

Årets barncancerforskare för banbrytande arbete mot metastaserande neuroblastom

I mitten av september blev **Catharina Hagerling** först ut att få Barncancerfondens nyinstiftade pris Årets barncancerforskare. Hon fick priset för sina undersökningar av metastaser och mekanismerna bakom deras spridningsmönster vid högrisk neuroblastom. ”Metastasering sker inte slumpartat. Den följer ett mönster som vi vill avslöja,” säger hon.

Cancersjukdomen neuroblastom uppstår i det sympatiska nervsystemet, ofta i binjuren. Cancerformen drabbar främst spädbarn och mindre barn. Där lågriskvarianter har god prognos är högrisk-neuroblastom mycket aggressiv och svårbehandlad, då metastaserna ofta är läkemedelsresistenta.

Hälften har redan metastaser

Högriskvarianten kan genetiskt delas in i två grupper: för många kopior av oncogenen MYCN eller skador på kromosom 11.

MYCN är involverad i kontrollen av grundläggande processer under fostrets utveckling, och behandling och prognos är beroende av tumörens genetiska uppsättning.

Trots att barn med neuroblastom av högrisktyp får intensiv behandling är överlevnaden på lång sikt endast runt 60 procent. Avgörande för prognosen är om tumören har hunnit sprida sig.

– Drygt hälften av alla barn har redan metastaser när de blir diagnostiserade med neuroblastom. Neuroblastom sprider sig ofta till benmärg men kan också sprida sig till andra organ som till exempel lever och i sällsynta fall till lungor. Med min forskning vill jag förstå de bakomliggande mekanismerna som styr spridningsmönstret, säger Catharina Hagerling.

Catharinas Hagerlings team arbetar efter två huvud-

spår, där det ena undersöker om det finns speciella gensignaturer hos tumörcellerna som styr vilka organ de kan koloniserar. Det andra ser på hur cancercellerna samspelar med andra celler i sin omgivning för att öka sina chanser att bilda metastaser.

Kartlagt immunlandskapet

Catharinas meritlista är lång. Hon är disputerad läkare men gjorde uppehåll i sin ST i klinisk patologi för att göra en postdoc vid University of California San Francisco, där hon lärde sig flera nya forskningsmetoder för att studera avancerad bröstcancer.

Bröstcancer stod i centrum för hennes forskning fram till för fem år sedan, men nu är det barncancer högrisk neuroblastom som upptar huvuddelen av hennes tid som forskningsledare vid Cancercentrum.

– Jag fick fantastiska förutsättningar för att inrikta min forskning på neuroblastom tack vare två Lundaforskare. David Gisselsson, som forskar på cancercellers evolution, välkomnade mig till sin forskargrupp och jag kunde börja kartlägga immunlandskapet i kliniska neuroblastomprover. Jag fick också tillgång till neuroblastom patient-derived xenograft (PDX)-modeller genom Daniel Bexell som forskar på mekanismerna vid resistens vid neuroblastom. Han har etablerat flera neuroblastom PDX-modeller som efterliknar viktiga kliniska kännetecken av sjukdomen och hur



Namn: Catharina Hagerling

Familj: Make och tre barn (2, 7 och 12 år)

Yrke: Forskningsledare

Senast läst: D e kroniskt, Caroline Ringskog Ferrada-Noli

Detta brinner jag för: Förstå mekanismerna bakom spridningsmönstret vid metastaserande neuroblastom

Detta är jag mest stolt över: att bli Årets Barncancerforskare 2024

Det här vill jag vara med och hitta

lösningen på: Effektivare behandlingsalternativ mot metastaser som gör att fler barn med neuroblastom överlever.

Foto: LINA HÄSKEL

»Med min forskning vill jag förstå de bakomliggande mekanismerna som styr spridningsmönstret«

»Det är så orättvist och sorgligt att endast 60 procent av barnen som drabbas av högrisk neuroblastom överlever. Min förhoppning är att vi ska hitta nya måltavlor för terapier och förbättra chanserna till överlevnad.«



I forskningen används neuroblastom PDX-modeller som transplanteras ortotopt i binjuren hos möss. På så sätt efterliknas den ursprungliga miljön så långt som möjligt.

Foto: LINA HASKEL

Den nya utmärkelsen

Barncancerfonden vill med den nya utmärkelsen öka kunskapen om barncancer och den forskning som bedrivs inom området. Årets barncancerforskare ska delas ut årligen till en ung och lovande forskare som genom sin forskning bidrar till att öka överlevnaden och förbättra livskvaliteten hos barn med cancer.

den sprider sig. PDX-modellerna hade stora likheter med de metoder jag lärt mig vid forskningen runt bröstcancer under åren i USA.

Förankrad i kliniska utmaningar

2023 bestämde sig Catharina för att fokusera på forskningen på heltid och att leta nya pusselbitar vid behandlingsstrategier mot metastaser i benmärg, lever och lungor. 75 procent av tjänsten går till forskning runt neuroblastom och resterande till att studera metastaser från vuxencancer med olika spatiala omics-metoder.

– Min läkarerfarenhet gör att min forskning är nära förankrad i dagens kliniska utmaningar. Det har bidragit till att jag valt att fokusera på just metastaser, då den huvudsakligen anledning till att barn inte överlever neuroblastom är metastaser. Det är så orättvist och sorgligt att endast 60 procent av barnen som drabbas av högrisk neuroblastom överlever. Min förhoppning är att vi ska hitta nya måltavlor för terapier och förbättra chanserna till överlevnad, säger hon.

Spontan metastasering

I forskningen används neuroblastom PDX-modeller som transplanteras ortotopt i binjuren hos möss. På så sätt efterliknas den ursprungliga miljön så långt som möjligt.

– Denna metod tillåter spontan metastasering vilket betyder att cancercellerna vi undersöker har, likt cancerceller i en klinisk situation, tagit sig igenom hela metastaseringsprocessen- från primärtumören, intra- och extravaserat samt överlevt i en ny miljö.

Med hjälp av singelcell RNA-sekvensering studeras funktionen i de enskilda cancercellerna som spridit sig till antingen benmärg, lever eller lungor för att se om det finns organspecifika egenskaper som gör metastaseringen möjlig i ett visst organ och om det finns något inneboende och återkommande som skulle kunna behandlas.

Olika spridningsmönster för olika cancersjukdomar

– Metastasering sker inte slumpartat, utan olika cancersjukdomar har olika spridningsmönster. Vid neuroblastom bildas oftast metastaser i skelett och benmärg, men sällan i lungorna. Barncancerformen Wilms tumör sprider sig däremot oftare till lungor och bara i ovanliga fall till benmärgen. Idag finns få behandlingar som behandlar metastaser utifrån vilket organ som koloniserats i kroppen, säger Catharina.

– För att förbättra överlevnaden vid neuroblastom behövs bättre kunskap om metastaser. Är det effektivast att behandla alla metastaser med samma läkemedel

Motiveringen

Catharina Hagerling är forskaren från Lund som söker svar på varför vissa barn med neuroblastom har tumörer som ger upphov till metastaser och därigenom spridning av cancer. Catharina har ett lovande forskningsprogram där hon använder avancerade metoder för att analysera både primärtumörer och metastaserande tumörer av neuroblastom. Målet för hennes forskning är att hitta nya angreppssätt mot de tumörceller som lyckats sprida sig.

Catharina är en dedikerad forskare som med stort mod, kreativitet och engagemang tar sig an de svåraste frågorna. Hennes forskningsprojekt är djärvt, och om hon lyckas kan det bidra till utveckling av nya behandlingar som kan bota fler barn med metastaserad neuroblastom.

För lovande insatser och sin betydelse inom barncancerområdet är Catharina Hagerling den första forskaren att tilldelas Barncancerfondens utmärkelse - Årets barncancerforskare.

eller ska vi kanske använda läkemedel som är riktat mot det organ metastasen angriper?

Förutom att klara av att sprida sig måste cancerceller också lyckas omprogrammera kroppens immunceller så att de gör kolonisering på den nya plasten möjlig

- Vi ser att immunlandskapet i neuroblastometastaser skiljer sig åt mellan de olika organen. Nu undersöker vi hur tumörceller och immunceller organiserar och interagerar. Samverkar de inom organspecifika nätverk kanske vi ska rikta in oss på hur själva nätverket fungerar för att hitta nya måltavlor för immunterapi.

Rekryterar makrofager

Forskargruppen har tidigare kunnat visa att efter att barn avslutat sin cytostatikabehandling rekryteras makrofager till MYCN-amplifierade neuroblastomtumörer. Om makrofagerna kan blockeras bromsas återväxten av tumörceller som inte svarat på cytostatikabehandling.

- Idag tar det några veckor från det att cytostatikabehandling avslutas till det att operationen för att ta bort den primära tumören kan genomföras. Är det i detta tidsfönster som mer aggressiva och instabila tumörkloner utnyttjar immunsystemet för cellproliferation och sprider sig? Bör vi kanske operera barn mer skyndsamt efter avslutad cytostatikabehandling? Framtida kliniska studier får utvisa om blockering av makrofagrekrytering efter cytostatikabehandling förhindrar återfall av terapiresistenta tumörer och metastasering och ger en mer gynnsam prognos.

Metastasmåltavlor

Det är det utforskade om metastasers spridningsmönster som driver Catharina och att kunna göra skillnad och bidra till att fler barn överöverlever spridd cancer.

- Jag vill försöka utveckla nya behandlingar som är mer specifika för metastaser och det organ de koloniserar.

Många av dagens cancerbehandlingar, säger Catharina, grundar sig på det vi vet om den primära tumören



Catharina Hagerling är disputerad läkare men gjorde uppehåll i sin ST i klinisk patologi för att göra en postdoc vid University of California San Francisco, där hon lärde sig flera nya forskningsmetoder för att studera avancerad bröstcancer.

Foto: LINA HASKE

och inte metastaser. Den absolut största majoriteten av all forskning har bedrivits på primära tumörer.

- Det har varit och är fortsatt svårare att forska på metastaser. Vi har oftast inte tillgång till lika mycket vävnadsmaterial som vi har från primära tumörer. Men tack vara tekniska framsteg som singelcellsekvensering och spatials omics-metoder så kan vi idag få ut mycket information från även begränsat vävnadsmaterial. Så framtiden ser ljus ut och vi kommer inom en snar framtid ha mycket mer kunskaper om metastaser och kopplat till det kommer vi kunna utveckla mer riktade behandlingar.



Text **MARIE SKOGLUND**

Frilansjournalist

skoglundreportage@gmail.com

Publiceringar:

Rekrytering makrofager

Valind A, Bronte Verhoeven M, Enoksson J, Karlsson J, Christensson G, Manas A, Aaltonen K, Jansson C, Bexell D, Baryawno N, Gisselsson D* and Hagerling C*.

Macrophage infiltration promotes regrowth in MYCN-amplified neuroblastoma after chemotherapy. *Oncoimmunology* 2023 Mar 1;12(1):2184130.

Kartlagt immunlandskapet Nb

Manouk BV, Mei S, Olsen T, Gustafsson K, Valind A, Lindström A, Gisselsson Nord D, Fard S, Hagerling C, Kharchenko P, Kogner P, Johnsen J, Baryawno N.

The Immune cell atlas of human neuroblastoma. *Cell Reports Medicine* 2022 Jun 21;3(6):100657

Postdoc USA

Hagerling C, Gonzalez H, Salari K, Wang CY, Maller O, Casbon A, Lin C, Gogh M, Jirstrom K, Weaver V and Werb Z.

Immune effector monocyte-neutrophil cooperation induced by the primary tumor prevents metastatic progression of breast cancer. *PNAS* 2019 Oct 116(43), 21704-21714.