



AGGRESSIV BARNCANCER

Att ökningen i överlevnad de senaste 20 åren för alla barn med cancer har stagnerat indikerar att effekten av de konventionella cancerbehandlingarna redan har nått sin kulmen. Vi är därför i stort behov av att upptäcka nya riktade behandlingar för patienter med högriskneuroblastom, en av de vanligaste och dödligaste tumörerna hos små barn.

Det skriver **Anna Kock**, forskare vid Institutionen för kvinnors och barns hälsa och **Karin Larsson**, forskarasistent vid Institutionen för medicin, båda vid Karolinska Institutet, i en översikt som öppnar för nya behandlingsstrategier för denna aggressiva barncancerform.

Barn med neuroblastom delas in i olika riskgrupper beroende på genetisk profil, ålder samt eventuell spridning av tumören. Trots aggressiv behandling är det endast cirka 40–50 procent av patienterna med metastaserande högriskneuroblastom som överlever, och dessa barn lider alltför ofta av svåra biverkningar som följd av sjukdomen och den intensiva terapin^{1,2}.

Tumörer består inte bara av maligna celler utan en mängd olika cellkomponenter som tillsammans utgör tumörens mikromiljö. Under tumörbildningen utvecklas cellerna i tumörmikromiljön tillsammans och samverkar på ett sätt som leder till ökad tumörtillväxt. I takt med att tumören växer bildas till exempel nya kärl för att möta tumörens ökade krav på näring och syre. Genom att styra produktionen av cytokiner och

kallade cancerassocierade fibroblaster (CAFer) som är den primära källan till PGE₂-produktion. PGE₂ produceras genom enzymatisk omvandling av arakidonsyra (AA), av cyklooxygenasen (COX-1 och COX-2) till prostaglandin H₂ (PGH₂), som därefter omvandlas av det PGE₂-specifika enzymet mikrosomalt prostaglandin E-syntas-1 (mPGES-1). Cyklooxygenashämmare, det

GES-1 har därför föreslagits som en alternativ strategi för att uppnå samma tumörhämmande effekter som setts med COX-hämmare men utan de allvarliga bieffekterna på hjärt- och kärlsystemet.

BANBRYTANDE NY STUDIE

Trots goda resultat med genetisk deletion av mPGES-1 i musmodeller av ko-

”Tumörer består inte bara av maligna celler utan en mängd olika cellkomponenter som tillsammans utgör tumörens mikromiljö. Under tumörbildningen utvecklas cellerna i tumörmikromiljön tillsammans och samverkar på ett sätt som leder till ökad tumörtillväxt.”

ATTACKERAS PÅ NYTT SÄTT

signalmolekyler byggs också en immunhämmande mikromiljö upp, karakteriserad av den dominerande fenotypen på makrofager och andra immunceller i tumören, vilket leder till att neuroblastomcellerna kan undvika kroppens eget immunförsvar.

Prostaglandin E₂ (PGE₂) är en inflammatorisk signalmolekyl som driver tumörtillväxt genom att bland annat främja en immunhämmande tumörmikromiljö. I neuroblastom är det så

vill säga NSAID-preparat och Coxiber har genom epidemiologiska studier visat sig förebygga uppkomst av cancer men användningen av dessa läkemedel inom onkologin, i förebyggande syfte eller som behandling, har minskat på grund av de allvarliga bieffekter som orsakas av en ospecifik inhibering av alla produkter nedströms om PGH₂ som är viktiga för normala cellulära funktioner. Hämning av det terminala enzymet för PGE₂-biosyntes mP-

loncancer har det tidigare inte gjorts några studier med farmakologisk inhibering av mPGES-1 i experimentella tumörmodeller. En trolig anledning till detta är skillnaden på aminosyranivå i den katalytiska klyftan mellan mus och humant mPGES-1³. Hämmare utvecklade till humant mPGES-1 har sämre eller ingen effekt på murint mPGES-1 vilket har stoppat prekliniska tester i möss. Compound III (CIII) är en mPGES-1-inhibitor som hämmar både

••• neuroblastom

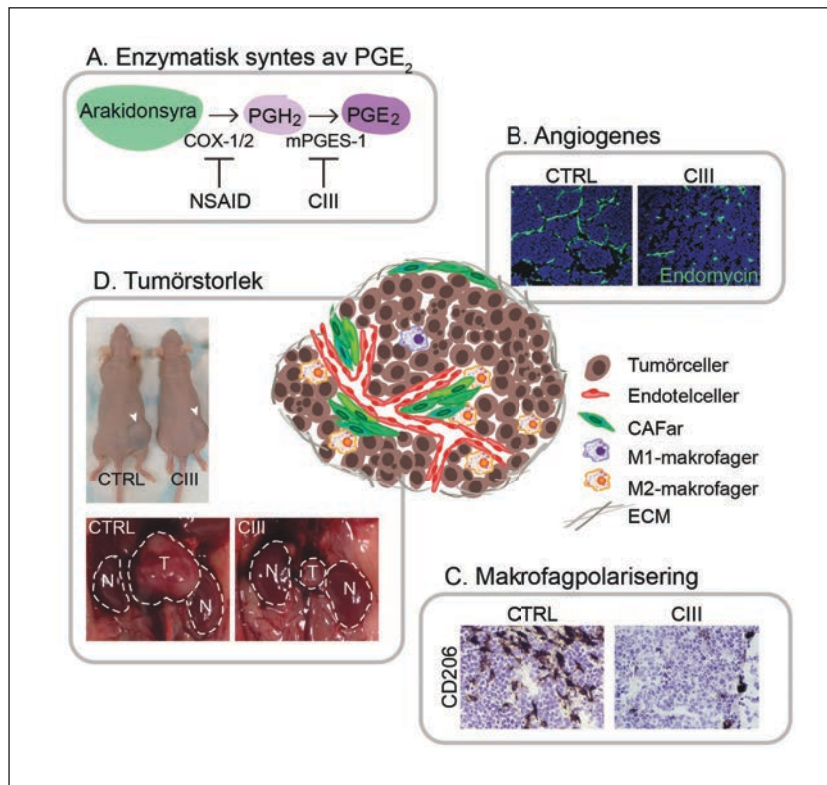
humant och murint mPGES-1⁺ vilket gjorde vår studie med mPGES-1-hämning i musmodeller av neuroblastom möjlig.

Högriskneuroblastom innefattar tumörer med amplifiering av onkogenen MYCN samt tumörer där den långa armen av kromosom 11 (11q-deletion) förlorats. För att studera effekten av CIII använde vi oss av två prekliniska modeller som efterliknar högriskneuroblastom. En MYCN-driven transgen musmodell som spontant ger upphov till aggressivt neuroblastom som uppvisar stora likheter med högriskneuroblastom samt en modell där celler med ursprung från ett högriskneuroblastom med bekräftad 11q-deletion transplanterats i möss.

Djuren behandlades dagligen med CIII och tumörtillväxten reducerades signifikant i båda musmodellerna. Profylaktisk långtidsbehandling med CIII i transplantationsmodellen resulterade i mer långsamt växande tumörer utan tecken på toxicitet eller påverkan på tarmarna.

Under tumörutveckling är bildandet av nya kärl, angiogenes, avgörande för cancerprogressionen. Studier har visat betydelsen av PGE₂ för angiogenes i flera tumörer inklusive neuroblastom. Den farmakologiska effekten på angiogenes vid inhibering av mPGES-1 bedömdes genom immunohistokemisk analys av endotelcellsmarkören CD31 i tumörer från djur behandlade med CIII. Tumörer från djur behandlade med CIII hade signifikant lägre andel CD31 jämfört med tumörer från obehandlade möss och därmed en lägre vaskularisering. Resultaten från de två modellerna föreslår att selektiv inhibering av mPGES-1 i ett tidigt stadium hämmar nybildandet av kärl och därmed tumörutveckling.

Metastaserande högriskneuroblastom har en immunhämmande mikromiljö med högre infiltration av alternativt aktiverade makrofager (M2-polariserade) jämfört med lokaliserade lågriskneuroblastom. Vi utvärderade därför den immunmodulerande effekten av mPGES-1-hämning på mikromiljön genom att analysera polariseringen av makrofagpopulationen. Polarisationsmarkörerna, CD86 (klassiskt aktiverade M1-makrofager) och CD206 (M2), utvär-



Figur 1. Effekten av PGE₂-hämning på tumörmikromiljön. (A) PGE₂ bildas från arakidonsyra i en enzymatisk tvåstegsreaktion. I första steget omvandlas arakidonsyra av COX-1 och COX-2 till en reaktiv intermediär, PGH₂. PGH₂ omvandlas därefter till PGE₂ av mPGES-1. (B) Hämning av PGE₂ med CIII i musmodeller av neuroblastom leder till minskad kärlbildning, angiogenes. Tumörer från en transgen musmodell av neuroblastom behandlad med CIII eller från en obehandlad mus, färgad med endomycin (grön), en markör för endotelceller. Tumörsnittet är motfärgat med cellkärnsmarkören Hoechst (blå). (C) Behandling med CIII leder även till ändrad makrofagpolarisering. I tumörsnitt från möss behandlade med CIII finns färre makrofager positiva för M2-polariseringsmarkören CD206 (brun) jämfört med snitt från obehandlade möss. Snittet är färgat med hematoxylin för att åskådliggöra cellkärnorna (lila). (D) Behandling med CIII leder också till minskad tumörtillväxt. I övre bilden ses xenotransplanterade möss behandlad med CIII eller obehandlade. I undre bilden ses tumörer från transgena möss. T=tumör, N=njure. Sammanfattningsvis modulerar hämning av mPGES-1 tumörmikromiljön vilket leder till reducerad tumörtillväxt.

Figur 1D i illustrationen från författarnas artikel i EBioMedicine⁶ och figur 1B och C är från tumörvävnad genererad i studien.

derades i tumör och mjälte från möss behandlade med CIII. Immunohistokemisk analys av polarisationsmarkörerna avslöjade en minskning av tumörfrämjande M2-polariserade makrofager. Flödescytometrisk analys av tumörerna visade dessutom en signifikant ökning av M1-polariserade makrofager medan totala makrofagpopulationen förblev oförändrad. Dessa resultat visar att inhibering av mPGES-1 resulterar i utbildning av tumörassocierade makrofager mot en M1-fenotyp som stöder immunförsvaret.

MÖJLIG RIKTAD BEHANDLING

Ny forskning har visat att CAFar bidrar till inflammation i tumörer och vi

rapporterade nyligen att högriskneuroblastom har en immunhämmande mikromiljö med infiltrerande CAFar som uttrycker mPGES-1⁵. Eftersom mPGES-1 även uttrycks av CAFar i de experimentella neuroblastommodellerna precis som i de humana tumörerna⁵ analyserade vi effekten av CIII på CAFarna i tumörmikromiljön. Behandling med CIII minskade närvaron av CAFar i tumörerna jämfört med tumörer från obehandlade möss. Detta betyder att hämning av mPGES-1 inte bara hämmar enzymets funktion utan på sikt minskar den cellulära källan till mPGES-1.

Minskningen av kärlbildning och effekten på makrofagpolarisering i

kombination med den reducerade närvaron av CAFar i mustumörer behandlade med CIII tyder på att PGE₂ är avgörande för samspelet mellan mikromiljön och tumörcellerna i neuroblastom. Denna nya tumörbehandling med selektiv hämning av mPGES-1 modulerar mikromiljön och ger upphov till minskad tumörtillväxt, vilket vi visar både i neuroblastom xenotransplantat och i en aggressiv transgen modell. Vi drar därför slutsatsen att en till synes icke-toxisk behandling som riktar sig mot icke-maligna celler i den inflammatoriska tumörfrämjande mikromiljön kan utgöra en ny klinisk terapeutisk metod för barn med högrisk-neuroblastom.

Behandlingarna som används i kliniken i dag mot neuroblastom är i huvudsak riktade mot de celldelande och genetiskt instabila cancercellerna vilket ofta leder till utveckling av resistens och återfall. CAFar utgör därför ett attraktivt mål för riktade behandlingar då

de, till skillnad från cancerceller, är genetiskt stabila och mindre benägna att utveckla resistens.

Fotnot: Resultaten har tidigare publicerats i EBioMedicine ⁶.

REFERENSER:

1. Matthay, K. K. et al. Neuroblastoma. Nature reviews. Disease primers 2, 16078, doi:10.1038/nrdp.2016.78 (2016).
2. Maris, J. M. Medical Progress: Recent Advances in Neuroblastoma. New England Journal of Medicine 362, 2202-2211 (2010).
3. Pawelzik, S. C. et al. Identification of key residues determining species differences in inhibitor binding of microsomal prostaglandin E synthase-1. The Journal of biological chemistry 285, 29254-29261, doi:10.1074/jbc.M110.114454 (2010).

4. Leclerc, P. et al. Characterization of a human and murine mPGES-1 inhibitor and comparison to mPGES-1 genetic deletion in mouse models of inflammation. Prostaglandins & other lipid mediators 107, 26-34, doi:10.1016/j.prostaglandins.2013.09.001 (2013).

5. Larsson, K. et al. COX/mPGES-1/PGE2 pathway depicts an inflammatory-dependent high-risk neuroblastoma subset. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 112, 8070-8075, doi:10.1073/pnas.1424355112 (2015).

6. Kock, A. et al. Inhibition of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 in Cancer-Associated Fibroblasts Suppresses Neuroblastoma Tumor Growth. EBioMedicine 32, 84-92, doi:10.1016/j.ebiom.2018.05.008 (2018).

ANNA KOCK, FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, KAROLINSKA INSTITUTET, ANNA.KOCK@KI.SE



KARIN LARSSON, FORSKARASSISTENT VID INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN, KAROLINSKA INSTITUTET, KARIN.LARSSON@KI.SE



BAVENCIO® (avelumab) is the **FIRST** approved immunotherapy for adult patients with metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC)^{1,2}

Referenser:

1. European Medicines Agency [Internet]. Public summary of opinion on orphan designation. EU/3/15/1590. What treatments are available? [updated 2016 Feb 03; cited 2018 Feb 9]. Available from: EMA website <http://www.ema.europa.eu>
2. BAVENCIO® (avelumab) Summary of Product Characteristics Merck Serono. 2017

BAVENCIO® ▼(avelumab), Rx, EF, L01XC31. **Indikation:** BAVENCIO är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC). **Beredningsform och förpackningar:** 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 10 ml (200 mg) avelumab. **Dosering:** Rekommenderad dos av BAVENCIO är 10 mg/kg kroppsvikt administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar BAVENCIO måste ta del av utbildningsmaterial till sjukvårdspersonal. BAVENCIO kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvällning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta, urtikaria och immunrelaterade biverkningar som involverar lungor, lever, tarmar, hormonutsöndrande körtlar, njurar och andra organ. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och immunrelaterade biverkningar. Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de fyra första infusionerna därefter enligt läkarens bedömning. För ytterligare information se www.fass.se, www.merck.se, www.pfizer.se. **Senaste datum för översyn av produktresumén:** December 2017.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se