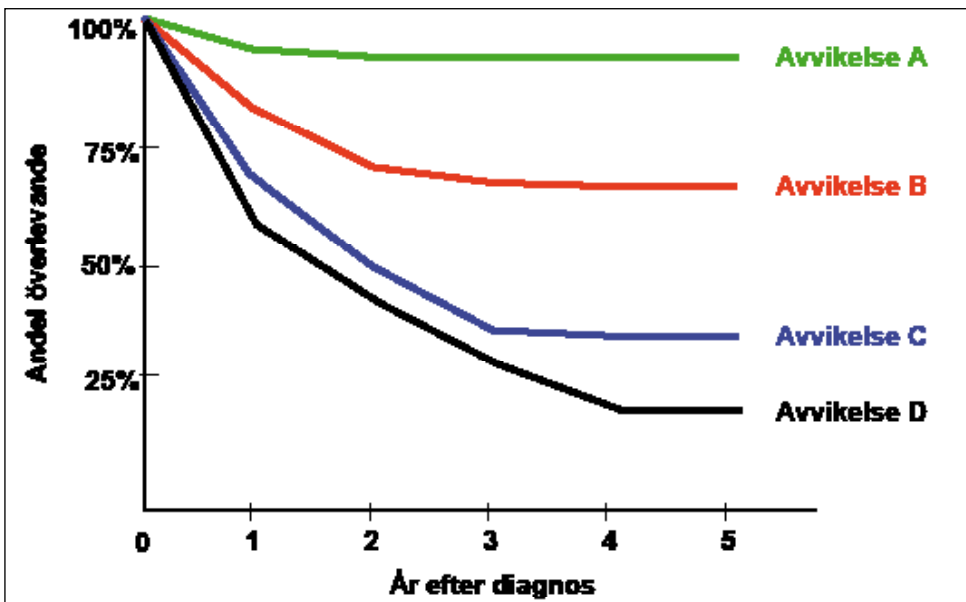
Figur 9. En vanlig konsekvens av kromosomavvikelser är att det uppkommer en s.k. fusionsgen, d.v.s. en sammansmältning av delar av två gener. I vardera brottspunkten på de två kromosomer som brutits av sitter generna A och B och när kromosomsegmenten nedanför brottsställena läks samman felaktigt (se Figur 8) kommer delar av de två generna att förenas. Fusionsgenen A-B kodar för ett abnormt fusionsprotein, som kan omvandla en normal cell till en cancercell.

Kromosomavvikelsen leder till att det antingen bildas en helt ny abnorm gen eller att en intakt gen genom kromosomförflyttningen uttrycks på ett felaktigt sätt. Experimentella studier har visat att dessa nya fusionsgener kan omvandla normala celler till cancerceller. Genom att identifiera cancerassocierade kromo-

somförändringar kan således uppmärksamheten riktas på de kromosomsegment som kan förväntas innehålla cancerframkallande gener. Fusionsgener har påvisats i drygt 20% av alla cancerfall och de utgör den överväldigande majoriteten av alla dokumenterade cancergener hos människa.

Klinisk betydelse

Kunskapen om samband mellan typiska kromosomavvikelser och specifika tumorsjukdomar har medfört att kromosombilden blivit en alltmer betydelsefull parameter vid diagnostiken av tumorsjukdomar, framför allt maligna hematologiska sjukdomar och ben- och mjukdelstumörer. Påvisandet av en karakteristisk kromosomavvikelse kan vara avgörande för att bedöma om en tumör är godartad eller elakartad, för att bekräfta eller avfärda en misstänkt diagnos eller peka på en alternativ diagnos.



Figur 10. Överlevnadskurvor för fyra grupper av barn med akut lymfatisk leukemi med olika kromosomavvikelser. Prognosen skiljer sig dramatiskt mellan de fyra grupperna beroende på typen av kromosomförändring i leukemicellerna.

Kromosombilden har avgörande betydelse för prognosbedömningen vid flera leukemiformer och får därmed betydelse för val av behandling. Ett exempel som dramatiskt illustrerar den prognostiska principen är akut lymfatisk leukemi hos barn. Figur 10 visar överlevnaden fem år efter diagnos för fyra grupper av barn med akut lymfatisk leukemi. Indelningen i de fyra grupperna har gjorts på basen

av den kromosomavvikelse som finns i leukemicellerna. Kurvorna illustrerar den stora betydelse som enskilda kromosomavvikelser har för behandlingseffekt. Patienter med avvikelsen A (översta kurvan) har drygt 90% chans att bli botade från sin sjukdom medan färre än 20% av patienter med avvikelsen D (nedersta kurvan) kan botas om inte mycket intensiv behandling ges. Liknande samband finns i andra cancerformer och detta är ytterligare ett skäl till att genetiska analyser i dag ingår i rutindiagnostiken av vissa tumörformer.

Kromosomanalys bidrar även med viktig information för utvärdering av terapi-effekt. Vid diagnostillfället av t.ex. akut leukemi har flertalet benmärgs-celler den för leukemitypen karakteristiska kromosomförändringen. Framgångsrik behandling medför att leukemicellerna successivt elimineras och ersätts av friska celler med normal kromosomuppsättning. Kromosomundersökning ger således upplysning om behandlingen varit effektiv.

Framtidsperspektiv

Det är uppenbart att korsbefruktningen mellan cytogenetik och molekylärgenetik under de senaste decennierna lett till konceptuellt nya framsteg och insikter i de fundamentala cellbiologiska processer som rubbas när en normal cell omvandlas till en cancercell. Samtidigt har den kliniska betydelsen av cytogenetiska avvikelser fått allt ökande betydelse för diagnostik, prognosbedömning och val av behandling. Cancercytogenetiken har således utvecklats från en rent deskriptiv vetenskap till ett forskningsområde som lyckats att framgångsrikt integrera information från flera medicinska och biologiska discipliner och omsätta kunskapen i praktisk sjukvård – ett lysande exempel på s.k. translationell forskning.

Den konventionella diagnostiken och klassifikationen av tumörsjukdomar baseras sedan 100 år i huvudsak på tumörcellernas utseende och växtsätt som de ter sig i ett vanligt ljusmikroskop. Den ökade förståelsen för cancerprocessen, som den genetiska forskningen bidragit med, ger gott hopp om att cancersjukdomar inom en nära framtid i stället kommer att kunna klassificeras på basen av den genetiska avvikelse som orsakat en tumör. Därigenom öppnas möjligheter att utveckla ”skräddarsydd” behandling genom att specifikt angripa den genetiska förändring som karakteriserar varje enskild patients cancersjukdom. Utvecklingen av läkemedlet imatinib, som specifikt riktar sig mot den abnormal genfusion som Philadelphia-kromosomen leder till vid kronisk myeloisk leukemi och som i dag med stor framgång används vid behandlingen av dessa patienter, illustrerar vackert denna princip. Den nya behandlingen är samtidigt ett belysande exempel på hur tålmodig grundforskning av genetiker, molekylärbio-loger och kemis-

ter under 40 år lett till en revolutionerande ny terapistrategi: Upptäckten 1960 av Philadelphiakromosomen vid kronisk myeloisk leukemi, påvisandet 1973 att denna abnormala kromosom uppkommer genom ett utbyte av material (translokation) mellan två kromosomer och inte genom en deletion som man tidigare trott, identifieringen i början av 80-talet av de två gener som är belägna i brottspunkterna på de två translokationskromosomerna, utforskandet i mitten av 80-talet att translokationen leder till en fusionsgen och slutligen under 90-talet kartläggningen av det abnormala protein som fusionsgenen ger upphov till. Imatinib är det första exemplet på riktad behandling mot en specifik fusionsgen i cancer. Det finns all anledning att tro att fortsatta framsteg inom cancercytogenetik och molekylärgenetik kommer att leda till liknande nya behandlingsstrategier baserade på enskilda cancercellers speciella genetiska signatur.

Litteraturlista

Felix Mitelman har publicerat drygt 700 vetenskapliga arbeten. Nedan förtecknas några relevanta publikationer.

- Mitelman F, Mark J, Levan G, Levan A. Tumor etiology and chromosome pattern. *Science* 176:1340-1341, 1972.
- Mitelman F, Brandt L, Levan G. Identification of isochromosome 17 in acute myeloid leukaemia. *Lancet* ii:972, 1973.
- Levan G, Mitelman F. Clustering of aberrations to specific chromosomes in human neoplasms. *Hereditas* 79:156-160, 1975.
- Mitelman F, Brandt L, Nilsson PG. Relation among occupational exposure to potential mutagenic/carcinogenic agents, clinical findings, and bone marrow chromosomes in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 52:1229-1237, 1978.
- Mitelman F. *Catalog of Chromosome Aberrations in Cancer*. Wiley-Liss, New York. 1st Ed. 1983; 2nd Ed. 1985; 3rd Ed. 1988; 4th Ed. 1991; 5th Ed. 1994; 6th Ed. 1998. Fr.o.m. 2000 på Internet som *Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer* (Eds: Mitelman F, Johansson B, Mertens F). <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>.
- Mitelman F. Restricted number of chromosomal regions implicated in aetiology of human cancer and leukaemia. *Nature* 310:325-327, 1984.
- Heim S, Mitelman F. *Cancer Cytogenetics*, 1st Ed. Alan R Liss, Inc, New York, 1987; 2nd Ed. Wiley-Liss, New York, 1995; 3rd Ed. Wiley-Blackwell, New York, 2008.
- Mitelman F, Heim S. Consistent involvement of only 71 of the 329 chromosomal bands of the human genome in primary neoplasia-associated rearrangements. *Cancer Res* 48:7115-7119, 1988.
- Mitelman F. Chromosomes, genes, and cancer. *CA-Cancer J Clin* 44:133-135, 1994.
- Mitelman F, Mertens F, Johansson B. A breakpoint map of recurrent chromosomal rearrangements in human neoplasia. *Nat Genet* 15:417-474, 1997.
- Mitelman F. Recurrent chromosome aberrations in cancer. *Mutat Res* 462:247-253, 2000.
- Mitelman F, Johansson B, Mertens F. Fusion genes and rearranged genes as a linear function of chromosome aberrations in cancer. *Nat Genet* 36:331-334, 2004.
- Mitelman F, Mertens F, Johansson B. Prevalence estimates of recurrent balanced cytogenetic aberrations and gene fusions in unselected patients with neoplastic disorders. *Genes Chromosomes Cancer* 43:350-366, 2005.
- Mitelman F, Johansson B, Mertens F. The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nat Rev Cancer* 7:233-245, 2007.

