

Fireogtredive års rapporter fra krigen mod kræft

Cand.scient. Marie Louise Thomsen

Aarhus Universitet, Afdeling for Videnskabshistorie

Direktøren for det amerikanske National Cancer Institute (NCI), Dr. *von Eschenbach*, meldte i juli måned ud, at krigen mod kræft snart er vundet. Således skønner direktøren, at kræft i 2015 ikke længere vil være en sygdom, man dør af. Forudsætningerne for en sejr er ifølge direktøren dog betydelig flere penge til langsigtet forskning og et integreret system til klinisk afprøvning af potentielle anticancermedikamenter [1]. Men hvordan adskiller *Eschenbachs* sejrspromisi sig fra den meget enslydende programerklæring for det storstilede amerikanske kræftforskningsprogram, der i 1971 blev lanceret af den amerikanske kongres med den klare målsætning at kurere kræft inden 1976?

I slutningen af det 19. århundrede skiftede fokus i kræftforskningen fra morfologisk-anatomiske undersøgelser af sygdommens fremtræden til eksperimentelle udforskninger af sygdommens ætologi. Især anvendelsen af dyremodeller på dette felt havde gennem årene resulteret i en bred vifte af hypoteser om kræftens ætologi. Således var nogle forskere tilhængere af ideen om, at kræft skyldtes udefrakommende faktorer, såsom stråling, kemiske karcinogener, virus eller mikrober. Andre abonnerede derimod på teorien om, at kræft var resultatet af indre faktorer, og at udviklingen af kræft derfor kunne opfattes som en slags biokemisk kollaps i normale celler. De forskellige teorier blev ofte opfattet som gensidigt udelukkende, og de blev gennem første halvdel af det 20. århundrede udsat for periodiske fald og renæssancer i takt med, at nye eksperimentelle data enten modbeviste eller støttede teorierne. Det stod med tiden klart, at kræft ikke var en, men mange sygdomme med forskellige årsagsforklaringer, og at kræftforskningens ofte modstridende data hang sammen med, at forskerne ikke arbejdede med samme type kræft eller med samme dyremodel.

I 1950'erne viste molekylærvirologisk forskning dog, at en betragtelig procentdel af kræfttilfældene hos dyr skyldtes en række adenovirus. Disse virus kunne dog ikke fremkalde kræft hos mennesker, og frustrationen var stor, fordi resultaterne således tydede på, at det ikke var samme faktorer, som fremkaldte kræft hos dyr og mennesker. Det var derfor et gennembrud, da man i 1960'erne opdagede, at Epstein-Barr-viruset var årsag til en bestemt kræfttype hos mennesker, og jagten blev straks sat ind på at finde flere humane tumorvirus. Man håbede at identificere de virus, der kunne være årsag til de fleste kræfttilfælde hos mennesker for derefter at udvikle en vaccine mod dem. Opgaven skulle dog vise sig at være sværere end først antaget af den simple årsag, at der ikke findes særlig mange af slagsen. De få humane tumorvirus, der findes, er endvidere kun årsag til 15% af de samlede kræfttilfælde hos mennesker. Men især i USA blev jagten på de skurkagtige virus sat ind i form af et stort oplået forskningsprojekt, som blev lanceret af NCI. Projektet blev i 1971 rygraden i verdens første offentligt finansierede kræftforskningsprogram, som den amerikanske præsident *Nixon* kaldte for sin »krig mod kræft«.

Programmet var formet efter samme skabelon som det succesrige rumfartsprogram og Manhattanprojektet, for hvis man kunne sende en mand til månen og splitte atomet, kunne man velsagtens også løse det mere jordnære kræftproblem. Denne devise betød i praksis, at politikerne forsøgte at kurere kræft ved at tænke stort og smide penge efter sygdommen. Således øgede politikerne det amerikanske kræftforskningsbudget fra 181 mio. \$ i 1970 til 762 mio. \$ i 1976, med det udtalte mål at en kur mod kræft skulle findes i denne periode. Målet, som de fleste forskere udtrykte klar skepsis over for, blev da heller ikke nået, og programmet blev af mange politikere anset for at være en fiasko. Selv om programmet bar frugt i form af enkelte imponerende forskningsresultater, var det for mange blot udtryk for, at man havde vundet enkelte slag, men tabt krigen mod kræft. I slutningen af 1970'erne stod det klart, at kræft-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

problemet var langt mere komplekst end først antaget. Da det blev kendt, at virusinfektioner ikke var årsag til mange tumorer hos mennesker, var skuffelsen desto større. Kræft kunne ikke kureres ved blot at identificere den ætiologiske agent og udvikle en vaccine imod den, som det havde været tilfældet ved simple infektionssygdomme som f.eks. polio.

Et nyt grundlag

Virusforskningen var drevet af to mål. De fleste, der arbejdede med humane tumorvirus, håbede på at kunne udvikle en vaccine, mens de, der beskæftigede sig med animalske tumorvirus, håbede at kunne afdække kræftens basale mekanismer. Efter det amerikanske tumorvirusprogram kollapsede skiftede kræftforskningens fokus i høj grad fra første til andet mål. Allerede i 1969 opnåede *Huebner & Todaro* bemærkelsesværdige resultater ved at arbejde med hønseviruset Rous' sarkom-virus. De to forskere havde i viruset identificeret et bestemt gen, hvis udtryk kunne transformere raske celler til kræftceller. De fandt videre, at det virale gen var at finde i alle mammale celler pga. en slags »urininfektion«. Det var forskernes teori, at de virale gener normalt lå i dvale i de raske celler, men at de kunne »tændes for« ved bestemte hændelser, såsom stråling, kemiske karcinogener, nye virusinfektioner m.m. De to forskere kaldte de virale kræftfremkaldende gener for onkogener. I 1976 benyttede *Bishop & Varmus* sig af den nye rekombinante genteknologi til screening af raske celler med en syntetisk fremstillet probe af det virale onkogen [2]. De fandt, at der var vigtige uligheder i sekvenserne af det virale onkogen og det gen, *Huebner & Todaro* havde fundet i raske celler. Sekvensforskellene ledte *Bishop & Varmus* til teorien om, at de såkaldte onkogener egentlig var normale cellulære gener, der kun var at finde i tumorvirus pga. en arkaisk transfektion. Generne måtte desuden have en vigtig funktion i raske celler, eftersom de evolutionært set var stærkt konserverede i alle mammaler. De to forskere gættede på, at de måtte have regulative funktioner i cellernes delingsproces. Ændringer af disse geners udtryk og funktion ville teoretisk set kunne fremkalde kræft. Disse teorier blev til det såkaldte onkogenparadigme, hvori man forenede et århundredes teorier om kræftens ætiologi og gav nyt håb til den forskningsbaserede kamp mod kræft. Der blev også gjort fremskridt på behandlingsfronten. Op gennem det 20. århundrede udvidedes onkologernes behandlingsrepertoire fra udelukkende at have bestået af kirurgi til at omfatte stråle- og kemoterapi. Disse redskaber forfinedes i takt med det øgede kendskab til kræftsygdommene. Den nye viden om onkogener var med til at danne et vigtigt teoretisk fundament for behandlingspraksissen i klinikken, men den bød også på nye udfordringer.

Håb og pessimisme

Op gennem 1980'erne og 1990'erne blev paradigmet støttet af en imponerende mængde ny viden om cellers regulering. I løbet af 1990'erne blev en del forskere dog atter bekymrede over status i krigen mod kræft. Afstanden mellem laboratoriet og klinikken syntes at være uendelig lang. Var de basale kræftforskere eks-

perimentelle modeller, f.eks. kræftceller i petriskåle, repræsentative for kræft, som den så ud hos levende patienter? Og hvorfor tog det så lang tid at omsætte den basale viden til fordel for kræftpatienterne? Sådanne spørgsmål lå mange skeptikere på sinde. Især erkendelsen af, at de mangartede kræftsygdomme generelt set ikke skyldtes en, men mange interagerende genetiske og miljømæssige faktorer, gjorde i manges øjne krigen mod kræft til et sisyfosarbejde [3]. Andre, som f.eks. den danske professor, dr.med. *Mikael Rørbæk*, anslag i midten af 1990'erne en langt mere positiv tone. Således advarede han og mange andre forskere mod at fokusere ensidigt på de udeblevne terapirelaterede resultater af den molekylærbioologiske udforskning af kræftens biologi. Man burde derimod glæde sig over de nye muligheder inden for forebyggelse og tidlig diagnostik, som denne forskning havde medført.

Sejr i 2015?

I juli 2005 kommenterede selv samme *Rørbæk* NCI-direktør *Eschenbachs* nylige sejrprofeti i krigen mod kræft: »Vi er i fuld gang med at høste gevinsterne af 30 års intensiv forskning. Det kommer patienterne først nu til at mærke. Der sker et paradigmeskift, og der er virkelig grund til optimisme.« Men hvori består dette igangværende skifte? Ifølge *Eschenbach* handler det om at intensivere brobyggeriet mellem laboratorium og klinik. Først med 1980'ernes onkogenparadigme fik vi et biologisk grundlag for at forstå kræft og at bygge denne bro. Ifølge NCI-direktøren giver det derfor først nu mening at køre det tunge artilleri frem til det næste og måske afgørende slag i krigen mod kræft: Der skal oprustes ved at styrke den translationelle forskning og ved at skabe integrerede systemer til klinisk afprøvning af potentielle anticancermedikamenter. Planen er ikke længere at søge en universal kur mod kræft, men derimod at støtte udviklingen og afprøvningen af mange forskellige biologiske terapiformer, der i kombination kan skræddersys til den enkelte patients kræft. Og individualiseret medicin er ifølge *Eschenbach* ingen utopi.

Hans fokus på de spændende nye molekylære kræftmedikamenter som primære våben i krigen mod kræft er måske et levn fra 1970'ernes kræftforskningsprogram, men krigen kæmpes som før nævnt på mange andre fronter. De sidste år har budt på glædeligt nyt om effektive diagnostiske metoder, forbedringer af kendte behandlingsmodaliteter (vurdering af effektiviteten af stråleterapi hos den enkelte patient) og kræftepidemiologi. Så selv om budskabet stadig er »send flere penge til kræftforskningen«, er strategien i vor tids kamp mod kræft markant anderledes, end den var i 1970'erne.

Korrespondance: *Marie Louise Thomsen*, Afdeling for Videnskabshistorie, Aarhus Universitet, DK-8000 Århus C. E-mail: marie-louise.thomsen@si.au.dk

Litteratur

1. Director's update. NCI Cancer Bulletin 2005;2:29.
2. Bishop JM. The discovery of proto-oncogenes, FASEB J 1996;10:362-4.
3. Dermer GB. The immortal cell; why cancer research fails. New York: Avery Publishing Group, 1994.