

# Populärvetenskaplig sammanfattning

Neuroblastom är en typ av cancer som främst drabbar små barn. Neuroblastom uppstår i det icke-viljestyrda (sympatiska) nervsystemet och den vanligaste platsen för tumörer är i binjuren, ett organ placerat precis ovanför njuren. Patienter med aggressiv neuroblastom behandlas intensivt med en kombination av flera cellgifter, strålning, kirurgi och immunoterapi. Trots denna tuffa behandling är obotliga återfall vanliga och patienter som överlever får ofta komplikationer senare i livet. Detta visar att ny behandling behövs för barn med neuroblastom.

Syftet med denna avhandling var att identifiera och undersöka nya behandlingar mot neuroblastom. Jag har använt mig av cellodlingar och musmodeller som baseras på tumörbitar från patienter med neuroblastom. Dessa modeller bibehåller viktiga egenskaper från originaltumörerna, inklusive deras aggressiva tillväxtsätt och genetiska förändringar. Detta gör dem passande för att studera hur tumörer svarar på behandling. Avhandlingens forskning presenteras i fyra delarbeten och sammanfattas här nedan.

I *delarbete I* undersökte vi effekten av att hämma tre proteiner samtidigt med ett nytt läkemedel. Proteinerna (PIM, PI3K och mTOR), har uppgifter som är viktiga för cancercellers överlevnad och tillväxt. Vi visade att läkemedlet effektivt hämmade proteinerna. Detta resulterade i minskad tillväxt och ökad celledöd av neuroblastomceller. Våra resultat visade även att kombinationsbehandling av läkemedlet tillsammans med cellgifter, som används vid behandling av neuroblastom idag, gav en större effekt än behandlingarna separat.

I *delarbete II* gjorde vi en stor screen där vi undersökte effekten av 500 läkemedel. Vi jämförde effekten av läkemedlen på neuroblastomceller med effekten på friska normala celler och valde ut läkemedel som specifikt påverkade neuroblastomcellerna. Bland de mest verkningsfulla läkemedlen fanns en KSP-hämmare. KSP är ett protein som är viktigt för celldelningen och det finns i större mängder i cancerceller jämfört med vanliga celler. KSP verkar dessutom vara extra viktigt för just neuroblastomceller. Behandling med KSP-hämmaren resulterade i stoppad delning av tumörceller, vilket i sin tur ledde till celledöd. Behandling av möss med neuroblastom resulterade i minskad tumörstorlek och ökad överlevnad av möss, i en modell försvann till och med tumörerna helt.

I *delarbete III* undersökte vi vidare ett annat läkemedel som identifierats från screenen i delarbete II. Vi såg lovande effekter både i neuroblastomceller och i musmodeller, med minskad tumörväxt och ökad överlevnad i möss.

I *delarbete IV* var syftet att identifiera läkemedel som tillsammans med KSP-hämmaren ger en synergistisk effekt. Synergistisk effekt är en samverkande effekt som innebär att den gemensamma effekten är större än summan av de enskilda läkemedlen. Vi testade 500 läkemedelskombinationer och med hjälp av maskininlärning kunde vi förutspå några lovande kombinationer. Preliminära data visar att vi identifierat synergistiska kombinationsbehandlingar som ska testas ytterligare.

Sammanfattningsvis har vi identifierat och testat flera läkemedel med lovande resultat mot neuroblastom. Målet framöver är att vidare undersöka effekten av kombinationsbehandling, för att öka effekten och minska risken för behandlingsresistens hos patienter.