

## **EN BESKRIVELSE AV DE VIKTIGSTE PROSJEKTENE DER DET ER BRUKT MATERIALE FRA BIOBANKEN FRA OPPRETTELSEN I 2015 TIL APRIL 2020**

Biobanken har først og fremst blitt brukt til studies av pasienter med akutt leukemi. Man har fokusert mot to forskningsfelt: (i) karakterisering av leukemicellenes egenskaper og (ii) studier av hvordan leukemibehandling påvirker både sykdommen men også de friske delene av kroppen. I forhold til behandlingen har man spesielt undersøkt pasienter som får stamcelletransplantasjon. Fra 2015 da biobanken ble opprettet har i alt seks doktoravhandlinger blitt fullført basert på materiale fra biobanken. Disse avhandlingene illustrerer hvordan materiale fra biobanken har kommet til nytte. Man vil likevel presisere at en lang rekke andre studier har også blitt publisert i tillegg til avhandlingene. De viktigste resultatene fra doktorgradsavhandlingene blir oppsummert nedenfor, og man beskriver også kort hvordan man vil gå videre i forskningsarbeidet med utgangspunkt i avhandlingene.

### **Forskningens fokus og grunnleggende problemstilling**

Biobanken er et avgjørende verktøy for forskningen som foregår i forskningsgruppen «Acute Leukemia Research Group». I denne gruppen fokuserer man først og fremst på sykdommen akutt myelogen leukemi, en svært aggressiv form for beinmargskreft. Man studerer hvordan leukemicellene har endret seg i forhold til normale celler i forhold til at de vokser ukontrollert (i stedet for å dø ut av seg selv) og dermed blir så mange at de danner en sykdom. I tillegg undersøker man hvordan ulike behandlingsformer både kan redusere leukemicellenes evne til å overleve men også samtidig skade normale celler i kroppen.

Akutt myelogen leukemi er altså en svært aggressiv form for blodkreft som kjennetegnes ved opphoping av umodne blodceller og ukontrollert celledeling. Leveutsiktene og behandlingseffekten varierer fra pasient til pasient, og selv om kreftcellene tilsynelatende dør etter kjemoterapi er det ikke uvanlig med tilbakefall fordi man ikke greier å utrydde de siste små rester av sykdommen.

Den grunnleggende problemstillingen blir derfor hvilke felles grunnleggende egenskaper ved leukemiceller som man kan ramme for å utrydde sykdommen. Samtidig vet man også at akutt leukemi kan arte seg forskjellig hos ulike pasienter, og derfor er det også viktig å kartlegge hvilke ulike forhold hos den enkelte pasient som er viktige sykdommen og dermed kan rammes med behandling og forsterke effektene hos spesielle pasienter.

### **Akutt myelogen leukemi oppstår fordi leukemicellene får genetiske avvik som gjør at man mister kontrollen over dem; disse avvikene er likevel ikke hele forklaringen**

*Avhandling: Caroline Benedicte Nitter Engen. Exploring the boundaries of precision haematology - The case of FLT3 length mutated acute myeloid leukaemia. Avhandling for PhD graden ved Universitetet i Bergen 2020.*

Skreddersydd kreftmedisin, også omtalt som presisjonsbehandling, fremstilles ofte som et avgjørende veiskille i kreftbehandlingen. Kreft forstås oftest som en sykdom forårsaket av oppståtte avvik i kreftcellenes arvestoff. Slik presisjonsbehandling tar utgangspunkt i denne teorien og kjennetegnes ved at diagnostikk, behandling og oppfølging i stor grad styres av denne unormale genprofilen i den enkelte pasient. Generelt er det likevel riktig å si at denne typen kreftbehandling bare unntaksvis gjør at pasientene lever vesentlig lengre eller bedre. Forventningen er likevel at mer forskning, økt kunnskap og utvikling av nye medikamenter skal føre til en avgjørende bedring av behandlingen i framtiden. I dette doktorgradsarbeidet undersøkte man noen av de antagelsene og premissene som underbygger denne optimismen. Hvis man antar at denne behandlingsstrategien vil lykkes, nettopp fordi den retter

seg direkte mot hva kreft er, blir det avgjørende at sykdomsforståelsen er godt forankret. Så hvordan vet man egentlig at kreft er en «genetisk» sykdom?

Ved å ta for seg et konkret eksempel, en bestemt type genetisk avvik som er vanlig ved akutt myelogen leukemi, undersøkte man forholdet mellom hvordan akutt myelogen leukemi forstås og kunnskapen som danner grunnlaget for denne forståelsen. Man viste hvordan dette forsøkes utnyttet i utviklingen av nye måter å behandle sykdommen på. Med utgangspunkt i studier av pasientprøver (hovedsakelig prøver fra en utenlandsk samarbeidende biobank men også fra denne biobanken) beskrev man funn som tyder på at akutt blodkreft ikke kan forklares utelukkende på bakgrunn av de nyoppståtte genetiske avvikene i sykdommen; resultatene synes snarere å tyde på at årsaken til sykdommen er mer kompleks og at flere ulike mekanismer kan bidra. Dette antyder at utviklingen av nye behandlingsformer ikke alene må fokusere på de genetiske avvikene i sykdommen men også må ta med i betraktning andre mekanismer som bidrar til utvikling fra leukemicelle til leukemisykdom hos pasientene.

Å kjenne de genetiske avvikene i den enkelte pasientens sykdom er viktig som et grunnlag for påvisning og forståelse av tilleggsmekanismene i kreftforskning. Mange av de genetiske mekanismene i sykdomsutviklingen har blitt kartlagt de siste 10-15 årene, og det videre forskningsarbeidet basert på biobanken vil derfor ha et fokus mer på tilleggsmekanismene i kreftutviklingen.

### **Hvilke andre egenskaper ved kreftcellene er viktige for at behandlingen skal lykkes?**

*Avhandling: Elise Aasebø. Mass spectrometry-based proteome quantification in leukemic cells from acute myeloid leukemia patients. Avhandling for PhD graden ved Universitetet i Bergen 2016.*

Tusenvis av egghvitestoffer eller proteiner dannes i kroppens celler, og dette totalmønsteret av proteiner gjenspeiler cellenes grunnleggende egenskaper og dermed også deres evne til å vokse og skape sykdom. I denne avhandlingen har man benyttet ny teknologi for å studere og karakterisere totalmønsteret av proteiner i pasientenes leukemiceller.

Fordi dette var en ny teknologi måtte man først etablere og optimalisere metoden. Det viktigste funnet er at man allerede på diagnosetidspunktet kan bruke proteinmønsteret for å skille mellom pasienter som vil ha spesielt stor risiko for å få tilbakefall av sykdommen og pasienter som har de beste mulighetene for å bli friske etter den første cellegiftbehandlingen. Håpet er at man i framtiden skal kunne bruke dette til å gi en forsterket leukemibehandling hos de pasientene som har spesielt stor risiko for tilbakefall, mens man for de med liten risiko for tilbakefall kan greie seg med en mer skånsom behandling med liten risiko for alvorlige bivirkninger.

Dette arbeidet med å karakterisere leukemicellenes proteinmønster er seinere ført videre i en rekke publikasjoner som ikke inngår i disse avhandlingene men som man kan se av publikasjonslisten (lenke på nettsiden). Dette arbeidet har skjedd som et samarbeid med forskere ved Universitetet i København og Universitetet i Sydney.

### **Leukemiceller utnytter naboene sine for å vokse og utvikle seg til sykdom**

*Avhandling: Ina Nepstad. The PI3K-Akt-mTOR intracellular signaling pathway in human acute myeloid leukemia. Avhandling for PhD graden ved Universitetet i Bergen, 2019.*

For at cellene i kroppen skal fungere normalt trenger de et godt naboskap av andre typer celler som støtter dem så de overlever, vokser og til sist blir så mange at de fører til sykdom. Blant disse signalene er spesielle signalproteiner som frisettes fra de normale nabocellene og stimulerer cellene til å vokse. Dette skjer ved at disse signalproteinene fra leukemicellenes omgivelser binder seg til spesielle egghvitestoffer på celleoverflaten (såkalte overflatereseptorer), og denne bindingen fører til at det

sendes overlevelsessignaler innover i cellene slik at den best mulig kan tilpasse seg og vokse i sitt mikroskopiske miljø. Disse signalene innover i cellen følger spesielle veier innover i cellen, og en slik vei kalles et signalspor

Ved AML har man en oppregulering av signalene gjennom et spesielt signalspor kalt PI3K-Akt-mTOR hos mer enn 60 % av pasientene. Dette signalsporet er viktig for at leukemicellene skal formere seg og overleve, og dette igjen er forbundet med risiko for tilbakefall av sykdommen etter fullført behandling. I denne avhandlingen har man sett på celleprøver fra en stor AML pasientgruppe for å kartlegge signalene i PI3K-Akt-mTOR sporet. I avhandlingen inngår fire artikler som tar for seg hvordan komponentene i signalsporet er uttrykt og hvordan de påvirkes av cellens utvendige miljø. Dette prosjektet har vist at pasienter kan deles inn i undergrupper basert på aktivering av signalsporet. Celler fra ulike AML pasienter viste seg å reagere svært ulikt på hemming av signalsporet, og en undergruppe av pasientene var svært følsomme for hemming av dette signalsporet. Spesielt for denne undergruppen kan kanskje hemming av PI3K-Akt-mTOR vise seg å bli et nyttig tillegg til dagens behandling.

Dette forskningsarbeidet har man nå fortsatt ved å kartlegge andre signalspor i cellene og hvordan ulike signalspor påvirker hverandre inne i leukemicellene.

### **Leukemicellene trenger i tillegg til godt naboskap også god næringstilførsel**

*Avhandling: Ida Sofie Grønningsæter. Therapeutic and prognostic implications of metabolism in acute myeloid leukemia. Avhandling for PhD graden ved Universitetet i Bergen 2020.*

Som alle andre celler trenger også leukemiceller næringstilførsel for å formere seg og overleve. Dette kalles energistoffskiftet, og med det mener man altså kreftcellenes omsetning av næringsstoffer og oksygen til energi for å vokse og overleve. Dette energistoffskiftet i kreftcellene er endret i forhold til normale celler. Disse endringene vet man nå at er med på å gjøre leukemiceller mer tilpasningsdyktige og dermed motstandsdyktige mot behandling. Dette gjelder også for akutt myelogen leukemi.

I dette prosjektet analyserte man effekten av metabolske medikamenter på celler fra pasienter med akutt myelogen leukemi. Dette viste at en undergruppe av pasientene var mer sensitive mot metabolsk hemming, spesielt for hemming av sukkernedbryting. Et annet viktig funn var at kroppen endrer sitt energistoffskifte etter at pasientene har gjennomgått stamcelletransplantasjon som en del av leukemibehandlingen, og hvordan kroppen greier å tilpasse seg etter transplantasjon kan ha mye å si for hvordan forløpet blir og om man utvikler komplikasjoner etter transplantasjonen. Disse endringene etter transplantasjon omfatter både sukker og fettstoffskiftet.

Arbeidets hovedkonklusjon er at man kan identifisere undergrupper av leukemipasienter med ulike fellestrekk i energistoffskiftet både når det gjelder leukemicellenes stoffskifte og kroppens generelle regulering av energistoffskiftet. Framtidige studier vil spesielt fokusere på de trinnene i energistoffskiftet som synes mest viktige for å regulere følsomheten for cellegiftbehandling.

### **Stamcelletransplantasjon ved akutt leukemi; på vei mot en tryggere behandling?**

*Avhandling: Tor Henrik Anderson Tvedt. The role of interleukin-6 classical and trans-signaling in allogeneic stem cell transplantation. Avhandling for PhD graden ved Universitetet i Bergen 2020.*

Transplantasjon av stamceller fra frisk giver er den mest intensive og dermed mest effektive behandling av mange blodkreftsykdommer, spesielt akutte leukemier. Samtidig fører intensiteten til en risiko for alvorlige bivirkninger, og dette begrenser bruken av behandlingen.

Ved transplantasjon får man først høye doser cellegift; deretter tilfører man friske stamceller som erstatter de syke beinmargstamcellene. Giverens transplanterte immunceller vil også målrettet drepe gjenværende kreftceller; risikoen er imidlertid at giverens immunceller også kan angripe pasientens egne friske organer. Dette kalles transplantat-mot-vert-sykdom, og denne komplikasjonen kan bli svært alvorlig.

Interleukin-6 (IL6) er et av kroppens viktige signalmolekyler mellom ulike typer celler. Det er viktig for at ulike vev i kroppen skal vokse normalt, men signalet kan også stimulere til betennelser som skader kroppens organer slik man ser det ved transplantat-mot-vert-sykdom. Målrettet hemming av IL6 signalet kan benyttes for å hindre slike betennelser og dermed gjøre transplantasjon tryggere. Avhandlingen viser at IL6 kan medvirke til utvikling av alvorlig transplantat-mot-vert betennelser i ulike organer, spesielt hos pasienter som allerede har tegn til en betennelse før transplantasjonen. Tegn til pågående betennelse hos den friske giveren synes å ha en lignende ugunstig effekt. Undersøkelsene tyder også på at enkelte pasienter kan ha en arvelig disposisjon for slike IL6-drevne betennelser. Lyspunktet er imidlertid at resultatene fra avhandlingen tyder på at behandling med målrettet nøytralisering av IL6 synes å dempe betennelser og dermed gjør transplantasjon tryggere uten at den blir mindre effektiv. Dette gir grunn til en forsiktig optimisme.

Avhandlingen er et steg på veien mot en tryggere leukemibehandling. En økt trygghet vil gjøre denne intensive behandlingen tilgjengelig for flere pasienter. Et viktig felt for framtidig forskning er om man kan påvirke givercellene i forkant eller under transplantasjonen slik at det blir mindre risiko for komplikasjoner men at man samtidig beholder den hemmende effekten på rester av leukemiceller hos pasientene.

### **Monocytene – normale hvite blodlegemer som ikke lar seg knekke av leukemibehandling**

*Avhandling: Ida Marie Rundgren. The monocyte system in hematological malignancies. Avhandling for PhD graden ved Universitetet i Bergen 2020.*

Monocytter er en viktig gruppe hvite blodlegemer, og en av deres viktigste funksjoner er å regulere betennelser og immunsystemets funksjoner. Før trodde man at alle monocytter var like, men i dag vet man at monocytter kan deles inn i minst tre undergrupper som har ulike funksjoner. Disse ulike gruppene synes å ha forskjellig betydning ved ulike sykdommer, spesielt betennelsessykdommer. I denne avhandlingen undersøkte man derfor om det kan være nyttig å følge med på balansen mellom de ulike monocyt-undergruppene når man behandler pasienter med risiko for å utvikle betennelsessykdommer, og om denne balansen påvirkes av leukemibehandling.

Resultatene tyder på at kreftbehandling påvirker undergrupper av monocytter på ulik måte. Dette ser man blant annet hos pasienter med leukemi og beinmargskreft etter at de er behandlet med stamcelletransplantasjon. Det er likevel viktig å understreke at man trenger flere undersøkelser for å kartlegge om slike endringer er viktige for effekten av stamcelletransplantasjon på blodkreftsykdommene og om de påvirker risikoen for betennelseskomplikasjoner etter stamcellebehandling.