

Immunterapi med skräddarsydda NK-celler för svårbehandlad barncancer

Immunterapi har revolutionerat behandlingen av cancer genom att effektivt aktivera kroppens immunförsvar till att bekämpa de sjuka cellerna. Trots framstegen är utvecklingen av immunterapi inom vissa diagnoser särskilt utmanande. Cancerformer som drabbar barn är generellt svåra för immunförsvaret att känna igen, men det finns hopp. **Karl-Johan Malmberg** och **Ebba Sohlberg** är två forskare på Karolinska Institutet som arbetar med att förstå hur NK-celler kan styras till att bli mer effektiva för behandling av just barncancer.

Bland de genombrott som syns inom gen- och cellterapiforskningen sker just nu en lovande utveckling av nya metoder för att ytterligare förbättra NK-cellernas effektivitet som immunterapi. NK-celler är en del av vårt medfödda immunförsvar och de har en unik förmåga att identifiera och eliminera tumörceller och virusinfekterade celler.

Runt om i världen pågår just nu kliniska studier med nästa generations NK-cellerapi. Hit hör till exempel CAR-NK-celler som är genetiskt modifierade med målsökande receptorer. En speciellt attraktiv egenskap hos NK-celler, jämfört med till exempel T-celler, är att de lätt kan isoleras och expanderas från friska, obesläktade givare och sparas för att ges till patienter när behov uppstår.

Karl-Johan Malmberg, din forskargrupp arbetar intensivt med att förstå hur NK-celler kan styras till att bli mer effektiva som cellterapi. Kan du berätta mer om potentialen hos NK-celler och hur långt forskningen har kommit?

– I vår forskning fokuserar vi på att identifiera de mest potenta NK-cellerna samt öka deras precision och livslängd. Vi utvecklar redskap som kan styra aktiviteten mer exakt mot tumörceller och vi använder avancerad genredigering och syntetiska molekyler för att hjälpa NK-celler att känna igen fler tumörtyper och samtidigt motstå kroppens försvarsmekanismer. Genom att studera NK-cellens inre organisation i detalj försöker vi även förstå hur den cytotoxiska förmågan

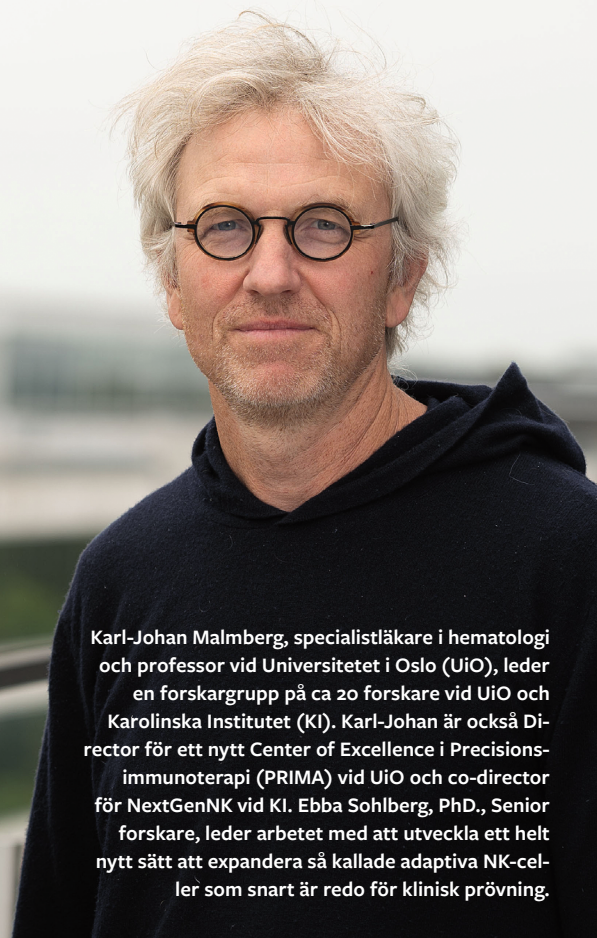
att eliminera tumörceller kan bibehållas över tid, vilket troligtvis är avgörande för att skapa effektiva terapier.

Finns det särskilda utmaningar med NK-cellerapi för behandling av just barncancer?

– Det gör det absolut. Barncancer skiljer sig från vuxencancer både biologiskt och immunologiskt. Många barncancerformer, såsom neuroblastom och vissa leukemier, har färre genetiska mutationer och uttrycker inte alltid samma målstrukturer som tumörer hos vuxna gör. Då blir det svårare att utveckla målsökande immunterapi, inklusive NK-cellbaserade behandlingar, säger Ebba Sohlberg, nära samarbetspartner med Karl-Johan på Karolinska Institutet.

En annan utmaning är barnets immunsystem som fortfarande utvecklas och kan reagera annorlunda på cellterapi än immunsystemet hos vuxna. Risken för att de tillförda cellerna stöts bort eller orsakar oönskade immunsvär är därför en viktig aspekt att hantera samt även långtidsbiverkningar av en terapi som ges under en viktig utvecklingsfas hos den unga individen.

– Trots dessa utmaningar finns det stor potential. NK-celler kan vara särskilt attraktiva för barncancer eftersom de hittills har visat sig ha en god säkerhetsprofil och inte orsakar graft-versus-host-sjukdom, vilket gör dem säkrare vid allogen cellterapi (se ordlista). Genom att tillverka cellterapin från en frisk donator finns inte samma problematik som när man försöker generera celler från patienter som fått cytostatika under en lång-



Karl-Johan Malmberg, specialistläkare i hematologi och professor vid Universitetet i Oslo (UiO), leder en forskargrupp på ca 20 forskare vid UiO och Karolinska Institutet (KI). Karl-Johan är också Director för ett nytt Center of Excellence i Precisionsimmunoterapi (PRIMA) vid UiO och co-director för NextGenNK vid KI. Ebba Sohlberg, PhD., Senior forskare, leder arbetet med att utveckla ett helt nytt sätt att expandera så kallade adaptiva NK-celler som snart är redo för klinisk prövning.

re tid och kan ha ett kraftigt försvagat immunförsvar, fortsätter Ebba.

Har forskargruppen planer på att gå vidare med de prekliniska resultaten som nu finns på plats och utforska skräddarsydda NK-celler i kliniska prövningar?

– Absolut, det har vi haft som ett uttalat mål som vi arbetat hårt mot under en lång tid, svarar båda utan att tveka.

Karl-Johan fortsätter:

– Det är ett tålamodsprövande arbete, men det känns som vi är nära nu. Vi inleder behandling på vuxna under 2025 och när vi får indikationer på att cellerna är säkra och fungerar så önskar vi designa kliniska prövningar även för barncancerdrabbade. Genom det långsiktiga stödet från Barncancerfonden har vi tagit fram robusta prekliniska data som visar lovande aktivitet mot flera typer av barncancer. Nu återstår det att förfina konceptet stegvis genom noggrant utformade kliniska studier.



Text **MONIKA EHNMAN**
Barncancerfonden
monika.ehnman@barncancerfonden.se

Liten ordlista

NK-celler och deras unika egenskaper i vårt medfödda immunförsvar är en svensk upptäckt från 70-talet gjord av forskarna Rolf Kiessling, Hans Wigzell och Eva Klein på Karolinska Institutet. Fem decenniers forskning om NK-cellens biologi har nu möjliggjort att denna kunskap kan användas för klinisk utveckling av innovativ immunterapi mot cancer.

Allogen cellterapi innebär att cellerna som används kommer från en annan person än patienten, till exempel en frisk och kompatibel donator. Detta skiljer sig från autolog cellterapi, där patientens egna celler används. Allogen cellterapi kan vara fördelaktig eftersom donatorcellerna inte har genomgått samma behandlingar som patientens egna celler och därför kan vara mer effektiva.

Graft-versus-host-sjukdom (GvHD) är en komplikation som kan uppstå till exempel efter en allogen stamcellstransplantation. Vid en allogen transplantation får patienten celler från en donator. GvHD inträffar när de donerade cellerna (gräft) ser mottagarens celler (host) som främmande och attackerar dem. Detta kan leda till inflammation och skador på olika organ.