

Nytt grepp för effektivare diagnostik och behandling

Elakartade hjärntumörer fortsätter att vara mycket svårbehandlade och drabbar såväl vuxna som barn. Ett exempel är glioblastom, där medianöverlevnaden inte har ökat markant sedan temodal infördes som standardbehandling för ungefär tio år sedan – trots stor mängd ny kunskap om hur dessa tumörer uppstår. Här ger **Anna Dimberg**, **Mattias Belting** och **Karin Forsberg-Nilsson** en resumé av vad som diskuterades vid ett första möte mellan kliniker och grundforskare i Arild hösten 2018 – ett viktigt steg på vägen för fortsatt utveckling inom området.

Entusiasmen var stor bland deltagarna vid det allra första mötet i Arild mellan kliniker och grundforskare på området elakartade hjärntumörer där nya angreppssätt behövs för att föra utvecklingen framåt.





Sverige har en stark tradition inom hjärntumörforskningen som är väl finansierad främst genom Cancerfonden och Barncancerfonden, men nya angreppssätt behövs. I skärningspunkten mellan experimentell och klinisk forskning kan nya idéer växa fram och testas. En förutsättning för detta är att kliniker och grundforskare möts för att utbyta hypoteser och dela erfarenheter i större utsträckning än vardagen oftast tillåter, i synnerhet för personer som arbetar i sjukvården. Med detta som utgångspunkt samlade **Mattias Belting** och medarbetare neuro-onkologiska forskare från Lund och Uppsala för ett gemensamt möte under två septemberdagar i Arild. Mötet samlade ett 40-tal deltagare från forskargrupper inom klinisk onkologi, neurokirurgi, tumörmikromiljö, grundläggande tumörbiologi, avancerad proteomik och immunterapi.

PATIENT GAV NYTTIG INSIKT

Mötet inleddes med att **Mattias Belting** presenterade ett av sina patientfall där en ung man med en PTPR-tumör (Papillary Tumor of the Pineal Region) efter flera recidiv effektivt behandlats med mTOR-hämmaren everolimus¹. Detta utmärkta exempel på hur molekylärbiologisk kunskap och neuropatologi kan leda till förbättrad behandling av patienter ("precisionsmedicin") följdes sedan av ett mycket starkt framträdande av patienten själv. Här fick vi en nyttig insikt

om hur det är att diagnostiseras med en ovanlig typ av hjärntumör där prognosen är oklar och kliniska prövningar inte utförs.

Patientfallet följdes sedan av **Sara Kinhults** utmärkta genomgång av aktuella behandlingsrutiner och pågående kliniska studier för hjärntumörer. Bland annat presenterades **Optune**, en ny behandlingsform som bygger på alternerande elektriska fält, genom daglig användning av en elektrodhjälm, som inom kort kommer att erbjudas svenska patienter med glioblastom som primär standardbehandling. Därtill pågår flera intressanta immunterapistudier med nya angreppssätt, bland annat en vaccinationsstudie där behandlingen riktar sig specifikt mot mutationsinducerade neoepitoper.

NYA VERKTYG PRESENTERADES

Under mötet presenterades flera nya verktyg som kan öka relevansen av experimentell hjärntumörforskning. **Tobias Bergström** redogjorde för cellbiobanken HGCC (Human Glioma Cell Culture) med mer än 100 cellinjer från glioblastopatients, som har etablerats i Uppsala². Cellinjerna representerar samtliga molekylära subtyper av glioblastom och utgör en öppen resurs för forskare och företag. Genom att studera enskilda kloner av dessa cellinjer visade **Mia Niklasson** att känsligheten för experimentella läkemedel varierar och att de mer resistent klonerna har ett ökat uttryck av

mesenchymala gener. Med stöd från SciLifeLab har pilotfaciliteten Centrum för Preklinisk Cancerbehandling startats och den erbjuder liknande diagnostik (MRI, PET) och behandling (riktad strålning) för möss som den hjärntumörpatienter erhåller i kliniken. Ett ytterligare framsteg är förbättringen av experimentella tumörmodeller. Flera nya musmodeller för medulloblastom har tagits fram i **Fredrik Swartlings** grupp, och används nu för grundläggande tumörbiologi och för att finna nya behandlingsformer. **Matko Cancer** visade hur SHH-medulloblastom kan studeras experimentellt med hjälp av tumörer som etablerats från iPS-celler och embryonala stamceller. **Mats Hellström**, som just återkommit från en sabbatical på UCSF, visade att studier på immunterapi av gliom kan förbättras genom att använda en ny cellinje som har en mutationsfrekvens som i högre grad efterliknar humana glioblastom än de klassiska kemiskt inducerade syngena modellerna. **Sven Nelander** och **Cecilia Krona** demonstrerade hur systembiologi kan sammanföra data från olika storskaliga analyser för att ge ny relevant kunskap om tumöruppkomst och drogkänslighet. Ett exempel på hur flera modellsystem kan integreras visades av **Lene Uhrbom** och hennes medarbetare **Yuan Xie** och **Prathysha Muturi**, som kombinerar studier i avancerade musmodeller av gliom och humana cellinjer med expressionsdata från tumörvävnad från patienter för att undersöka hur ursprungscellen för tumören påverkar subtyp och prognos.

SAMSPEL MED MIKROMILJÖN

Olika aspekter av hur tumörer samspelar med mikromiljön var ett viktigt fokus på mötet. **Mattias Belting** visade nya data på hur tumörer anpassar sig till cellulär stress, via sekretion av extracellulära vesikler och upptag av lipider från omgivningen, och föreslog att dessa adaptiva förändringar kan användas för terapi eller diagnostik. Ett protein som ökar i uttryck efter hjärnskada och som också kan kopplas till stressrespons är alarminet IL-33, som **Grzegorz Wicher** studerar i samband med gliomutveckling. Betydelsen av hur proteoglykaner påverkar signalering både i maligna celler och tumörstroma i gliom och medulloblastom diskuterades av **Karin Forsberg Nilsson**. **Anna Dimbergs** forskning är inriktad på hur blodkärlens påverkar tumörutveckling, immunrespons och behandling. Hennes medarbetare **Roberta Lugano** och **Luuk van Hooren** visade data på hur tumörkärlets fenotyp kan påverka organisationen av extracellulär matrix och immunologiska reaktioner i hjärntumörer. **Sebastian Braun**, från Kristian Pietras grupp, presenterade ett nytt spännande projekt om hur blodkärlets pericyter samverkar med maligna celler i gliom. Mikromiljön kan också bidra till resistens mot strålning, och **Alexander Pietras** visade data som föreslår att astrocyter kan utsöndra ämnen som förbättrar möjligheterna för tumörcellerna att överleva radioterapi. Gemensamt för flera av dessa presentationer var betydelsen av den extracellulära miljön för signalering och intracellulär kommunikation.

KARIN FORSBERG NILSSON, INSTITUTIONEN FÖR GENETIK, PATOLOGI OCH IMMUNOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, KARIN.NILSSON@IGP.UU.SE



Nya spännande möjligheter att behandla hjärntumörer presenterades på mötet. **Johan Bengzon** visade att mesenchymala eller neurala stamceller kan användas för att föra in virusvektorer i tumören. När dessa celler injicerades i hjärnan infiltrerade de tumören och dess närmiljö specifikt men återfanns inte i omgivande, normal hjärnvävnad. **Peter Siesjö** presenterade data på hur intratumoral kemoterapi signifikant kan förbättra överlevnaden i experimentella modeller av gliom. **Julio Enriquez** i Siesjö's grupp demonstrerade att detta var associerat med en ökad immunrespons mot tumören. En annan möjlig angreppspunkt är via neutralisering av antisecretory factor, intressanta resultat som visades av **Jan Kopecky**.

För att ytterligare öka på möjligheterna till samverkan presenterade **Carol Nilsson** ett utbytesprogram mellan Sverige (Lund, Malmö), USA och Brasilien som finansierats av ett STINT Internationalization grant. Programmet kommer att innefatta konferenser, workshops och korttidsutbyten inom neuro-onkologifältet.

Reflektioner från deltagarna visade värdet av att sammanföra kliniskt verksamma och forskare med experimentella angreppssätt för att öka möjligheten för translation av forskningsresultaten. Hur man kan göra patientkopplade data mer tillgängliga för forskare och hur handhavande av vävnad från operation ska förbättras för att möjliggöra proteinbaserade analyser var två frågor som lyftes. Alla var överens om att ökade interaktioner mellan pre-klinik och klinik var centralt för att finna nya strategier för diagnostik och behandling, och att även neuroradiologer och neuropatologer bör inkluderas i framtida möten. Detta "1st Lund-Uppsala Neuro-Oncology meeting" var mycket lärorikt och uppskattat och visade på en god återväxt för den neuro-onkologiska forskningen i Uppsala och Lund. Vi ser fram emot uppföljningsmötet som planeras i Uppsala under hösten 2019!

REFERENSER:

1. Belting M, Bång-Rudenstam A, Englund E, Pietsch T. Durable response to mTOR inhibition in a patient with relapsing papillary tumor of the pineal region. *Neuro Oncol*. 2018 Oct 5. [Epub ahead of print]
2. Xie Y, Bergström T, Jiang Y, Johansson P, Marinescu VD, Lindberg N, Segerman A, Wicher G, Niklasson M, Parkaran S, Sreedharan S, Everlien I, Kastemar M, Hermansson A, Elfneh L, Libard S, Holland EC, Hesselager G, Alafuzoff I, Westermarck B, Nelander S, Forsberg-Nilsson K, Uhrbom L. The Human Glioblastoma Cell Culture Resource: Validated Cell Models Representing All Molecular Subtypes. *EBioMedicine*. 2015 Aug 15;2(10):1351-63.

ANNA DIMBERG, INSTITUTIONEN FÖR GENETIK, PATOLOGI OCH IMMUNOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, ANNA.DIMBERG@IGP.UU.SE



MATTIAS BELTING, INSTITUTIONEN FÖR GENETIK, PATOLOGI OCH IMMUNOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET OCH ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAMPADLAB, LUNDS UNIVERSITET, MATTIAS.BELTING@MED.LU.SE

