





Det är nu tio år sedan de första insamlade proverna i Barntumörbanken lade grunden till en av Barncancerfondens viktigaste infrastruktursatsningar.

Barncancerfonden finansierar forskning som bidrar till utveckling av effektivare och skonsammare behandling mot barncancer. Men hur används resurserna på bästa sätt för att möjliggöra forskning när tillgången på patientmaterial är en begränsande faktor som i fallet barnonkologi? Och är det viktigt att forskningsprover som senare ska jämföras också samlas in och hanteras på samma sätt? Det är nu tio år sedan de första insamlade proverna i Barntumörbanken lade grunden till en av Barncancerfondens viktigaste infrastruktursatsningar. Under 2023 har materialet bidragit till såväl nya metoder för att kartlägga barncancer som till lovande framsteg inom precisionsmedicin i klinisk praxis.

**B**arncancer drabbar drygt 350 barn om året i Sverige, men de många diagnoserna skiljer sig mycket från varandra. I dag erbjuds därför helgenomsekvensering redan vid insjuknande för att bekräfta och förfina diagnosen. Den här typen av molekylärgenetisk kartläggning ökar chansen för att den mest korrekta behandlingen sätts in i ett tidigt skede och vid behov anpassas efter risken för återfall. Att Sverige troligtvis blir först ut, i jämförelse med flera europeiska länder som utför genetiska analyser främst vid återfall, är tack vare forskningsprojektet GMS Barncancer vars grundidé är att det upparbetade flödet ska övergå i klinisk rutin. Förhoppningen är

# 2023 tydliggjordes Barntumörbankens roll som **strategisk resurs**



att samtliga regioner i Sverige ska ta över det ekonomiska ansvaret med start 2024 och att datainsamlingen, där Barntumörbanken spelar en viktig roll, ska bidra till att Sverige blir ett föregångsland när det kommer till framtidens vård av cancersjuka barn.

Förstalinjebehandlingen för solida tumörer hos barn består fortfarande ofta av en kombination av kirurgi, cytostatika och strålbehandling, men vid svårbehandlade återfallstumörer blir precisionsmedicin som utgår från tumörens molekylärgenetiska egenskaper allt viktigare. På sikt är förhoppningen att denna typ av individanpassad terapi ska utvecklas ytterligare, och sättas in tidigare, för att i så stor utsträckning som möjligt komma bort från de svåra biverkningarna som följer med dagens behandlingar. Men om det ska kunna bli verklighet behövs ytterligare forskning på patientprover med tillhörande data. I dag finns det helt enkelt inte tillräckligt med information som kan ligga till grund för effektiv utveckling av skräddarsydda behandlingar som först och främst botar, men också orsakar färre sena komplikationer.



Johanna Sandgren, verksamhetschef på Barntumörbanken vid Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset.

### SYSTEMATISK PROVINSAMLING OCH LAGRING AV DATA

Barntumörbanken är en nationell provsamlingsinfrastruktur och forskningsresurs som samlar in prover från cancerdrabbade barn med solida tumörer i Sverige. Proverna prepareras,

analyseras och biobankas samtidigt som sekvenseringsdata struktureras och lagras. Täckningsgraden är sedan några år tillbaka ungefär 90 procent och även om deltagandet är frivilligt så är familjerna som blir tillfrågade ofta mycket motiverade till att ge sitt samtycke. Det övergripande syftet med verksamheten är att möjliggöra forskning som bland annat ökar kunskapen om biologin bakom barncancer, olika behandlingsalternativ och vad som påverkar överlevnaden.

Johanna Sandgren, enhetschef vid Barntumörbanken, berättar om deras nyligen publicerade rapport som finns att läsa i den vetenskapliga tidskriften *Journal of Translational Medicine*. Artikeln innehåller en djupare analys av data från drygt 80 hjärntumörer där även så kallad metyleringsprofilering ingår.

-Vi lägger ofta fokus på att vi genomför helgenomsekvensering, men det är egentligen flera olika analyser som ingår i den molekylära kartläggningen av de barntumörer som vi samlar in. Metyleringsprofilering är till exempel speciellt informativt i hjärntumörer. Den tredje storskaliga analysen vi utför på tumörerna i biobanken kallas transkriptomsekvensering. Sammantaget visade vår pilotstudie att i 79 av de 82 analyserade hjärntumörproverna kunde diagnosen bekräftas eller ytterligare förfinas utifrån den data som vi rutinmässigt genererar, informerar Johanna Sandgren.

### SERVICE SOM ERBJUDS TILL FORSKARE

Pilotstudien på hjärntumörer var viktig att genomföra för att vetenskapligt kvalitetsgranska och bekräfta nyttan med verksamheten, men annars verkar Barntumörbanken främst för att möjliggöra barncancerforskning i externt etikprövat projekt. Barntumörbanken tar då emot ansökningar för så kallad sekundäråtkomst av biobanksprover och analysdata. Ofta förs en nära dialog med de forskare som ansöker, inte minst för att säkerställa att det efterfrågade materialet finns tillgängligt. Om projektiden efter granskning av en prioriteringskommitté bedöms gynna svensk barncancerforskning måste även nödvändiga tillstånd finnas på plats. Det krävs också ett godkännande efter menprövning/biobanksprövning innan ett avtal kan upprättas och studien starta.

Johanna Sandgren berättar vidare om Barntumörbankens verksamhet:

- Våra analysverktyg är validerade och arbetsflödet på Barntumörbanken är standardiserat enligt speciella kvalitetsmanualer, så kallade standard operation procedures, vilket minimerar risken för variationer och oriktig tolkning av analysresultat. Forskaren kan därför känna sig trygg med både kvaliteten och dokumentationen kring varje prov. I vår rapport valde vi att presentera data från hjärntumörer eftersom det var den första tumörtypen vi började samla in material från när vi startade vår verksamhet för tio år sedan, men framför allt presenterar vi Barntumörbankens verksamhet i stort.

### VISIONER FRAMÖVER

Som infrastruktur satsar Barntumörbanken nu på att utveckla effektiva och mer övergripande digitala system för ansökningsprocesser och datahantering. En viktig del är också att synliggöra verksamheten som en resurs för barncancerforskningen och inte minst berätta om de resultat som kommer ut.

-En rad olika projekt och samarbeten är i gång just nu och

möjligheten till mer komplexa frågeställningar som verkligen utnyttjar Barntumörbankens fulla potential ökar för varje år som går, både gällande molekylärgenetiska data och patientprover från utvalda diagnostyper, berättar Johanna Sandgren.

Behovet av att spara olika typer av prover för speciella ändamål kan också förändras över tid. Något som däremot alltid har varit prioriterat är insamling av blodprover där barnets normala genuppsättning kan studeras. Då är det möjligt att jämföra tumörens molekylärgenetiska egenskaper med den genetiska informationen som barnet fick med sig från sina föräldrar.

-Utvecklingen och framstegen är det som gör det här jobbet så spännande. Framöver kommer vi till exempel få lära oss mer om varför vissa barn faktiskt verkar ha en ökad risk för att drabbas av barncancer utifrån ärftliga komponenter, förutspår Johanna Sandgren.

#### STOR FORSKNINGSBREDD 2023

I en tillbakablick över året ger Johanna Sandgren tre exempel på vitt skilda studier som har publicerats under 2023 och där Barntumörbanken har varit delaktig.

-Projektet spänner från att förfinas diagnosen hos en stor del av de nyinsjuknade barncancerpatienter med solida tumörer i Sverige till att använda tumörsnitt och vätskebiopsier för att utveckla metoder som kan kartlägga respektive följa sjukdomen, förklarar Johanna Sandgren.

Studierna har i huvudsak koordinerats från Lunds universitet (faktaruta 1), Kungliga Tekniska högskolan (faktaruta 2) och Karolinska Universitetssjukhuset (faktaruta 3), men involverar även ett flertal andra lärosäten.

#### Helgenomsekvensering möjliggör förfinad diagnos

Samarbetet inom forskningsprojektet GMS Barncancer utgör ett tydligt exempel på styrkan med att analysera och samordna data från helgenomsekvenserade tumörer. Under 2023 publicerades den första större studien från GMS-projektet i JCO Precision Oncology där Professor David Gisselsson Nord med kollegor visade att i hälften av tumörerna bidrog analyserna till förfinad diagnos eller identifiering av nya biomarkörer som kunde kopp-

las till prognos. Möjliga mål för behandling hittades i 26 procent av fallen (31 patienter) där bland annat ALK-mutationer/fusioner var återkommande. Resultaten motiverar användning av helgenomsekvensering i klinisk rutin, något som Sveriges barnonkologer inom Sektionen för pediatrik hematologi och onkologi (PHO) i Svenska barnläkarföreningen uttalade sitt officiella stöd för kort efter att resultaten publicerades.

#### En robust metod för att studera genaktivitet i tumörsnitt

Professor Joakim Lundeborgs forskargrupp publicerade redan 2022 en studie i Nature där genetisk instabilitet och klonal variation analyserades med hjälp av spatial transkriptomik i bland annat medulloblastom, en av de vanligaste hjärntumörerna hos barn. Forskarna har nu fortsatt att studera medulloblastomvävnad från patienter och presenterade i början av 2023 metoden RNA-Rescue Spatial Transcriptomics (RRST) i en artikel i Nature Communications. De använde olika typer av väv-

nadssnitt, bland annat från Barntumörbanken, och beskrev ett nytt tillvägagångssätt för att selektivt studera genaktivitet hos proteinkodande gener i färskfrusen vävnad där RNA-kvaliteten kan variera. Metoden testades med framgång på vävnadssnitt från medulloblastom och forskargruppen kunde bland annat påvisa överaktivitet av wnt-signalering. Just wnt-signalering kännetecknar en särskild undergrupp av medulloblastom och är därmed kliniskt relevant att studera för att få en större förståelse för vad som reglerar tillväxten av medulloblastom.

#### Tekniska framsteg för nytt test av cellfritt DNA

En annan metodstudie som baserats på helgenomdata från Barntumörbanken är den som publicerades i tidskriften Cancers under 2023 av överläkare Emma Tham med kollegor. Forskargruppen visade att tumörceller i medulloblastom kan lämna spår efter sig i kroppen genom att sprida så kallat cellfritt DNA. Fenomenet har tidigare visats även i andra tumörtyper, men genom att använda sig av metoden multiplex ddPCR i vätske-

biopsier (cerebrospinalvätska och blodplasma) kunde forskarna visa att det var möjligt att mäta kvarvarande sjukdom (measurable residual disease) hos vissa av barnen som behandlats för sin sjukdom även när kliniska cellbaserade metoder var negativa. Förhoppningen är att på sikt utveckla ett känsligt test för att bättre kunna anpassa behandlingen utifrån risken att drabbas av återfall.

Läs mer om Barntumörbankens verksamhet på [Barncancerfonden.se](https://www.barncancerfonden.se)

MONIKA EHNMAN, DISPUTERAD CANCERFORSKARE  
OCH FORSKNINGSSAMORDNARE PÅ BARNCANCERFONDEN,  
MONIKA.EHNMAN@BARNCANCERFONDEN.SE



FOTO: MARTIN STENMARK