



RUTH PALMER

professor vid Avdelningen för medicinsk kemi
och cellbiologi, Sahlgrenska Akademien



TROR PÅ NYTT SÄTT ATT BEHANDLA NEUROBLASTOM HOS BARN

I valet mellan en behandling som så när tar kål på patienten och en som tycks relativt fri från biverkningar är valet enkelt. När det dessutom handlar om riktigt små barn med den allvarliga cancerformen neuroblastom är det lätt att förstå att det behövs en behandling som är både effektiv och skonsam. Ruth Palmer, professor vid Avdelningen för medicinsk kemi och cellbiologi, Sahlgrenska Akademien, menar att en sådan är på gång.

Det är nästan bara barn under två år som får neuroblastom. Som tur är, är cancerformen ovanlig och drabbar bara 20 till 30 barn per år. Vårt tionde av dessa har ett fel i den anaplastiska lymfomkinasreceptorn som förkortas ALK-receptorn. Man tror idag att den spelar roll för nervsystemets utveckling, men vid vilka tider receptorn ska vara aktiv eller hur mycket vet man inte. Vid neuroblastom har ALK-receptorn förändrats, antingen genom mutation eller på annat sätt, så att den är ständigt påslagen. Detta resulterar i en konstant produktion av omogna nervceller som fortsätter dela sig.

LIKHETER MED LUNGCANCER

Samma receptor är inblandad i viss typ av lungcancer. Hos mellan fem och åtta procent av lungcancerfallen är genen för ALK-receptorn förändrad så att den är ständigt påslagen



I bananflugrummet arbetar Snajay Sukumar, doktorand, Ezgi Uckun, doktorand och Kathrin Pfeifer, post doc. Genom att titta på flugorna i förstoring kan de se vilka mutationer de har.

trots att signalen för aktivering saknas. År 2011 godkändes den första generationens ALK-hämmare och dessa blev då standardbehandling vid cancer orsakad av en muterad ALK-receptor.

– Sedan dess har nya hämmare utvecklats och när en slutar fungera för att tumörcellerna förändrats finns nu andra och tredje generationens ALK-hämmare att ta till. Behandlingen dödar inte tumören men så länge man tar läkemedlet växer den inte heller, säger Ruth Palmer.

Vad har då detta att göra med neuroblastom hos barn?

Jo, eftersom behandlingen är effektiv vid lungcancer och grundorsaken till båda sjukdomarna ligger i ALK-receptorn, skulle då inte barn kunna behandlas på samma sätt? Ruth Palmer tror det.

Idag behandlas dessa barn med kirurgi, cellgifter, strålning och stamcellstransplantation. Det är otroligt tufft och biverkningarna svåra inte minst med tanke på att det handlar om små barn under utveckling. De flesta svarar dock bra på behandlingen men tyvärr får hälften återfall och då är det svårare för läkarna att göra något. I de fall de kunnat se att ALK-receptorn varit ständigt aktiv har ett fåtal av dessa barn fått ALK-hämmare vilket har gett positiva resultat.

ÖVERRASKANDE GOTT RESULTAT

Det finns en patient som har blivit något av en kändis inom barncancervården och som inger hopp om att ALK-hämmare till barn med neuroblastom skulle kunna fungera. Det är Wilfred som fick en svår form av sjukdomen när han var 15 månader. Av den första cellgiftskuren blev han så svårt

sjuk att han nästan inte överlevde. Man upptäckte då att han hade en ovanlig mutation i en gen för DNA-reparation men också en mutation som gjorde ALK-receptorn ständigt påslagen. Han hade alltså mycket begränsad förmåga att reparera alla de skador på DNA som orsakas av cellgift. Det var därför uteslutet med fler cellgiftskurer, så när han hunnit återhämta sig fick han istället en ALK-hämmare.

– Två veckor senare var han mycket bättre. Alla var överraskade över hur bra det fungerade. Detta var 2015 och Wilfred mår fortfarande bra. Alla metastaser försvann och modertumören krympte och kunde opereras bort precis före jul samma år. Den bestod då inte längre av aggressiv tumörvävnad.

Ruth Palmer tror att när ALK-hämmaren stänger av celledelingen hos tumörcellerna förändras de och blir mer mogna och nervcellslika. Hon tror också att patientens eget immunsystem kan spela en viktig roll efter att ALK-hämmaren bromsat tumören. I Sverige behandlas nu fyra till fem neuroblastopatients med ALK-hämmare. För att få fler läkare att våga lita på att ge ALK-hämmare som första behandling och utan cellgift inser Ruth Palmer att det behövs ordentliga vetenskapliga data för att visa att det fungerar.

– Vi som forskar prekliniskt måste ge läkarna tillräckliga bevis på molekylär nivå på hur sjukdomen uppstår.

FÖR FÅ PATIENTER FÖR STUDIE

Läkemedelsutveckling för barn är omgivet med mycket strikta regler. Eftersom patienterna är så få skulle det dessutom vara svårt att få ihop ett tillräckligt antal för en studie som kunde ge all den data som behövs för att kunna godkänna en ny



användning av ALK-hämmarna som ju redan är godkända som behandling hos vuxna.

– DNA hos alla barn med neuroblastom i Sverige sekvenseras för att se om ALK-receptorn är muterad. Det är sedan upp till den behandlande läkaren att i samråd med andra bestämma hur behandlingen ska se ut.

Ruth Palmer och hennes forskarkollegor vill öka kunskapen om ALK-receptorn och förstå hur den verkar i sitt biologiska sammanhang. Till sitt förfogande har de modeller för mus, bananfluga och zebrafisk. Bananflugan är en bra modell för att studera olika mutationer, menar Ruth Palmer för den är så enkel, har kort generationstid och är billig jämfört med möss.

– När man inför en mutation i bananflugans DNA kan man koppla den till någon synlig egenskap, till exempel håriga antenner. För att se om mutationen har hamnat där vi vill, kan vi bara se på flugan och sortera ut dem med håriga antenner. Det sparar väldigt mycket arbete istället för att som med möss behöva sekvensera DNA.

En metod som Ruth Palmers forskargrupp utvecklat är så kallat BioID där allt som ALK-receptorn rör vid märks in. Det går alltså att se vilka molekyler och cellkomponenter som ALK-receptorn involverar i sin omgivning.

– Denna metod ger oss väldigt mycket data som det gäller att sortera. Det kan jämföras med nätet av all kommunikation som sker i Göteborg en dag. Vad i allt detta är viktigt och hur många kritiska beslut fattas egentligen?

BIOPRINTER LÄGGER CELLER I LAGER FÖR ATT EFTERLIKNA TUMÖR

Anslaget från Lundbergstiftelsen ska bland annat användas till en kamera med avancerad bildanalysator och hög kapacitet. Dessutom har pengarna använts till en bioprinter som redan står på labbet och som så smått har börjat användas.

– Med den kan vi lägga celler i olika lager för att sedan odla. En tumör består av en komplex blandning av celler. Där finns inte bara cancerceller utan också stödceller och immunceller till exempel. Med bioprintern kan vi kontrollera organisationen av de olika celltyperna. I vanlig cellodling dör cellerna om vi behandlar med ALK-hämmare men troligen inte i 3D-odlingen.

Ruth Palmer ska använda tekniken för att hitta sätt att slå ut neuroblastomcellerna. Ett annat mål är att stimulera immuncellerna. Tillsammans med forskare i London undersöker hon möjligheten att behandla med ALK-hämmare i kombination med så kallad CAR-T.* Målet är att få immunsystemet extra aggressivt mot tumörcellerna så att det tillsammans med ALK-hämmaren kan oskadliggöra tumören.

** Se artikel om Jonas Nilssons forskning för att läsa mer om CAR-T och hur han använder tekniken i sin forskning om ögonmelanom.*



Flugorna är sorterade i burkar efter sina mutationer.



Joachim Siaw, doktorand, ska undersöka om han har lyckats få in en viss DNA-sekvens i bakterierna på odlingsplattan.