

MEDISINSK TRANSLASJONSFORSKNING MED EKSEMPLER FRA MODERNE PSYKIATRI OG KREFTFORSKNING

Basert på foredrag med tittelen ”Forskeren ved pasientens side: Erfaring fra forskning i molekylærbiologi og basalfag i kombinasjon med kliniske studier”

holdt på møte i Bergen
1. november 2018

av professor Per Eystein Lønning, K.G. Jebsen Senter for Genom-rettet kreftterapi, Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen

og professor Jan Haavik, K.G. Jebsen Senter for Nevropsykiatriske lidelser, Institutt for Biomedisin, Universitetet i Bergen

Hvorfor translasjonsforskning?

Biomedisinsk forskning og kunnskap har i de siste tiår gjennomgått en rivende utvikling. I dag vet vi veldig mye om menneskets normale biologi, risikofaktorer for sykdom og sykdomsmekanismer. Spesielt etter kartleggingen av det menneskelige genom og store teknologiske gjennombrudd i molekylærgenetisk forskning, har denne forskningen skutt fart. Kunnskapen har likevel i liten grad påvirket medisinsk praksis, eller ført til nye terapeutiske framskritt. Moderne medisin benytter fortsatt i stor grad medikamenter oppdaget på tilfeldig vis for mange år siden og diagnostiske prosedyrer fra den pre-genomiske æra.

Stadig færre nye legemidler blir lansert og i snitt dobles kostnadene til legemiddelutvikling hvert niende år. De gjennomsnittlige kostnadene for å utvikle ett nytt legemiddel var i 2013 estimert til 2.6 milliarder dollar (1). Dette misforholdet har delvis blitt forklart med mangelfull kommunikasjon mellom tradisjonelle fagdisipliner og lite effektiv ”translasjon” av kunnskap til forbedret diagnostikk og behandling. Tidligere forventninger om en automatisk diffusjon av kunnskap mellom forskningsdisipliner og til nye applikasjoner, har tilsynelatende ikke blitt innfridd. Som et resultat av økt spesialisering, har medisinsk forskning fremstått fragmentert og lite egnet

til å svare på pasientenes behov. Delvis drevet av denne frustrasjonen, oppstod det på 1990-tallet et økt fokus på behovet for ”translasjonsforskning”. Dette behovet har materialisert seg gjennom nye forskningsprogrammer, institutter, tidsskrifter og systematisk utdanning i translasjonsforskning.

Det eksisterer mange ulike definisjoner av (medisinsk) translasjonsforskning. Et fellestrekk for de fleste definisjoner er vektleggingen av en tverrfaglig tilnærming for (mer effektivt) å bringe kunnskap både fra laboratoriet og befolkningsstudier til klinikken (”bench to bedside”), og motsatt: effektivt kommunisere pasientenes behov til forskere, slik at en kan prioritere forskning som leder til ny kunnskap, teknologi og medisinsk praksis. Satsingen på translasjonsforskning, på bekostning av ren grunnforskning eller tradisjonell klinisk forskning, er ikke uproblematisk. Noen kritikere har hevdet at dette betyr at det legges for mye vekt på kortsiktig anvendelse av forskningsresultater, mens andre heller vil rendyrke den kliniske forskning. Denne diskusjonen er viktig, men vi vil her ikke gå nærmere inn på denne debatten.

I 2011 etablerte en i USA et nasjonalt senter (The National Center for Advancing Translational Science (NCATS)) innenfor det nasjonale helseforskningsinstituttet (NIH) ”to transform the translational science process so that new treatments and cures for disease can be delivered to patients faster”. Lignende initiativer har blitt gjort i mange land. I Norge har den private Stiftelsen Kristian Gerhard Jebsen særlig vært en drivkraft for å stimulere slik forskning, gjennom å støtte opprettelsen av 20 ulike sentre for medisinsk translasjonsforskning fra 2011–2018 (<https://stiftkgj.no/>).

Som ledere av to slike tverrfaglige forskningssentre, i henholdsvis nevropsykiatri og kreftbehandling har vi gjort noen erfaringer knyttet til behovet for translasjonsforskning og spesielle etiske, juridiske og praktiske utfordringer for slik forskning. Vi kombinerer begge praktisk klinisk arbeid med molekylærbiologisk translasjonell forskning og har erfart at selv om våre forskningsfelt tilsynelatende er svært ulike, er det påfallende mange fellestrekk både med hensyn til metoder og utfordringer. Noen av disse vil bli belyst under.

Eksempler fra onkologi og psykiatri

Behovet for translasjonsforskning har vært artikulert innenfor de fleste medisinske disipliner, men kreftforskningen har helt fra starten vært en pådriver og inspirator i dette arbeidet. På tross av massiv satsing over mange år på å ”løse kreftgåten” og generelt bedret prognose ved mange kreftformer er behandling overveiende rent empirisk derivert uten at vi så langt har klart

å ta inn i klinikk konsekvensene av ny biologisk viten, som viser at det innen alle tumorformer er stor heterogenitet i biologi, noe som skulle tilsi langt mer differensiert behandling. Og prognosen ved mange kreftformer og tilstander er fortsatt dårlig, da vi ikke vet hva som gjør svulstene resistente mot etablert terapi. Psykiatrifeltet har lignende utfordringer. Basal nevrovitenskapelig forskning har bragt mye kunnskap om hvordan hjernen fungerer, fra det molekylære til det makroskopiske nivå. Vi vet stadig mer om hvordan hjernens strukturer endres ved sykdommer og en er gradvis i ferd med å kartlegge genetiske sårbarhetsfaktorer ved vanlige psykiatriske diagnoser. Likevel benyttes slik kunnskap i liten grad i praktisk diagnostikk. Fortsatt diagnostiseres psykiatriske lidelser ved mer eller mindre systematiske intervjuer, basert på subjektive opplevelser og historiske tradisjoner hva gjelder diagnostiske kategorier.

Psykofarmakologiens historie

De vanligste medikamentene i moderne psykiatri ble oppdaget ved tilfeldigheter, lenge før en kjente deres virkningsmekanismer: Litiumsalter har vært brukt i behandlingen av depresjon og senere bipolar lidelse siden 1894. Dette er fortsatt et viktig medikament i behandling og forebygging av mani og depresjon. Effekten av amfetamin i behandling av ADHD ble publisert i 1937. Sammen med metylfenidat (fremstilt i 1944), er dette fortsatt det best dokumenterte medikamentet en kjenner ved denne tilstanden. Allerede i 1952 ble det vist at klorpromazin var effektivt mot psykose-symptomer. Klozapin (syntetisert i 1958) er på tross av sine mange og alvorlige bivirkninger fortsatt det mest effektive medikamentet mot schizofreni. Senere er disse molekylene modifisert og det er tatt i bruk en rekke varianter av disse antipsykotiske medikamentene, men effekten er ikke synderlig forbedret. Trisykliske antidepressiva ble tatt i bruk på 1950-tallet og den første selektive serotonin reopptakshemmeren (fluoksetin) har vært i bruk siden 1988. Siden har det kommet mange nye varianter av alle disse medikamentene, men ingen store nye gjennombrudd. Det har derimot vært gjort mange utprøvinger av mulige nye medikamenter som alle har feilet, grunnet lite effekt eller uakseptable bivirkninger.

Innen psykiatri og psykofarmakologi finnes det mange dyremodeller, men ingen gode modeller for psykiatriske lidelser. Dette grunnleggende metodeproblemet og de mange feilslåtte kliniske studier har gjort at den farmasøytiske industri gradvis har mistet interessen for psykofarmakologi. Store legemiddelselskaper har fra tusenårsskiftet gradvis avviklet sine forsk-

ningsavdelinger innen nevrovitenskapene, og spesielt innenfor psykiatrifeltet foregår det nå lite forskning i regi av tradisjonell legemiddelindustri. Dette baserer seg på en økonomisk kalkyle om små muligheter for kortsiktig fortjeneste innen dette feltet. I stedet har industrien gradvis overlatt forskning og innovasjon i dette feltet til akademiske institusjoner og små bioteknologi-bedrifter, mens den farmasøytiske industri har avgrenset sin virksomhet til optimalisering og klinisk utprøving av legemidler utviklet andre steder. Dette er en del av et globalt mønster som har rammet de fleste sykdomsformer, inkludert store deler av kreft-behandlingen, men det har slått spesielt sterkt ut innenfor psykiatrien. Ettersom en ikke kan forvente noen større innsats fra "Big Pharma", har akademiske institusjoner således fått et særlig ansvar for å utvikle dette fagfeltet.

KG Jebsen senter for Nevropsykiatriske lidelser har fra 2011 arbeidet med tre målsetninger: Påvisning av sykdomsmekanismer ved ADHD og relaterte nevropsykiatriske lidelser, påvisning av nye terapeutiske mål og mulige behandlingsstrategier, samt å utvikle lokale teknologiplattformer for fortsatt forskning og innovasjon innen dette feltet. Senteret har rekruttert norske pasienter og kontrollpersoner, samlet inn biologiske prøver og studert biomarkører, inkludert hjerneavbildning (MR-undersøkelser) og undersøkelser av DNA (genotyping og sekvensering). I samarbeid med forskergrupper i utlandet er det påvist nye genetiske markører ved ADHD og en har startet arbeidet med å finne og prøve ut nye mulige medikamenter innen dette feltet. Analyser av DNA og innhenting, lagring og deling av sensitiv medisinsk informasjon byr på betydelige praktiske, etiske og juridiske utfordringer. Disse problemstillingene deles i prinsippet av all translasjonell medisinsk forskning og er her belyst med eksempler fra moderne kreftforskning.

Translasjonell kreftforskning

Det er beskrevet mange ulike typer kreftsykdommer hos mennesker. Brystkreft er en av de vanligste kreftformene og fortsatt en av kreftsykdommene som tar flest liv (2). Samtidig har brystkreft på mange måter vært en pionersykdom innenfor kreftlidelse hva gjelder utvikling av translasjonell forskning, og vi vil derfor benytte eksempler herifra for å illustrere problemstillinger. Den skotske kirurgen Beatson viste allerede på slutten av 1800-tallet at fjerning av eggstokkene hos en kvinne med langtkommen brystkreft kunne gi dramatisk tilbakegang av sykdommen. Dette la grunnlaget for bruk av endokrin behandling ved brystkreft. Likevel har det tatt lang tid å utvikle

moderne kreftbehandling med bruk av cellegift, systemisk bruk av endokrin terapi og, i senere år, immun-modulerende behandling.

Tidlig i denne utviklingen ble man imidlertid klar over at tilsynelatende identiske kreftsvulster kunne reagere svært ulikt på samme behandling, og man har gjennom hele utviklingen søkt etter prediktive biomarkører. Med noen få unntak; som påvisningen for rundt 50 år siden at tilstedeværelse av østrogen-reseptor (mottaker-proteinet for østradiol) i brystkreftceller predikerer sannsynlighet for effekt av endokrin terapi, har en savnet gode biomarkører; utviklingen har skjedd ved at man for de ulike kreftsykdommer rent empirisk har prøvd ut ulike former for cellegift-kombinasjoner, og så landet på den kombinasjon som gav størst sannsynlighet for behandlingseffekt. Over de siste 20 år er dette bildet gradvis endret, i det at man for flere kreftsykdommer har kunnet påvise genfeil som gir muligheter for målrettet behandling som virker godt på de svulstene der denne genfeilen foreligger. Gode eksempler her er bruk av målrettede antistoffer mot det såkalte HER2 proteinet hos pasienter med brystkreft der dette er over-uttrykt (15–20 % av pasientene), noe som har medført en betydelig bedret overlevelse innenfor denne gruppen pasienter, som tidligere hadde en spesielt dårlig prognose. Ved malign melanom (føflekkreft) har man fått spesifikke hemmere av et protein som kalles BRAF; hos de vel 50 % av pasientene der dette er over-uttrykt får man hos de fleste respons på behandlingen, men som regel inntrer resistens. Slik kan vi nevne flere gode enkelt-eksempler. Men ser vi på de store pasientgruppene, som rammes av de vanligste kreftsykdommene, har vi generelt liten mulighet for å forutsi behandlingseffekt ved etablert behandling (oftest cellegift). Vi vet kun at behandlingen i en viss grad bedrer prognosen for pasientgruppen totalt sett, men kan ikke på forhånd fastslå nytteverdi for den enkelte pasient. Man er henvist til å prøve ut behandlingen hos den enkelte, og deretter registrere om den synes å ha hatt effekt.

Kreft er en genetisk sykdom. Det betyr at forvandlingen fra en normal celle til en kreftcelle går via flere kritiske sekvensielle genforandringer, der man til slutt ender opp med en kreftcelle der de normale mekanismene for vekstregulering i stor grad er defekte; cellene deler seg og vokser vilt, og vil oftest ha utviklet evnen til å penetrere blodkar og la seg transportere til andre organer, før de påny går gjennom karveggen og setter opp dattersvulster (metastaser) i andre organer. Mange kreftsvulster vil initialt være følsomme for terapi, men ofte opptrer etter en tid behandlingsresistens. Selv om man i slike tilfeller ofte kan oppnå effekt av andre medikamenter, går prosessen vanligvis over tid mot multiresistens overfor alle kjente behandlingsformer.

Alle de kritiske faktorer som her nevnes er potensielle kandidater for terapi. Selv om de fleste behandlinger per i dag har som målsetning å drepe kreftcellene, arbeides det også med strategier som tar sikte på å hindre blodkar i å vokse inn i svulstvevet, hindre kreftcellene fra å penetrere blodkarsvegger, eller hindre at kreftceller klarer å etablere seg i andre organer. Utviklingen av metastaser er hovedgrunnen til at mange kreftpasienter dør av sin sykdom, og dersom spredning forhindres vil dette øke det kurative potensialet.

Samtlige av de prosesser som her beskrives reguleres av genforandringer i svulstvevet. Og gjennom translasjonell forskning er vi kommet godt på vei mot å forstå hvilke mekanismer som styrer prosessene.

Når det gjelder mekanismer som vekstregulering, samt celledød i respons på behandling, er de grunnleggende genetiske mekanismene som styrer disse prosessene i stor grad kartlagt, men vi vet i begrenset grad hvor feilene ligger i pasientenes svulster. Hovednøkkelen er DNA (arvestoffet) som igjen transkriberes til RNA, og endelig translateres til proteiner, selve "effektor-molekylene". Et hovedproblem er at selv om vi kjenner mange av nøkkel-genene som styrer slike prosesser, blir uttrykking av genproduktene fra disse regulert av en rekke modifierende faktorer; i tillegg kommer en rekke faktorer inn og modifierer på protein-nivå. Med andre ord; en effektor-mekanisme kan slå av på mange nivåer, og i mange tilfeller har vi ikke full oversikt over alle enkeltfaktorer som kan gå inn og modulere prosessene. I tillegg virker ofte flere slike genkaskader i parallell. Med andre ord, det er ikke nok å ødelegge et enkelt gen, eller en enkelt mekanisme, for at en celle skal endre seg fra følsom til resistent mot en behandlingstype.

Å påvise gendefekter er komplisert. DNA er bygget opp av base-tripletter der vi har 4 grunn-baser (nukleotider) som gir en 3-sifret "kode" som igjen translateres til en aminosyre. Det enkelte protein består av alt fra noen hundre opp til mange tusen aminosyrer; antallet nukleotider som direkte koder for proteinet kan dermed ganges med 3. I tillegg ligger det rundt disse kodende regionene områder på mange tusen nukleotider som til dels har som oppgave å modulere uttrykket av genet. En mutasjon i et gen kan oppstå ved at en enkelt base skiftes ut med en annen base og man dermed får satt inn feil aminosyre. Noen ganger betyr ikke dette så mye; andre ganger kan det være helt ødeleggende. Alternativt skjer mutasjonen ved at man får inn en eller flere ekstra baser, eller noen faller ut. Dersom antall som settes inn/faller ut ikke er delelig på 3, forrykkes hele "leserammen" og proteinet ødelegges. Andre ganger kan større segmenter av DNA ha falt ut eller være duplisert, eventuelt kan større fragmenter blitt flyttet mellom kromosomer. Tatt i betraktning av at vi alt i alt har over 20 000 gener som koder for proteiner,

og DNA i cellen består av samlet vel 3,4 milliarder nukleotider, sier dette hvor komplisert det er å kartlegge genforandringene i den enkelte kreftsvulst. Dessuten er det viktig å være klar over at det ikke bare er i ”nøkkelgener” vi kan forvente mutasjoner. Ikke bare initieringen av, men faktisk hele livsløpet til kreftceller og deres datterceller bygger på en kontinuerlig utvikling av et ”kaos”; mutasjoner avler nye mutasjoner, og man snakker i dag innenfor kreftforskning om såkalte ”passengers”; det store flertallet av muterte gener i kreftsvulsten, som oppstår som følge av defekte reguleringsmekanismer men som i seg selv egentlig har lite å si for cellenes oppførsel og behandlingsfølsomhet, og et mindre antall ”drivers”, mutasjoner som spiller en hovedrolle i reguleringen. Et av problemene i forskningen er således å skille ut eksakt hvilke genfeil som er av betydning noe som i enkelte tilfeller er enkelt, men ofte har vist seg vanskelig.

Tidligere var en henvist til å foreta analyser på enkeltgen-nivå gjennom tradisjonell såkalt ”Sanger-sekvensering”, oppkalt etter den dobbelte nobelprisvinner Frederick Sanger. Det siste tiåret har man gradvis utviklet et nytt og meget potent verktøy: såkalt ”massiv parallell sekvensering, i engelsk litteratur også kjent som ”next generation sequencing” (forkortet: NGS). Her kan man analysere multiple gener, faktisk hele genomet (alt DNA i cellen) gjennom en enkelt prosess. Og skal man fullt ut kartlegge de forandringer som skjer i svulstene er det derfor nødvendig å gjøre hva vi kaller ”helgenom-sekvensering”; det vil si at vi analyserer alt DNA i cellene og kartlegger alle de tilstedeværende forandringer. Slike analyser er imidlertid meget omfattende og kostbare og, ikke minst; det kreves et omfattende bioinformatisk etterarbeid. De er derfor per i dag ikke brukt i rutinebehandlingen; vi vet ikke nok om hvilke funn som har terapeutiske konsekvenser. Og selv om vi visste det, ville tidsfaktoren forbundet med slike analyser, samt bioinformatisk bearbeiding (måneder) bety at vi ikke kunne levert resultatet innenfor en meningsfull terapeutisk tidsramme.

En kartlegging av kreftgenomet er imidlertid helt avgjørende for å kunne påvise og forstå mekanismene for behandlingsresistens og for å finne terapeutiske prinsipper for å angripe disse biologiske prosessene. I praksis gjøres arbeidet ved at vi i forkant av behandling tar ut en mindre bit av svulstvevet som vi kan analysere for genforandringer. Pasienten behandles, og i etterkant søker vi å korrelere genforandringene i svulstvevet opp mot behandlingsrespons og sammenlikne genforandringene mellom svulster som er følsomme og de som er resistente mot behandling.

Etiske og juridiske implikasjoner

All forskning trenger et etisk rammeverk. Forskning på dyr og mennesker krever ekstra varsomhet. Slik forskning er derfor nøye regulert av lover og forskrifter. Selve prosedyrene rundt translasjonell kreftforskning utsetter pasientene for lite ubehag og risiko. Med moderne teknikker tar en i dag biopsier (vevsprøver) selv fra dypere liggende organer som for eksempel lever, uten å utsette pasientene for stor risiko.

Spørsmålet om ”gjenkjennelighet” av pasientens DNA-profil er imidlertid et diskusjonstema. Skal denne typen genforskning skyte fart, er det allment akseptert at forskere bør dele data; det vil si, data bør være tilgjengelig i offentlige databaser som tillater at også andre forskere kan nytte disse dataene. DNA fra kreftvev inneholder så mange mutasjoner at man ikke vil kunne ekstrapolere mot pasientens normalvevs-DNA, heller ikke kople mot slektninger. Problemet er imidlertid at man må sile dataene for normalvariasjoner, og dette gjøres ved at man analyserer også pasientens normalvev og bruker dette som referanse. Deler man så bare de somatiske dataene (det vil si; resultatene fra svulstvevet korrigert for normalvevsvarianter, men ikke dataene fra normalvevet) unngår man problemstillinger opp mot mulig identifikasjon av enkeltindivider. Og dersom to nære slektninger utvikler kreft i samme organsystem, vil ikke DNA fra svulstene deres vise de samme endringene. Problemet med slik filtrering er at man her går glipp av potensielt viktig informasjon hos enkelte pasienter. Har pasienten en kimcelle-mutasjon i et nøkkelgen, som for eksempel brystkreft type 1- eller 2-genet (*BRCA1 / 2*) og dette filtreres fra analysen, kan essensiell informasjon for forståelsen av svulstens biologi, faktisk også mekanismene som regulerer behandlingsresponsen, gå tapt.

I slike studier må vi også analysere pasientens eget normal-DNA for sammenlikning mot svulstvevet. Bakgrunnen for dette er at det foreligger mange normalvarianter i DNA-sekvensene i befolkningen (denne variasjonen gjør at vi er ulike), og vi må derfor hos den enkelte pasient benytte normalvevs-DNA som et filter. I sjeldne tilfeller vil dette medføre at vi kan finne potensielt sykdomsfremkallende kimcellemutasjoner i viktige gener som vi ikke var forberedt på. Derfor inneholder våre pasientinformasjonsskriv klar informasjon om dette, slik at alle pasienter er informert i forkant, og de kan selv velge om de vil informeres om slike funn eller ikke. Dette er viktig, ikke minst med tanke på potensielle konsekvenser for øvrige familiemedlemmer; påvises en dominant kimcelledefekt, vil denne nedarves i et Mendelsk arvemønster, hvilket vil si at avkom har 50 % risiko for å arve defekten og kanskje utvikle sykdom.

Lovverk

I Norge reguleres medisinsk forskning av Helseforskningsloven, Bioteknologiloven, Helseregisterloven og andre lover knyttet til medisinsk behandling. En må videre forholde seg til nasjonale og internasjonale forskrifter omkring personopplysninger og innhente tillatelser til å innhente prøve-materiale (biobanking) og pasientopplysninger. Sistnevnte er spesielt viktig; data som samles inn ved slike studier vil erfaringsmessig ha forskningsmessig verdi over lang tid, utover en strikt definert prosjektperiode. I Norge må alle studier forhåndsgodkjennes av regionale forskningsetiske komiteer (REK) samt lokale personvernombud. I den grad behandlingsregimene som anvendes i slike translasjonelle studier er ”utprøvende” (det vil si avviker fra generell klinisk praksis på noen måte), må man også ha godkjenning fra Statens Legemiddelverk.

Diskusjon

Det rår i dag bred enighet om at translasjonell forskning er nødvendig for å bringe kreftbehandlingen videre mot varig helbredende behandling av større pasientgrupper. Samme type argumentasjon kan anvendes for andre sykdomsgrupper. ”Persontilpasset medisin” er et moteord som anvendes for denne utviklingen, selv om det er noe misvisende når det gjelder kreftbehandling; de forskjeller vi er ute etter finnes vesentlig på tumornivå og ikke personnivå.

Selv om man fra Forskningsrådet for noen år tilbake hadde en egen utlysning på persontilpasset kreftbehandling med implementering av flere gode programmer ble satsningen fragmentarisk; satsningen her ble etter avslutning ikke fulgt opp. Samtidig ser man et økende marked for kommersielle aktører, som nå tilbyr kreftpasienter ulike former for gentesting. Testene er for så vidt korrekte, problemet er at man mangler god evidens for hvordan resultatet skal implementeres i behandlingen. Kommersielle tester blir også markedsført for andre sykdomsgrupper, inkludert psykiatriske lidelser, dessverre ofte med marginal vitenskapelig evidens og uklare terapeutiske konsekvenser. Ettersom genetisk testing ofte dekkes gjennom private sykeforsikringer, ser kommersielle aktører dette som et lønnsomt marked, og kreftleger ved offentlige sykehus møtes i stigende grad av pasienter som med håp viser til resultater de har mottatt. Dette er en uheldig utvikling mange av oss har advart mot gjennom flere år, og der vi har påpekt nødvendigheten av offentlig satsning på translasjonelle forsknings- eller behandlingsprogrammer som en motvekt mot en slik uheldig utvikling.

Translasjonell genomikforskning er fortsatt meget ressurskrevende. Som en illustrasjon kan en tenke seg en studie der det inkluderes 100 kreftpasienter i et definert behandlingsopplegg. Før behandlingsstart og etter en tids behandling tas vevsprøver fra svulstene hos alle pasienter. Dersom disse prøvene, sammen med normalvev (blodprøver) blir analysert for DNA-varianter og hvilke endringer i RNA disse avstedkommer (det optimale er å analysere begge deler i kombinasjon), vil de analytiske kostnadene i 2018 være 100 000–150 000 kroner per pasient, altså 15 millioner for 100 pasienter: I tillegg tilkommer lønn til teknikere som skal ta hånd om prøvetaking og laboratoriearbeid, forskerne i studien, samt bioinformatikere. Samtidig er det lett å glemme at ”den dyreste behandlingen er den som ikke virker”. Har vi i dag et behandlingsregime der bare 30 % av pasientene har effekt av behandlingen, betyr dette at de resterende 70 % har unødige bivirkninger og, for de fleste, forverring av sykdomssituasjonen, under behandlingen, samtidig som det kan påløpe store utgifter. Ved mange nyere former for kreftbehandling kan de månedlige utgifter til medikamentet alene beløpe seg til 50 000–100 000 kroner. Dersom vi gjennom den translasjonelle forskningen underveis i løpet kan finne en eller flere prediktive faktorer som identifiserer halvparten av de som ikke har effekt av behandlingen og vi kan utvikle en rimelig test som påviser i forkant hvilke svulster dette gjelder, ligger her store innsparinger som kan nyttes til videre delfinansiering av slike forskningsprogrammer.

Og dette gjelder i prinsipp for alle former for medikamentell kreftbehandling. Tar vi en svært aktuell behandlingsform som immunoterapi, er det klart at det må foreligge biologiske forskjeller også her som forklaring på hvorfor noen pasienter får en langt bedre effekt enn andre. Selv om forskjeller i andre egenskaper, som for eksempel det enkelte individs immunapparatet muligens påvirker behandlingseffekten, er det klart at de forskjeller vi ser mellom ulike kreftformer der immunterapien har revolusjonert behandlingen av malignt melanom (føflekkreft), har moderat effekt på lunge- samt nyrekreft, men begrenset effekt på andre svulstformer som bryst- samt tykktarmskreft, tilsier at det er biologiske egenskaper i svulstene som må være avgjørende. Nettopp innenfor bryst- samt tykktarmskreft ser vi også eksempler på dette; for begge disse sykdommene har pasienter generelt liten effekt av immunoterapi, men der finnes innenfor begge sykdommer en subgruppering (utgjør vel 15 % av det totale antall tilfeller ved begge sykdommer) der immunterapien har bedre effekt. Selv om begge subgruppene kan identifiseres basert på spesielle mutasjonsmønstre vet vi dog ikke hvilke mekanismer som styrer denne sensitiviteten. Konklusjonen

blir her, som for annen terapi; vi trenger genomiske translasjonelle studier for nitid kartlegging.

Gevinsten vil komme på sikt i form av både bedret terapi men sannsynligvis og i form av kostnadsreduksjoner for helsevesenet. Så selv om slik forskning vil kreve betydelige investeringer, må vi heller stille spørsmålet om vi, i et langtidsperspektiv, har råd til å la være.

Er lovverket stabbesteiner eller snublesteiner?

Stabbesteiner viser vei og hindrer utforkjøring på kronglete veier i uoversiktlig terreng. I et moderne samfunn trenger vi også merkesteiner og tydelige rammer, som må forvaltes med kompetanse og innsikt. Disse lovene og reguleringene i samfunnet blir stadig mer omfattende og forvaltes av en voksende hær av byråkrater. Denne utviklingen har en betydelig kostnad, som i liten grad har blitt problematisert. En stor andel av de totale ressurser innen medisinsk forskning benyttes nå for å tilfredsstille mer eller mindre gjennomtenkte byråkratiske prosedyrer. Det er uklart om noen mennesker i moderne tid har blitt direkte skadet av medisinsk forskning i Norge, men det er utvilsomt at mange viktige problemstillinger aldri blir undersøkt, fordi det vil kreve altfor stor innsats å tilpasse seg et intrikat, diffust, omskiftelig og noen ganger direkte selvmotsigende lovverk. Anbefalinger fra personvernombud eller godkjenninger fra etiske komiteer har begrenset juridisk gyldighet. Når lovgivere legger til grunn en nullvisjon i form av å forhindre alle tenkelige (og noen ganger utenkelige) skadevirkninger, lammes samtidig byråkratiet som skal forvalte lovene. Alle blir primært opptatt av å unngå å bli stilt personlig til ansvar for mulige feil, mens det mangler insentiver for å hjelpe forskningen. I Norge kreves det mye tålmodighet og pågangsmot for å få tilgang til helsedata, for eksempel fra de nasjonale registre. Det kan virke som den tryggeste løsningen for byråkratiet er å trenere saksgangen, be om ekstra utredninger og vurderinger og håpe at forskerne til slutt gir opp forskningsprosjektene. Disse problemene har vært belyst og Helsedatautvalget presenterte i 2017 forslag til mer effektive prosedyrer for tilgang til helsedata (3). Det gjenstår likevel å se om denne utredningen vil få varige praktiske konsekvenser.

Konklusjon

Her har vi kort omtalt den historiske bakgrunnen for og noen av mulighetene som ligger i medisinsk translasjonsforskning, med hovedvekt på kreftforsk-

ning. Vi har også pekt på noen praktiske, økonomiske, etiske og juridiske utfordringer som ledsager slik forskning. Likevel er vi optimister. Disse problemene lar seg løse. Den translasjonelle tilnærmingen til medisinsk forskning er kommet for å bli. Den har allerede gitt oss store nye diagnostiske og terapeutiske framskritt og vi forventer minst like store framskritt i tiden som kommer. Det forutsetter at lovgivere og forvaltningen klarer å spille på lag med pasienter og forskere. Mye lidelse og død kan unngås dersom vi klarer å ta i bruk moderne kunnskap og teknologi i medisinsk forskning og praksis. Det er ikke et realistisk alternativ å skru tiden tilbake og forhindre enhver mulig negativ konsekvens av nye metoder.

Professorene Eystein Lønning (kreftlege) og Jan Haavik (psykiater) kombinerer begge klinisk arbeid med molekylærbiologiske studier ved Universitetet i Bergen / Haukeland Universitetssykehus innen sine respektive disipliner. På Akademimøtet i Bergen 1. november 2018 delte de sine erfaringer med slik translasjonell forskning og inviterte til diskusjon om hvordan denne forskningen kan gjøres mer effektiv.

Referanser

1. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*. 2016;47:20–33.
2. Lonning PE, Eikesdal HP. Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. *Endocrine-Related Cancer*. 2013;20(4):R183–R201.
- 3 https://www.regjeringen.no/contentassets/1fe9cf37e64344e1a3b3c62f950b100b/170630_helsedatalovutvalget.pdf