



PRESSMEDDELANDE

2020-10-20

Studier av immunförsvarets B-celler kan förbättra behandling av malignt melanom och reumatism

Behandling med checkpoint-hämmare har revolutionerat vården av patienter med malignt melanom, men i vissa fall uppstår en autoimmun reaktion som är så kraftig att behandlingen måste avbrytas. Professor Lill Mårtensson Bopp detaljstuderar immunförsvarets B-celler för att öka kunskapen om hur den biverkningen uppstår och samtidigt lära mer om ledgångsreumatism. Tre miljoner kronor från Lundbergs Forskningsstiftelse till ny teknik gör skillnad för forskningen som kan komma att leda till nya behandlingsformer.



Tidigare levde bara fem av 100 patienter med spridd hudcancer, malignt melanom, tio år efter diagnos. Behandling med så kallade checkpoint-hämmare har lett till att siffrorna nu ser helt annorlunda och mycket bättre ut. Checkpoint-hämmarna aktiverar T-cellerna i patientens immunsystem och gör att de går till attack mot cancercellerna. Men hos vissa patienter leder behandlingen till en autoimmun reaktion. Då går immunförsvaret till attack mot den egna kroppen, vilket bland annat kan resultera i olika reumatiska sjukdomar. Ibland blir biverkningarna så svåra att behandlingen måste avbrytas.

Hittills har forskningen fokuserat på T-cellerna i sökandet efter orsaken till den autoimmuna reaktionen. Men nyligen visades att det ibland också sker förändringar i B-cellerna i patienternas immunförsvaret vid behandling med checkpoint-hämmare. Dessutom verkar det som att ju fler förändrade B-celler patienten har, desto allvarigare blir biverkningarna.

Lill Mårtensson Bopp, professor vid Avdelningen för reumatologi och inflammationsforskning vid Sahlgrenska akademien har länge intresserat sig för B-celler och deras roll vid leukemi och ledgångsreumatism. Vissa B-celler kallas minnesceller. Hos patienter med ledgångsreumatism är förekomsten av denna B-cellstyp mindre än hos friska och dessutom saknar en andel av B-cellerna proteinet CD21 som normalt finns på deras yta. Just de två förändringarna finns också hos personer som fått immunrelaterade biverkningar efter behandling med checkpoint-hämmare.

För att kunna undersöka om det är B-celler utan CD21 som skapar problemen vid melanombehandlingarna krävs mer kunskap om de cellerna.

”Vi behöver hitta en positiv markör, något kännetecken på cellytan på just dessa celler, som gör att vi kan identifiera dem”, säger Lill Mårtensson Bopp.



Tre miljoner kronor i anslag från Lundbergs Forskningsstiftelse har gjort det möjligt för forskargruppen att skaffa en mycket avancerad cellsorterare – en apparat som kan skilja ut enskilda celler och lägga dem i separata små fack i en så kallad analysplatta. Med hjälp av cellsorteraren ska Lill Mårtensson Bopp undersöka om olika B-celler använder olika gener och om det finns något gemensamt mönster i B-celler hos personer med ledgångsreumatism och hos dem som fått reumatiska biverkningar efter behandling med checkpoint-hämmare.

Lill och hennes kollegor ska också kartlägga B-celler utan proteinet CD21 hos melanompatienter. ”Vi vill ta reda på om B-celler utan CD21 finns hos patienterna före behandlingen eller om de är en konsekvens av den. Då kan det bli möjligt att innan behandling med checkpoint-hämmare ta reda på om den enskilde patienten på grund av sina B-celler kommer att få immunrelaterade biverkningar.”

På sikt kan forskningen leda till nya behandlingar:

”Om det är B-celler utan CD21 som är inblandade i både ledgångsreumatism och de autoimmuna reaktionerna vid behandling med checkpoint-hämmare kanske man kan behandla genom att slå ut de B-cellerna,” avslutar Lill Mårtensson Bopp.

På Lundbergstiftelsens hemsida finns en intervju med Lill Mårtensson Bopp:

<https://www.lundbergstiftelsen.se/?p=1193>

Fotograf: Annika Söderpalm

Bildtexter:

1. Lill Mårtensson Bopp
2. Chip som används för den befintliga ('gamla') cellsorteraren
3. Medarbetaren Dr Charlotte Jonsson, lab manager
4. Figuren illustrerar cellsortering av B-celler och hur dessa därefter analyseras

För mer information, v.v. kontakta:

Christina Backman
Styrelseordförande
Mobil: +46 727 19 70 45

christina@backmanconsult.se

Olle Larkö
Styrelseledamot
Mobil: +46 734 33 7140

olle.larko@sahlgrenska.gu.se

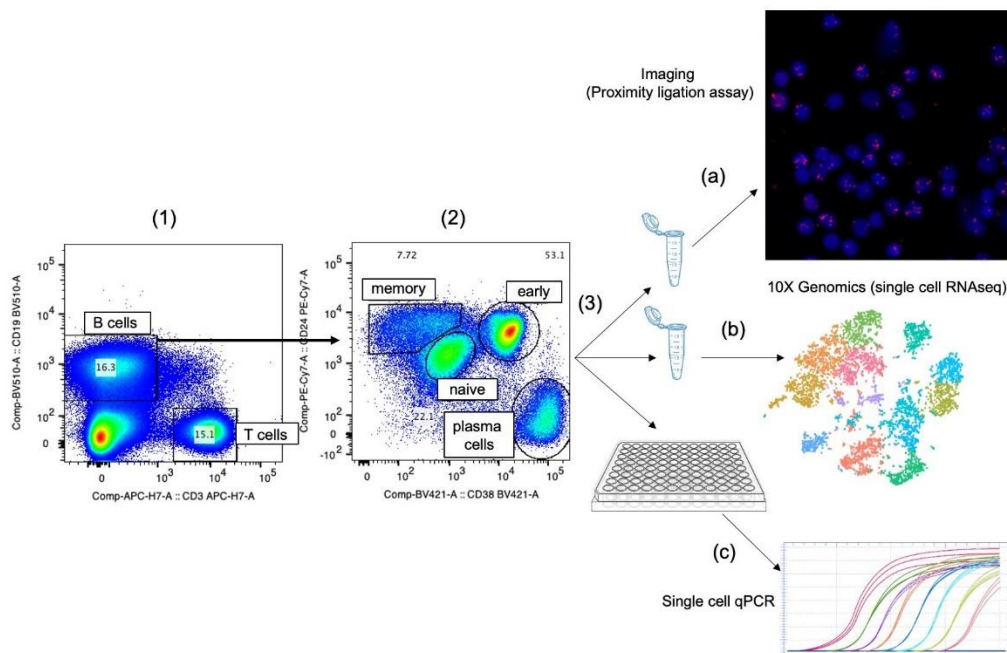
Lill Mårtensson Bopp, Professor, Reumatolog och inflammationsforskning, Göteborgs Universitet,

lill.martensson@rheuma.gu.se ; +46 703 64 00 68

IngaBritt och Arne Lundbergs Forskningsstiftelse grundades av IngaBritt Lundberg år 1982 till minne av hennes make grosshandlaren Arne Lundberg född 1910 i Göteborg. Stiftelsen har till ändamål att främja medicinsk vetenskaplig forskning huvudsakligen rörande cancer, njursjukdomar samt ortopedi och prioriterar inköp av apparatur, hjälpmedel och utrustning. Under åren 1983 till 2019 har 539 anslag beviljats uppgående till sammanlagt drygt 852 MSEK och under 2019 delades totalt 37 MSEK ut. Forskning inom Göteborgsregionen har företräde. Stiftelsen har sitt säte i Göteborg. www.lundbergstiftelsen.se

**Bakgrundsfakta****Lill Mårtensson Bopp berättar:**

B-lymfocyter och dess molekyler viktiga för att utveckla cancer och som diagnostiska markörer. Projektet är baserat på B-cellskomponenter och B-cellsubpopulationer och deras impakt på uppkomsten cancer, såsom leukemi, och frekvensen av autoimmunitet i patienter med malignt melanom som behandlas med immune checkpoint inhibitors. Projektet består av två delar där vi använder vår expertis beträffande B-celler i samarbete med ett multi-disciplinärt nätverk för att dels förstå basala processer och dels translatera vår kunskap för att förbättra cancer-behandlingen. Den här ansökan består av två delar. I den ena delen studerar vi B-cellskomponenter and sub-populationer viktiga för uppkomsten av cancer för att förstå bakomliggande mekanismer. Vår hypotes är att avsaknad av/för mycket av vissa molekyler kan ge upphov till leukemi men endast i kombination med tex kromosom-förändringar, som är vanligt förekommande hos patientens leukemiceller. I den andra delen studerar vi också B-cellskomponenter and sub-populationer men i det här fallet som biomarkörer för att förutse autoimmuna reaktioner vid behandling av maligna melanom och andra cancertyper med immune checkpoint inhibitors. De flesta av våra experiment baseras på olika typer av B-celler vilka vi analyserar på som särskilda subpopulationer eller som singel-celler med hjälp av cellulära- och molekylärbiologiska metoder. För att överhuvudtaget kunna bedriva dessa studier så är vi helt beroende av en cellsorterare, ett sofistikerat instrument som är nödvändigt för att just isolera celler på populations- och singel-cell nivå. Vi förväntar oss att våra studier kommer att öka kunskapen om bakomliggande mekanismer som kan leda till uppkomst av cancer och att vi kommer att klargöra om olika B-cellsubpopulationer kan användas som biomarkörer för att förutse autoimmuna reaktioner vid behandling av maligna melanom och andra cancer typer med immune checkpoint inhibitors. Vidare så förväntar vi oss att vi kommer att stärka den translationella multi-disciplinära forskningen med detta samarbete, mellan forskare och kliniker från olika discipliner, och att det kan leda till ny diagnostik och preventiva metoder och biomarkörer.



- (1) Benmärgsceller färgas in med flouescerande markörer som märker in B- och T-celler. Markörerna kan därmed detekteras på flödescytometern, dvs cellsorteraren. Flouescensen projiceras på en skärm vilket ger en uppfattning om frekvensen B och T celler.
- (2) B-cellerna selekteras elektroniskt och kan mha fler flouescerande markörer delas in i olika typer tex Early, plasma celler ...
- (3) B-cellerna av intresse, tex Early, dvs celler som efter transformation blir leukemi celler, sorteras därefter i rör eller platta för vidare analys, tex:
 - a. Proteiner som samlokaliseras analyseras med proximity ligation assay på konfokal mikroskop
 - b. Transkriptomet i enskilda celler analyseras med 10x Genomics single-cell RNAseq
 - c. Frekvensen av celler som uttrycker en viss gen analyseras med single-cell quantitative PCR (qPCR)