



**TEAM
RYNKEBY**
SVERIGE

**BARNCANCER
FONDEN**

Rapport till Team Rynkeby-fonden 2022

Digitalt signerad av

Jens Schollin,
Ordförande Barncancerfonden

Digitalt signerad av

Ola Mattsson,
Generalsekreterare
Barncancerfonden



Summary

The 2022 donation from the Team Rynkeby Foundation to the Swedish Childhood Cancer Fund (Barncancerfonden) was 27 519 607 SEK. The Team Rynkeby Foundation is thus for the fifth consecutive year the single largest donor to the Swedish Childhood Cancer Fund. To be able to collect and donate such a sum during a year largely affected by an uncertain environment with the war in Ukraine and its consequences is extraordinary.

The contribution from the Team Rynkeby Foundation is exceptional. The Swedish Childhood Cancer Fund is the single largest funding body for childhood cancer research in Sweden. The Team Rynkeby Foundation is the single largest donor. Approximately 2/3 of the researchers funded by the Swedish Childhood Cancer Fund has no governmental funding for their research. Thus, the contribution from the Team Rynkeby Foundation is of utmost importance for childhood cancer research in Sweden and the Nordic countries. Research that, in the long run, will contribute to increase survival in childhood cancer and reduced late effects and increase quality of life for the survivors.

Efforts on late complications and clinical research is of utmost importance to achieve some of the overarching goals for the Swedish Childhood Cancer Fund – increased survival and improved quality-of-life for the affected. Clinical research can be described as the engine in the development of new therapies and new drugs. Approximately 70% of children affected by cancer have some sort of late complication, and for 30% the complications are severe and potentially life-threatening. With increased knowledge and better diagnosis, each childhood cancer patient may receive a tailor-made treatment and may thus be cured from the disease with reduced late effects.

This report describes how the Swedish Childhood Cancer Fund allocates research grants (i.e. research projects and research positions). The report presents a selection of the allocated research projects 2022 on the diagnosis late complications and in the area clinical research. Although the Team Rynkeby Foundation donation cannot directly be dedicated to these projects, they constitute specific examples on how the Swedish Childhood Cancer Fund use the donation and what significant opportunities such a donation enables. The projects are presented with project title, popular science summary in Swedish, name of the grant holder, project period and allocated amount. The donation from the Team Rynkeby Foundation (27,5 Mkr) is equivalent to the allocated amount from the Swedish Childhood Cancer Fund for all these 13 projects (27,6 Mkr).

In addition, results and progress from previous research reported to the Team Rynkeby Foundation 2017-2021 is presented in the end of the report.

Sammanfattning

Team Rynkeby-fondens donation till Barncancerfonden under 2022 uppgick till 27 519 607 kr. Team Rynkeby-fonden är därmed för femte året i rad Barncancerfondens enskilt största bidragsgivare. Att kunna samla in och donera en sådan summa under ytterligare ett år som till stor del präglats av en osäker omvärld med kriget i Ukraina och dess konsekvenser är extraordinärt.

Team Rynkeby-fondens bidrag till Barncancerfonden är exceptionellt. Barncancerfonden är den enskilt största finansiären av barncancerforskning i Sverige. Team Rynkeby-fonden är den största enskilda bidragsgivaren till Barncancerfonden. Ca 2/3 av de forskare som har finansiering från Barncancerfonden har inga statliga medel för sin forskning. Det visar med all tydlighet vilken betydelse Team Rynkeby-fonden har för Barncancerfonden och därmed för barncancerforskning som i förlängningen leder till ökad överlevnad och minskade sena komplikationer för de som överlever.

Satsningar på sena komplikationer och klinisk forskning är synnerligen viktiga för att uppnå några av Barncancerfondens övergripande mål – ökad överlevnad och förbättrad livskvalitet för dem som drabbas. Den kliniska forskningen kan beskrivas som motorn i utvecklingen av nya behandlingsmetoder och nya läkemedel. Ca 70% av alla barn som har haft barncancer har någon form av sen komplikation, och för 30% är komplikationerna allvarliga och potentiellt livshotande. Med ökad kunskap och bättre diagnosticering kan varje barncancerpatient få en mer skraddarsydd behandling och därmed botas från sin sjukdom utan att drabbas av sena komplikationer i samma utsträckning.

Rapporten redogör för hur Barncancerfonden beviljar forskningsmedel (benämns projekt även om beviljade medel kan vara både forskningsprojekt och forskningstjänster) samt presenterar ett urval av beviljade forskningsprojekt 2022 inom sena komplikationer och klinisk forskning. Även om Team Rynkeby-fondens donation till Barncancerfonden inte kan öronmärkas för just dessa ändamål och projekt utgör de specifika exempel på hur Barncancerfonden använder medlen samt vilka möjligheter en sådan donation ger. Projekten presenteras med titel på projektet, populärvetenskaplig sammanfattning, namn på anslagsansvarig, projekttid samt beviljat belopp. Storleken på Team Rynkeby-fondens donation (27,5 Mkr) motsvarar det beviljade beloppet för samtliga 13 projekt (27,6 Mkr).

I slutet av rapporten presenteras även resultat och progress från den tidigare forskning som kommunicerats till Team Rynkeby-fonden 2017-2021.

Innehållsförteckning

Summary	2
Sammanfattning.....	3
Om Barncancerfonden	5
2022 i korthet	5
Hur Barncancerfonden beviljar forskningsanslag	5
Beviljat till forskningsanslag i Barncancerfondens prioriteringskommittéer 2022	5
Sena komplikationer efter barncancer.....	5
Klinisk forskning.....	6
Beviljade forskningsprojekt inom sena komplikationer och klinisk forskning 2022	6
PanCareFollowUp: Patientcentrerad uppföljning av vuxna före detta barncancerpatienter (PCFU). 8	
Sena effekten infertilitet - Försök att rädda framtida fertilitet.....	9
Immunförsvarets återhämtning och njurpåverkan efter avslutad behandling för akut lymfatisk leukemi	10
Biverkningar och sena komplikationer hos barn med cancer	11
ALLTogether - europeisk klinisk behandlingsstudie för akut lymfatisk leukemi hos barn och unga vuxna	12
Nationell randomiserad studie av GnRHa för ovarialskydd hos tonårsflickor under kemoterapi	13
CNS-tumörer hos barn. Epidemiologi, molekylär klassificering och överlevnad	14
LiBRA, en fas 2, randomiserad, multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning....	15
Kardio-onkologiska komplikationer efter cancer hos barn, ungdomar och unga vuxna i Sverige....	16
Nya behandlingsmetoder för barn med Non Hodgkin-lymfom och vid stamcellstransplantation av barn	17
HR-NBL2- en ny studie för barn med högrisk neuroblastom	18
Nationellt ansvar för ALL-behandlingsstudien ALLTogether1.....	19
Biomarkörer för strålningsinducerad hjärnskada hos barn med hjärntumör.....	20
Resultat och progress från tidigare forskning presenterad för Team Rynkeby-fonden 2017-2021	21
Slutrapporter från projekt beviljade 2017	21
Fastställa förekomst, prognos och mekanismer för akut myeloid leukemi med t(7;12)(q36;p13) ..	21
Skillnaden i reglering av fetala och adulta blodstamcellstyper och i uppkomsten av blodcancer ...	22
Slutrapporter från projekt beviljade 2019	23
Förändring av tumörkärl i gliom hos barn för att förbättra förutsättningarna för immunterapi	23
Slutrapporter från projekt beviljade 2020	24
Identifiering av en vilande cell-specifik akilleshäla i MYC-beroende pediatrik neuroblastom.....	24
Samexponering för strålning och narkosmedel	25
Slutrapporter från projekt beviljade 2021	26
Ytterligare presentation av forskning med stöd från Barncancerfonden	26

Om Barncancerfonden

Barncancerfonden är en organisation som arbetar för att varje barn och familj kan leva ett gott och långt liv. Vi ska bekämpa barncancer och dess konsekvenser för den som drabbas idag och i framtiden. Barncancerfonden har sedan 1982 arbetat för att fler barn ska överleva cancer samt med att hjälpa drabbade familjer att få den vård och det stöd de behöver. Under samma period har överlevnaden ökat till ca 85 procent, men barncancer är trots detta fortfarande den vanligaste dödsorsaken hos barn 1-14 år i Sverige. Tack vare generösa bidrag från privatpersoner, företag och organisationer är Barncancerfonden den enskilt största finansiären av barncancerforskning i Sverige. Barncancerfonden har ett 90-konto och granskas av Svensk Insamlingskontroll.

2022 i korthet

Räkenskapsåret 2022 är vid denna rapports framtagande ännu inte avslutat. Under 2021 samlade Barncancerfonden in totalt 505,5 Mkr. De insamlade pengarna används till ändamålen Forskning och utbildning, Råd och stöd samt Information. Totalt utdelat till ändamålen 2021 uppgick till:

• Forskning och utbildning	274,0 Mkr
• Råd och stöd	51,2 Mkr
• Information	34,0 Mkr
Summa	359,3 Mkr

Hur Barncancerfonden beviljar forskningsanslag

Inom ändamålet Forskning och utbildning beviljas anslag inom tre olika områden: forskning, utbildning och infrastruktur. Den största andelen av området forskning utgörs av forskningsanslag (forskningsprojekt eller forskningstjänster). Dessa behandlas av Barncancerfondens oberoende prioriteringskommittéer. Prioriteringskommittéer bedömer inkomna ansökningar utifrån kriterierna frågeställning, metodik, kompetens/genomförbarhet, barncancerrelevans samt i förekommande fall den vetenskapliga rapporten. I varje prioriteringskommitté sitter minst en patient- och anhörigrepresentant som bedömer ansökningarnas barncancerrelevans. Kommittéerna kan även vid behov få stöd av utlåtanden från externa specialister. Barncancerfonden har fem prioriteringskommittéer: tre för biomedicinsk vetenskap, en för vårdforskning och psykosocial forskning, samt en för medicinsk teknik. Läs mer om dessa här: [Prioriteringskommittéer och valberedningen | Barncancerfonden](#)

Beviljat till forskningsanslag i Barncancerfondens prioriteringskommittéer 2022

Under 2022 behandlades totalt 288 ansökningar om forskningsanslag i Barncancerfondens forskningsnämnder. 116 ansökningar beviljades (beviljandegrad 40,3%). Anslag ansöks om i särskilda utlysningar vilka går löpande under året. De största utlysningarna är på våren (forskningstjänster) och på hösten (forskningsprojekt).

Sena komplikationer efter barncancer

Forskning om sena komplikationer har ökat i angelägenhetsgrad i takt med att behandlingsmetoderna förbättrats och överlevnaden ökat. Överlevnaden i barncancer är idag ca 85% och det finns ca 11 000 barncanceröverlevare i Sverige. Så sent som i början av 1970-talet var överlevnaden ca 30%. Vid den tiden ställde sig läkarkåren frågan "Finns det bot?". I takt med att nya och förbättrade behandlingar upptäcktes ökade överlevnaden. Under 1990-talet ökade överlevnaden till över 70%. Fokus under denna tid var "Bot till varje pris". Överlevnaden ökade men de som överlevde drabbades av sena komplikationer till följd av den tuffa behandlingen. Från 2000-talet och framåt har fokus snarare varit på "Bot till minsta möjliga pris". Med ökad kunskap och bättre diagnosticering kan varje barncancerpatient få en mer skraddarsydd behandling och därmed botas från sin sjukdom utan att drabbas av sena komplikationer i samma utsträckning. Här har forskningen

inom området en viktig roll. Vid denna rapportens datum pågår 20 forskningsanslag inom sena komplikationer med finansiering från Barncancerfonden varav 6 inleddes 2022.

Under 2020 och 2021 har Barncancerfonden genomfört ett omfattande arbete med att ta fram och implementera en ny strategi för forskningsfinansiering. Strategin innebär bland annat en ökning av budgetanslagen för forskning, med start 2022 varav ett av delprojekten är en strategisk satsning på toxicitet och sena komplikationer. Det övergripande målet är överlevnad med bevarad livskvalitet. Ca 70% av alla barn som har haft barncancer har någon form av sen komplikation, och för 30% är komplikationerna allvarliga och potentiellt livshotande. Barncancerfonden vill genom en kraftfull satsning riktad mot sena komplikationer efter barncancer göra Sverige världsledande på området. En strukturerad och sammanhållen forskning saknas idag men det finns unika förutsättningar för att lyckas. Sverige har heltäckande register, väletablerade nationella och internationella kontaktnät inom barnonkologin, samt sex uppföljningsmottagningar för sena komplikationer efter barncancer. Under 2022 har en ny nationell arbetsgrupp för toxicitet och sena komplikationer (NAG-TSK) startat för att arbeta för förbättrad livskvalitet hos dagens och morgondagens överlevare. Deras uppdrag är att i nära samverkan med andra aktörer och arbetsgrupper samarbeta för att uppnå bästa effekt nationellt samt också vara rådgivande i hur en riktad forskningssatsning på området toxicitet och sena komplikationer kan genomföras. Detta kan innefatta nya nationella samarbetsprojekt, samt en översyn hur infrastrukturer i form av register, biobanker och uppföljningsmottagningar behöver utvecklas för att stödja forskningen på ett optimalt sätt.

Klinisk forskning

Den kliniska forskningen kan beskrivas som motorn i utvecklingen av nya behandlingsmetoder och nya läkemedel. Klinisk forskning kallas också patientnära forskning eftersom den berör frågeställningar om hur människokroppen fungerar i hälsa och sjukdom.

Kliniska studier kan delas in i kategorierna interventionsstudier och observationsstudier. Interventionsstudier kan vara en klinisk prövning eller experimentella studier. I en interventionsstudie ingår patienter som får någon form av intervention, till exempel ett läkemedel, en medicinteknisk produkt, eller en kirurgisk metod. Allt sker enligt ett i förväg fastställt protokoll. Ofta jämförs den nya behandlingen med en kontroll bestående av den vid det givna tillfället etablerade behandlingen eller placebo. Interventionsstudier med läkemedel eller medicintekniska produkter behöver tillstånd från Läkemedelsverket och eventuellt andra myndigheter för att få genomföras. Vid observationsstudier vidtas ingen aktiv åtgärd utan patienterna observeras under rådande förutsättningar. Observationsstudier kan till exempel vara epidemiologiska studier såsom registerforskning som är viktig för att följa upp effekten av nya behandlingsmetoder.

Beviljade forskningsprojekt inom sena komplikationer och klinisk forskning 2022

Team Rynkeby-fondens bidrag till Barncancerfonden 2022 motsvarar den summa som Barncancerfonden beviljat till ett urval av våra forskningsprojekt inom sena komplikationer och klinisk forskning. Även om Team Rynkeby-fondens donation till Barncancerfonden inte kan öronmärkas för just dessa ändamål och projekt utgör de specifika exempel på hur Barncancerfonden använder medlen samt vilka möjligheter en sådan donation ger. I tabell 1 nedan ges en översikt över det urval av 16 forskningsprojekt inom sena komplikationer och klinisk forskning som Barncancerfonden beviljade 2022.

Tabell 1: Översikt över intäkter från donation från Team Rynkeby-fonden 2022 samt kostnader i form av beviljade forskningsprojekt 2022 inom sena komplikationer och klinisk forskning.

Intäkter från donation Team Rynkeby-fonden (SEK)	Titel på forskningsprojekt	Beviljat belopp (SEK)
	PanCareFollowUp: Patientcentrerad uppföljning av vuxna före detta barncancerpatienter (PCFU)	800 000
	Sena effekten infertilitet - Försök att rädda framtida fertilitet	3 000 000
	Immunförsvarets återhämtning och njurpåverkan efter avslutad behandling för akut lymfatisk leukemi	2 717 600
	Biverkningar och sena komplikationer hos barn med cancer	5 388 800
	ALLTogether - europeisk klinisk behandlingsstudie för akut lymfatisk leukemi hos barn och unga vuxna	3 000 000
	Nationell randomiserad studie av GnRHa för ovarialskydd hos tonårsflickor under kemoterapi	1 000 000
	CNS-tumörer hos barn. Epidemiologi, molekylär klassificering och överlevnad	1 000 000
	LiBRA, en fas 2, randomiserad, multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning	800 000
	Kardio-onkologiska komplikationer efter cancer hos barn, ungdomar och unga vuxna i Sverige	1 000 000
	Nya behandlingsmetoder för barn med Non Hodgkin-lymfom och vid stamcellstransplantation av barn	5 083 200
	HR-NBL2- en ny studie för barn med högrisk neuroblastom	1 270 800
	Nationellt ansvar för ALL-behandlingsstudien ALLTogether1	1 270 800
	Biomarkörer för strålningsinducerad hjärnskada hos barn med hjärntumör	1 270 800
27 519 607		27 602 000

På nästföljande sidor presenteras samtliga forskningsprojekt i tabell 1 mer utförligt. Forskningsprojekten presenteras med titel på projektet, populärvetenskaplig sammanfattning, vem som är anslagsansvarig, projekttid samt beviljat belopp. Storleken på Team Rynkeby-fondens donation är tillräcklig för att täcka det beviljade beloppet från Barncancerfonden för samtliga 13 projekt.

Totalt antal projekt: 13 st - Totalt beviljat belopp: 27 602 000 kr

PanCareFollowUp: Patientcentrerad uppföljning av vuxna före detta barncancerpatienter (PCFU)

Title in English:	PanCareFollowUp: Patient-centred survivorship care in adult survivors of childhood cancer (PCFU)
Kategori:	Klinisk studie
Diagnos:	Sena komplikationer
Anslagstyp:	Medfinansiering av EU-projekt
Anslagsansvarig:	Lars Hjorth
Förvaltande organ:	Skånes universitetssjukhus
Projekttid:	2023-01-01 - 2024-12-31
Beviljat belopp:	800 000 SEK

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

5-årsöverlevnad för barn med cancer ökade från 30 % på 70-talet till över 80 % idag. Det finns minst 300 000 före detta barncancerpatienter i Europa och antalet ökar med runt 12 500 per år. Många år efter behandlingen löper de risk för att utveckla hälsomässiga och psykosociala sena komplikationer, vilket leder till ökad sjuklighet och i värsta fall till en för tidig död. Effekter på livskvalitet för överlevande och deras familjer är betydande. Dessa effekter kan minskas genom kontinuerlig, långvarig och strukturerad uppföljning för att förebygga eller tidigt upptäcka sjukdom och påbörja behandling. Att få till stånd en sådan uppföljning har visat sig utmanande i hela Europa. På vuxensidan saknas ofta både kompetens och faciliteter för en sådan verksamhet. Sedan 2019 genomför PanCareFollowUp (PCFU) en kohortstudie på fyra centra i Europa (Brno, Genova, Leuven, Lund) där effektivitet, värde, kostnadseffektivitet och genomförbarhet av ett personcentrerat sätt för uppföljning baserat på internationella riktlinjer för övervakning och uppföljning av sena komplikationer studeras. Att interventionerna används i verkliga livet är avgörande för att uppnå en varaktigt förbättrad långtidsuppföljning. Därför utvecklar PCFU, för att stödja ett hållbart utnyttjande av interventionerna, en Replication Manual för allmän tillgänglighet efter projektets slut. PanCare-nätverket säkerställer då att manualen är öppet tillgängligt, underhållen och brett delad. PCFU som stöds av EU:s Horizon2020 program sedan 2019 har, kraftigt påverkats av pandemin då vi mellan mars 2020 och mars 2021 inte kunde eller fick bjuda in studiedeltagare. Sedan mars 2021 löper verksamheten åter på alla fyra centra med noggrann kontroll över planerad inklusion via möten var 14:e dag med studieledning, de fyra centra samt databasen i Köpenhamn. Vi har till och med augusti 2022 sett och inkluderat 708 av de tänkta 800 deltagarna, varav 167 deltagare av tänkta 200 i Lund. Inklusionen beräknas klar 1/11, 2022.

Sena effekten infertilitet - Försök att rädda framtida fertilitet

Title in English: Late effect infertility – Attempts to rescue future fertility in childhood cancer patients.
Kategori: Grundforskning
Diagnos: Sena komplikationer
Anslagstyp: Projektanslag för barncancerforskning
Anslagsansvarig: Jan-Bernd Stukenborg
Förvaltande organ: Karolinska institutet
Projekttid: 2023-01-01 - 2025-12-31
Beviljat belopp: 3 000 000 SEK

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

När vuxna män, eller pojkar som genomgått puberteten, ska behandlas mot cancer med testikelskadande cellgifter och strålbehandling erbjuds de att lämna spermaprov för nedfrysning för att i framtiden ha möjlighet att bli biologiska fäder även om behandlingen gjort dem sterila. Pojkar före puberteten har inte denna möjlighet eftersom deras testiklar ännu inte börjat producera färdigutvecklade könsceller (spermier) utan endast innehåller omogna förstadier (stamceller). Trots intensiv forskning finns stor okunskap kring hur stamcellerna utvecklas till färdiga spermier. Detta beror till stor del på att resultat från djurexperimentella studier inte går att överföra på människa eftersom spermieutvecklingen skiljer sig markant mellan människa och djur. Även om det idag går att frysa testikelvävnad från pojkar före puberteten, så finns det ingen metod för hur vävnaden ska kunna användas i framtiden för att möjliggöra biologiskt faderskap. Syftet med detta projekt är att a) förbättra den nuvarande, samt utveckla ny, in vitro metodologi för att odla och differentiera omogna förstadier (stamceller) till funktionella könsceller. b) studera differentieringen av könsceller in vitro genom att använda humana könsstamceller samt deras potentiella användbarhet för att testa effekter av könscellsskadande cancerbehandlingar.

Immunförsvarets återhämtning och njurpåverkan efter avslutad behandling för akut lymfatisk leukemi

Title in English:	Immune recovery and nephrotoxicity following acute lymphoblastic leukemia treatment
Kategori:	Klinisk studie
Diagnos:	Sena komplikationer
Anslagstyp:	Forskar-ST-tjänst
Anslagsansvarig:	Anders Castor
Förvaltande organ:	Skånes universitetssjukhus
Projekttid:	2022-09-01 - 2026-08-31
Beviljat belopp:	2 717 600 SEK

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är den vanligaste cancerformen hos barn. Fem-årsöverlevnaden efter ALL i Norden är över 90%. Tidigare studier har dock visat att de som behandlats för ALL har en ökad risk för komplikationer senare i livet. Sambandet mellan typ av ALL, erhållen cellgiftsbehandling, och akuta och sena komplikationer är ännu otillräckligt kartlagt. Målet med den internationella forskningsstudien Acute Lymphoblastic Survivor Toxicity And Rehabilitation (ALL-STAR) är att kartlägga biverkningar och komplikationer efter avslutad behandling för ALL och hur de utvecklas över tid, samt att finna riskmarkörer för dessa. Under 2008-2019 behandlades alla med ALL i Norden och Litauen enligt protokollet NOPHO ALL2008. De som behandlats enligt detta protokoll kommer att erbjudas deltagande i ALL-STAR, liksom kontrollpersoner som inte har haft cancer. Uppgifter samlas från protokollets databas. Patienter och kontrollpersoner genomgår läkarundersökning, blodprov, urinprov och fyller i ett frågeformulär. ALL-STAR inriktar sig på metabola syndromet, fysisk aktivitet, benhälsa, immunförsvarets återhämtning, njurpåverkan, psykosociala faktorer och livskvalitet. I Sverige kommer alla barnonkologiska center att delta i studien. Barncancercentrum i Lund leder delstudierna om immunförsvarets återhämtning och njurpåverkan och dessa två delstudier utgör doktorandprojektet för ST-läkaren som vi härmed söker anslag för. Resultaten kommer att öka vår kunskap om sena biverkningar och komplikationer efter behandling av ALL, och dess riskfaktorer, och ligga till grund för utformningen av riktlinjer för uppföljningen. Resultaten kommer hjälpa oss att identifiera subgrupper som behöver följas extra noggrant. I förlängningen kommer den ökade kunskapen kunna bidra till utvecklingen av framtida behandlingsprotokoll med mindre allvarliga och färre sena komplikationer.

Biverkningar och sena komplikationer hos barn med cancer

Title in English:	Toxicity and late complications in children with cancer
Kategori:	Klinisk studie
Diagnos:	Sena komplikationer
Anslagstyp:	Barncancerforskartjänst
Anslagsansvarig:	Anna Sällfors Holmqvist
Förvaltande organ:	Skånes universitetssjukhus
Projekttid:	2023-01-01 - 2027-12-31
Beviljat belopp:	5 388 800 SEK

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

Målsättningen med det aktuella forskningsprogrammet är att studera toxicitet under och efter avslutad behandling för akut lymfatisk leukemi (ALL), samt sena komplikationer efter behandling för olika typer av barncancer. I den första studien kommer vi att undersöka förekomsten av sekundär binjurebarkssvikt (kortisonbrist) hos barn under pågående behandling för ALL enligt ALLTogether-protokollet i Lund och Stockholm. Studiens resultat kommer att ligga till grund för utformningen av riktlinjer för diagnostik, screening och behandling av sekundär binjurebarkssvikt vid behandling för ALL. I den andra studien kartlägger vi sena biverkningar 1-5 år efter avslutad behandling för ALL enligt NOPHO ALL2008-protokollet i Norden och Litauen, med särskilt fokus på immunförsvarets återhämtning och njurfunktion. Resultaten kommer hjälpa oss att identifiera subgrupper av patienter som behöver följas extra noggrant, så att sena biverkningar kan handläggas optimalt, eller t.o.m. undvikas. Forskningsprogrammets tredje del omfattar studier av barn som har genomgått stamcellstransplantation vid ett av tre sjukhus i USA. Genom frågeformulär, undersöker vi förekomsten av kroniska sjukdomar och tillstånd efter transplantation och riskfaktorer för dessa. Den fjärde delen innefattar studier inom en stor, nordisk registerstudie av sena komplikationer efter barncancer; ALiCCS. Inom ALiCCS, undersöker vi dels behandlingsrelaterade riskfaktorer för utvalda sena komplikationer, och dels kartlägger vi behovet av mediciner bland 5-års överlevande efter barncancer, som ett mått på vilka komplikationer de har en ökad risk att utveckla. Den övergripande målsättningen med studierna är att dess resultat skall bidra till minskad toxicitet under och efter behandling för ALL, samt mindre allvarliga och färre sena komplikationer. I förlängningen kommer den ökade kunskapen kunna bidra till utvecklingen av framtida behandlingsprotokoll, med mindre toxicitet och sena komplikationer.

ALLTogether - europeisk klinisk behandlingsstudie för akut lymfatisk leukemi hos barn och unga vuxna

Title in English:	ALLTogether-a European clinical Trial for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults
Kategori:	Klinisk studie
Diagnos:	Leukemier
Anslagstyp:	Kliniska projektanslag för barncancerforskning
Anslagsansvarig:	Mats Heyman
Förvaltande organ:	Karolinska universitetssjukhuset
Projekttid:	2023-01-01 - 2023-12-31
Beviljat belopp:	3 000 000 Sek

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är den vanligaste barncancerdiagnosen, ungefär 25% av alla nya fall utgörs av ALL. Behandlingsresultaten är mycket goda med >90% överlevnad. Problem återstår av principiellt två slag: 1. Knappt fem procent av alla barn dör av leukemisjukdomen, oftast av svårbehandlade återfall. 2. Det finns anledning att anta att ca hälften av alla barn som botas blir överbehandlade. En del av dessa får allvarliga biverkningar av behandlingen, som kan bli långvariga eller permanenta och i värsta fall leda till döden. Den mycket goda överlevnaden leder till att förändringar av behandlingen för att utvärdera under- och överbehandling kräver mycket stora patientmaterial. Av ovanstående anledningar har studiegrupper från Norden (NOPHO), Storbritannien (UKALL), Nederländerna (DCOG), Tyskland (COALL), Belgien (BSPHO), Portugal (PGLP-SHOP), Irland (PHOAI) och Frankrike (SFCE) beslutat att gå samman i ett konsortium (ALLTogether) och utformat det nya behandlingsprotokollet ALLTogether1 tillsammans. Studien bygger på ett skelett av var för sig välbeprövad behandling från de olika grupperna till vilken kopplas moduler av randomiserade studier med specifika studiefrågor. En del av dessa syftar till att reducera överbehandling, andra till att tillämpa nya behandlingsprinciper för att förhindra återfall. Studien rekryterar patienter sedan 2020. Från administrativa hinder har lett till förseningar, men rekryteringen ökar och inget talar för att studien inte kan slutföras. Undertecknad är medicinskt ansvarig och Karolinska Sjukhuset sponsor för studien. De deltagande länderna finansierar sitt eget deltagande, men för att driva centrala funktioner krävs en organisation med projektkoordination, datakontroller, statistisk expertis och resurser från ett kliniskt prövningscentrum. Studien har stötts av BCF initialt, men de senaste åren har anslag från vetenskapsrådet trätt in. Dessa anslag är på väg att avslutas och därför söks nu åter stöd från BCF.

Nationell randomiserad studie av GnRHa för ovarialskydd hos tonårsflickor under kemoterapi

Title in English:	Investigation of the use of GnRHa for Fertility Protection during chemotherapy in postpubertal girls
Kategori:	Klinisk studie
Diagnos:	Ej diagnosspecifik
Anslagstyp:	Kliniska projektanslag för barncancerforskning
Anslagsansvarig:	Kenny Alexandra Rodriguez-Wallberg
Förvaltande organ:	Karolinska institutet
Projekttid:	2023-01-01 - 2024-12-31
Beviljat belopp:	1 000 000

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

För över 35 år sedan föreslogs att man skulle behandla kvinnliga cancerpatienter med gonadotropinfrisättande hormonagonist (GnRHa) för att tillfälligt undertrycka ovariefunktionen under kemoterapi och på detta sätt bevara fertiliteten. Problemet är att det än idag inte finns validerade effekter av denna behandling och väldesignade kliniska randomiserade studier saknas. Fysiologiskt är primordiala folliklar som utgör ovariereserven icke-proliferativa och kontrolleras inte av gonadotropiner. Därför verkar den föreslagna mekanismen för GnRHa-skydd inte sannolik och talar mot att en injektion med GnRHa som blockerar FSH och LH-sekretion skulle hålla de primordiala folliklarna vilande och därmed skydda under kemoterapi. Trots att en ovarieskyddande mekanism av GnRHa ej fastställts, används GnRHa runt om i världen med målet att skydda äggstockarna från kemotoxicitet. I många fall erbjuds GnRHa-behandlingen eftersom den är relativt billig jämfört med beprövade metoder för bevarande av fertilitet. Debatten om huruvida GnRHa-behandling medför ett ovarieskydd har pågått i över 35 år och vi skulle vilja ge ett svar med hjälp av en väl utformad multicentrisk, randomiserad kontrollerad dubbelblind studie med lämpliga kliniska parametrar för skattning av fertilitet och äggstocksreserv. Svaret på frågan är av hög relevans för unga cancerpatienter. Om GnRHa-behandling kan skydda fertiliteten och den endokrina balansen, skulle sådan behandling vara särskilt lämplig för de mycket unga patienterna med god ovariereserv som annars inte har säkra metoder för fertilitetsbevarande att tillgå och som tidigt i livet hamnar i klimakteriet efter sin cytostatikabehandling. Om GnRHa-behandlingen däremot inte visar några skyddande effekter, bör forskningen och sjukvården istället hitta terapier som kan förhindra infertilitet hos vår yngsta grupp cancerpatienter.

CNS-tumörer hos barn. Epidemiologi, molekylär klassificering och överlevnad

Title in English:	Epidemiology, molecular subclassification and long-term outcome for children with CNS tumors
Kategori:	Klinisk studie
Diagnos:	CNS-tumörer
Anslagstyp:	Kliniska projektanslag för barncancerforskning
Anslagsansvarig:	Magnus Sabel
Förvaltande organ:	Göteborgs universitet
Projekttid:	2023-01-01 - 2024-12-31
Beviljat belopp:	1 000 000 SEK

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

Av de barn som drabbas av cancer får ca 25 % cancer i hjärnan och/eller ryggmärgen (CNS). I denna epidemiologiska studie vill vi göra en långtidsuppföljning av patienter som diagnostiserats och behandlats för en CNS-tumör mellan 1984-2021, som finns registrerade i det svenska barncancerregistret. I registret finns information om diagnos och behandling vilket ger en unik möjlighet till uppföljning över mycket lång tid. Sedan 2016 (med ytterligare en uppdatering 2021) finns en ny internationell diagnosklassifikation för CNS-tumörer. CNS-tumörer klassificeras numera både utifrån tumörens histologiska utseende och dess molekylära/genetiska profil. Utvecklingen har dock lett till att många historiska diagnoser i Barncancerregistret inte längre överensstämmer med den senaste tumörklassifikationen. Vissa diagnoser har till exempel visat sig bestå av flera olika tumörtyper när de studerats på genetisk och epigenetisk nivå. Vi och andra har visat att DNA-metyleringsanalys är en robust metod för att särskilja olika tumörsorter och därmed kunna förbättra diagnostiken. Metoden är numera i kliniskt bruk och möjliggör en säkrare och mer specifik diagnos. Metoden fungerar också väl på arkiverat formalinfixerat tumörmaterial. Vi vill i denna studie samla in sparad tumörvävnad för att i efterhand klassificera tumörerna med hjälp av DNA-metylering och sedan uppdatera barncancerregistret med dessa data. Detta kommer förbättra registrets användbarhet och öka kunskapen kring hur vi bäst ska behandla dessa "nya" entiteter, ge bättre information om prognos vid olika diagnoser samt bättre underlag vid planering av framtida kliniska studier. Vi kommer också studera risken för sekundära maligniteter i relation till diagnos och behandling. Studien kommer att således ge viktig information hur behandlingen påverkar risken för sena biverkningar även på lång sikt och hur långtidsöverlevnaden ser ut för olika tumörer.

LiBRA, en fas 2, randomiserad, multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning

Title in English:	LiBRA, a phase 2, randomised, multi-centre, double-blind, placebo-controlled, clinical trial
Kategori:	Klinisk studie
Diagnos:	CNS-tumörer
Anslagstyp:	Kliniska projektanslag för barncancerforskning
Anslagsansvarig:	Klas Blomgren
Förvaltande organ:	Karolinska institutet
Projekttid:	2023-01-01 - 2023-12-31
Beviljat belopp:	800 000 SEK

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

Drygt 80 % av barn och ungdomar med hjärntumör blir långtidsöverlevare. Behandlingen, särskilt strålbehandling mot hjärnan, leder dock ofta till så kallade sena komplikationer, t ex nedsatt intellektuell förmåga. Sena komplikationer utvecklas under 2-10 år och kan resultera i utanförskap, isolering och en oförmåga att leva ett självständigt liv. De bakomliggande orsakerna är mycket ofullständigt kända, och det finns idag inga behandlingar eller förebyggande åtgärder mot dessa skador. I djurförsök har vi och andra funnit att litium både skyddar mot akut skada och stimulerar läkning efter bestrålning, dock utan att skydda tumörceller, och vi har skickat in en ansökan till Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten (2 maj) för att starta LiBRA, en fas 2, randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie. Om denna slår väl ut kan litium bli den första behandlingen mot kognitiva svårigheter efter hjärnskador i allmänhet och strålbehandling i synnerhet. 84 barn och ungdomar som behandlats med strålbehandling mot hjärnan vid 5-17 års ålder ska få litium eller placebo i 6 månader. Det primära utfallsmåttet är processhastighet 2 år efter litiumbehandling, då detta är ett robust mått som minskar relativt snabbt efter strålning. Sekundära utfallsmått innefattar andra neuropsykologiska mått, MR-undersökningar under de följande 5 åren. Studien skall starta i Stockholm och Köpenhamn. När vi känner oss trygga med logistiken kring placebo och blindning av provtagning, bl a, kommer alla nordiska centra att bjudas in att delta. Vårt syfte är att inte bara rädda livet, utan också innehållet i livet. Om de sena komplikationerna hos de allt fler barn och vuxna som överlever sin cancersjukdom kan minskas, skulle de botade individerna kunna leva ett friskare liv. Det skulle minska lidandet för de drabbades familjer, samt reducera de medicinska och sociala kostnaderna för samhället.

Kardio-onkologiska komplikationer efter cancer hos barn, ungdomar och unga vuxna i Sverige

Title in English:	Cardio-oncology. Long term outcomes of child and young adult cancer survivors in Sweden
Kategori:	Klinisk studie
Diagnos:	Ej diagnosspecifik
Anslagstyp:	Projektanslag för barncancerforskning
Anslagsansvarig:	Laila Hübbert
Förvaltande organ:	Linköpings universitet
Projekttid:	2023-01-01 - 2024-12-31
Beviljat belopp:	1 000 000 SEK

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

Det finns ingen publicerad kartläggning av kardiovaskulära (hjärta och kärl) långtidskomplikationer hos barn, ungdomar och unga vuxna som har överlevt cancer i Sverige. Den svenska populationen finns med i andra internationella studier men då hjärtsjukvården skiljer sig markant mellan olika länder så är det av värde att undersöka hur det ser ut i Sverige och detta ur ett kardio-onkologiskt perspektiv vilket inkluderar kardiovaskulära riskfaktorer. Detta projekt syftar till att täcka denna kunskapslucka genom att med bästa vetenskapliga metodik utveckla modeller, för att förutse komplikationer 1,3,5,10,20 och 30 år efter diagnos vad det gäller överlevnad och risken att drabbas av hjärtkärl komplikationer. Målet med det kardio-onkologiska arbetet i studien är att på sikt undvika avancerad hjärtkärlsjukdom och för tidig död hos barn och ungdomar som har överlevt cancer.

Nya behandlingsmetoder för barn med Non Hodgkin-lymfom och vid stamcellstransplantation av barn

Title in English:	New treatment modalities in pediatric Non-Hodgkin Lymphoma and Stem Cell Transplantation
Kategori:	Klinisk studie
Diagnos:	Leukemier
Anslagstyp:	Högre barncancerforskartjänst
Anslagsansvarig:	Karin Mellgren
Förvaltande organ:	Sahlgrenska universitetssjukhuset
Projekttid:	2023-01-01 - 2028-12-31
Beviljat belopp:	5 083 200 SEK

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

Vi är i dag i en era där vi introducerar nya behandlingsmetoder mot barncancer, ofta inriktade på att påverka immunförsvaret. Dessa nya behandlingsmetoder utvecklas genom ett brett internationellt samarbete. Min forskargrupp undersöker nya behandlingsmetoder för barn med olika typer av Non Hodgkin-lymfom (NHL) och för barn som behöver genomgå en stamcellstransplantation (HCT). Detta gör vi i flera olika internationella samarbetsstudier som undersöker följande frågor: • Kan man använda en förbehandling inför HCT som leder till färre biverkningar och ändå bibehålla eller förbättra överlevnaden? Denna fråga studeras i en internationell, multicenterstudie på barn som stamcellstransplanteras på grund av akut myeloisk leukemi. Göteborg är koordinerande centrum för studien som kommer att starta i minst nio länder under 2022. • Kan överlevnaden förbättras på barn med NHL genom läkemedel som påverkar immunförsvaret? Denna fråga studeras i internationella multicenterstudier där det också ingår studier om immunförsvarets påverkan efter behandlingen. • Hur kan vi introducera avancerad behandling med immunologiskt riktade läkemedel till barn på ett säkert sätt? Vi studerar biverkningar av behandlingen och patientrapporterad livskvalitet i studier knutna till behandlingsprotokollen. Betydelse: Min forskargrupp arbetar med att introducera nya behandlingsmetoder hos barn med NHL och efter HCT, i syfte att öka överlevnaden och reducera behandlingsrelaterade komplikationer. Parallellt med att vi inför nya behandlingsmetoder behöver vi inhämta kunskap kring de behandlingsrelaterade biverkningar som uppstår och kring patientens upplevda livskvalitet under behandlingen.

HR-NBL2- en ny studie för barn med högrisk neuroblastom

Title in English:	HR-NBL2-a new study for children with high-risk neuroblastoma
Kategori:	Klinisk studie
Diagnos:	Sympatiska nervsystemet, Neuroblastom
Anslagstyp:	Barncancerforsarmånader för kliniker
Anslagsansvarig:	Kleopatra Georgantzi
Förvaltande organ:	Karolinska institutet
Projekttid:	2023-01-01 - 2025-12-31
Beviljat belopp:	1 270 800 SEK

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

Neuroblastom är den vanligaste enskilda tumören som drabbar barn, ofta små barn före skolåldern. Den uppkommer i nervvävnad utanför hjärnan oftast med ursprungstuören i buken. För barn med högriskneuroblastom som har ogynnsam tumörbiologi och/eller aggressiv spridning i kroppen krävs omfattande och intensiv behandling för att kunna bota barnen. Klinisk framgång i behandling av barn med cancer är beroende av samverkan i kliniska studier där ny terapi kan prövas med vetenskapliga frågeställningar. I dessa studier kan man dessutom erhålla ny och förbättrad biologisk förståelse som grund för framtida förbättringar. Det aktuella projektet innebär att svenska barn med ogynnsamma högriskneuroblastom deltar i en gemensam europeisk studie där de dels får tillgång till modern behandling och dessutom kommer alla data som erhålls öka chansen till ännu bättre behandling med ökad överlevnad och förbättrad livskvalitet i framtiden. I HR-NBL2 studien undersöks vilken cytostatikabehandling som ger bästa effekten i början av behandlingen genom att två moderna men olika kombinationer prövas mot varandra. Härfter studeras om högdosbehandlingen efter operationen skall ske i en omgång eller intensifieras i två efterföljande omgångar för bästa chansen till överlevnad och bot utan onödigt svåra biverkningar. Slutligen i en tredje randomiserad jämförelse studeras om de barn där operationen inte lyckats avlägsna hela primärtumören har nytta av en ökad strålbehandling eller inte. Studien sker vid samtliga barncancercentra i Sverige och leds av erfarna inhemska experter som deltagit i utvecklandet av den internationella studien i europeisk samverkan.

Nationellt ansvar för ALL-behandlingsstudien ALLTogether1

Title in English:	National responsibility for the ALL treatment study ALLTogether1
Kategori:	Klinisk studie
Diagnos:	Leukemier
Anslagstyp:	Barncancerforskmånader för kliniker
Anslagsansvarig:	Johan Malmros
Förvaltande organ:	Karolinska institutet
Projekttid:	2022-09-01 - 2025-08-31
Beviljat belopp:	1 270 800 SEK

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

PRIMÄRA MÅL Öka ALL-överlevnad via A) minskad behandling till lågriskpatienter (SR/IR-Low), B) Tillägg av Inotuzumab resp. Thioguanin (IR-high), C) Tillägg av tyrosinkinashämmare för ALL med ABL-class fusion. A och B görs randomiserat. **SEKUNDÄRA MÅL** 1. Skapa ett nytt europeiskt behandlingsprotokoll för ALL-patienter 1-45 år 2. Förbättra statistiskt underlag via ökat patientantal 3. Förbättrad stratifiering av patienter genom ny metodik 4. Utvärdera protokollet som ny standard 5. Inkludera barn och unga vuxna i ett behandlingsschema, för att söka förstå ålderns effekt på riskstratifiering, toxicitet och överlevnad 6. Att som rutin mäta livskvalitet i ALL-behandling 7. Att mäta aktivitet av asparaginas (Asp) för att hitta patienter som behöver byta till annat preparat 8. Att studera om Asp-aktivitet påverkar överlevnad och livskvalitet. **BAKGRUND** I Sverige insjuknar årligen ca 120 personer i ålder 1-45 år i akut lymfatisk leukemi (ALL). Trots att 93% av ALL-patienter överlever med nuvarande behandling, dör ändå patienter av återfall (ca 5%), eller i remission (ca 3%) som en effekt av under-/överbehandling. För att försöka åtgärda detta, har en ny behandlingsstudie (ALLTogether1) utvecklats i samarbete mellan 14 europeiska länder. Studien pågår under 2020-25, med uppföljning i 5 år. **ARBETSPLAN** Sökanden (JM) leder den svenska delen av studien, vilket kräver registrering, tillgänglighet för frågor, kontroll av rutiner, samordning inom Sverige, uppföljning, uppdatering, information till centra, deltagande i ALLTogether1-gruppmöten, mm. Detta beräknas kräva 25% av fulltid under studietiden. **METODER** Randomiserad, öppen, prospektiv behandlingsstudie. **SIGNIFIKANS FÖR BARNCANCER** ALLTogether1 är ny standard för ALL-behandling i Sverige. Studien har 4 behandlingsinterventioner (se MÅL) för att söka förbättra leukemifri överlevnad i ALL. Fem tilläggsstudier avser metodologi, livskvalitet, kognitiv funktionsnivå, underhållsbehandling och effekt av asparaginasaktivitet.

Biomarkörer för strålningsinducerad hjärnskada hos barn med hjärntumör

Title in English:	Neurotoxicity biomarkers in children with a brain tumor
Kategori:	Klinisk studie
Diagnos:	CNS-tumörer
Anslagstyp:	Barncancerforskmånader för kliniker
Anslagsansvarig:	Christoffer Ehrstedt
Förvaltande organ:	Akademiska sjukhuset, Uppsala
Projekttid:	2022-09-01 - 2025-08-31
Beviljat belopp:	1 270 800 SEK

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

Hjärntumör är den näst vanligaste cancerformen hos barn, och representerar nästan en tredjedel av all barncancer. Ökad överlevnad och fler långtidsöverlevare har lett till ökat fokus på livskvalitet efter avslutad behandling. De patienter som behandlats med strålning mot centrala nervsystemet i kombination med kemoterapi är särskilt utsatta vad gäller sena komplikationer som t.ex kognitiva nedsättningar, hormonella rubbningar, kärlförändringar i hjärnan, sekundära hjärntumörer, och hjärt- och kärlsjukdom. På senare tid har protonstrålning använts allt mer på barn med hjärntumör. Protonstrålning kan ges mer fokuserat mot tumören, och ger mindre strålning mot frisk hjärnvävnad jämfört med fotonstrålning. Studier har visat att protonstrålning leder till mindre seneffekter, men antal studier är fortfarande få. Biomarkörer för neurodegeneration kan användas för att diagnostisera hjärnskada. Neurofilament light chain (NfL) är en biomarkör för axonal skada och neural celldöd, och kan spåras både i ryggmärgsvätska och blod. Andra tänkbara biomarkörer är tau and p-tau som setts öka hos leukemipatienter, och GFAP och UCH-L1 som rapporterats som kandidater för traumatisk hjärnskada hos barn. En optimal biomarkör för strålningsinducerad hjärnskada hos barn finns ännu inte. Genom att använda en relevant biomarkörpanel undersöker vi förekomsten av olika biomarkörer hos patienter som erhållit protonstrålning mot hjärntumör. Totalt 100 barn kommer att inkluderas och blodprover tas före, under och efter avslutad behandling. Resultaten kommer att jämföras med prover från 50 patienter som behandlats utan strålning och 50 friska kontroller samt korreleras till kognitiv funktion och MR-fynd utifrån uppföljning i klinisk praxis.

Resultat och progress från tidigare forskning presenterad för Team Rynkeby-fonden 2017-2021

2017 var första året då Barncancerfonden tog fram en liknande rapport som den nu föreliggande för 2022. 2016 och tidigare tog Barncancerfonden fram enskilda exempelprojekt och särskilda satsningar för att visa hur pengarna används. Under denna rubrik presenteras resultat och progress från de projekt som under perioden 2017-2021 kommunicerats till Team Rynkeby-fonden i form av de populärvetenskapliga slutrapporter som ansvarig forskare lämnar in efter avslutad projekttid.

Ett beviljat projekt från Barncancerfonden pågår under en viss tidsperiod (benämns projekttid), i snitt 2,5 år men kan vara upp till 6 år. Projekttiden kan vid särskilda skäl förlängas. Dispositionstiden är alltid 6 månader längre än projekttiden. Den anslagsansvarige ska senast vid dispositionstidens utgång inkomma med en slutrapport för hela projekttiden. Detta innebär att alla tidigare kommunicerade projekt ännu ej slutrapporterats vid denna rapports datum.

Slutrapporter från projekt beviljade 2017

Team Rynkeby Fondens donation till Barncancerfonden under 2017 uppgick till 26 747 192 Mkr. Detta motsvarar mer än vad som beviljades till nya projekt inom leukemi hösten 2017 (20 574 832 kr), stödet till den vårdplaneringsgrupp som säkerställer att barn med leukemi behandlas enhetligt över hela landet (1 350 000 kr), samt totala budgeten för Barncancerfondens arbete med nationellt syskonstöd (4 700 000 kr). Nedan presenteras inkomna slutrapporter från de forskningsprojekt av ovan som är slutrapporterade under 2022.

Fastställa förekomst, prognos och mekanismer för akut myeloid leukemi med t(7;12)(q36;p13)

Anslagstyp:	Projektanslag
Anslagsansvarig:	Lars Palmqvist
Förvaltande organ:	Göteborgs universitet
Projekttid:	2018-01-01 till 2019-12-31
Beviljat belopp:	1 000 000 SEK

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

Akut myeloisk leukemi (AML) är en genetiskt heterogen sjukdom som kännetecknas av förvärvade genetiska förändringar i blodstamceller eller progenitorceller som leder till blockerad cellmognad, ökad celledelning och minskad cell död. AML är den vanligaste formen av akut leukemi och den dödligaste formen hos barn. AML är förknippad med en hög risk för återfall och död trots de nuvarande behandlingsmetoderna, inklusive stamcellstransplantation. Förbättrad kunskap om de underliggande genetiska avvikelserna behövs för att på sikt förbättra överlevnaden hos dessa patienter genom att identifiera nya angreppspunkter för mer riktad behandling.

I det aktuella projektet kommer vi att titta på en genförändring, nämligen kromosomtranslokation t(7;12)(q36;p13), vilket leder till en genfusion MNX1-ETV6, som är associerad med en mycket dålig prognos och normalt återfinns i AML hos barn yngre än 24 månader. Vi kommer att undersöka förekomsten av denna förändring i pediatrik AML i Sverige och Norden, dess prognostiska effekter på överlevnad i NOPHO AML 2004 behandlingsprotokoll men också försöka få en bättre förståelse av patogenesen genom att undersöka betydelsen av denna genetiska förändring i en musmodell och därmed också möjligen identifiera nya terapeutiska mål. Vi tror att resultaten från detta projekt kan förbättra behandlingsstratifiering men också öka förståelsen av patogenesen vid AML, vilket slutligen kan leda till förbättrad överlevnad av patienter.

Resultat från projektet

Projektet studerar en speciell typ av akut myeloisk leukemi som bara påträffas hos mycket små barn,

diagnostiserade oftast före 6 månaders ålder och aldrig senare än 2 års ålder och som har en typisk förvärvad kromosomförändring, t(7;12)(q36;p13). Tidigare har den varit förknippad med mycket dålig prognos. Vi har kunnat visa att prognosen trots allt är förhållandevis bra när dessa barn behandlats inom de nordiska behandlingsprotokollen. Vidare har vi kunnat identifiera en gen, MNX1, som förefaller vara viktig för att denna leukemi ska uppstå. Högt uttryck av MNX1 har bara påträffats i denna typ av leukemi men har setts även i andra cancerformer. Högt uttryck av MNX1 verkar störa ämnesomsättningen av methionin, en aminosyra, i blodstamceller och som gör att de delar sig snabbare men även blir blockerade i sin utmognad. Vi har lovande resultat som tyder på att hämning av ämnesomsättningen av metionin med ett läkemedel, Sinefungin, skulle kunna påverka leukemiutvecklingen, men mycket arbete återstår innan vi vet om hämning av metioninomsättningen kan bli aktuellt vid behandling av barn med denna leukemi.

Skillnaden i reglering av fetala och adulta blodstamcellstyper och i uppkomsten av blodcancer

Anslagstyp:	Projektagenslag
Anslagsansvarig:	Sidinh Luc
Förvaltande organ:	Karolinska institutet
Projekttid:	2018-01-01 till 2020-12-31
Beviljat belopp:	1 500 000 SEK

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

Vårt blodsystem upprätthålls av unika blodbildande stamceller i benmärgen som har i uppgift att producera mogna blodceller hela livet. Olika typer av blodstamceller med skilda egenskaper har påvisats och proportionerna av dessa blodstamcellstyper i blodsystemet ändras med åldern. Detta tros ligga till grund till varför det är vanligare med vissa typer av leukemier hos barn men inte hos vuxna och tvärtom, eftersom olika slags blodcancer tros kunna uppstå beroende på vilken blodstamcellstyp cancer ursprungligen härstammar från. Genom att identifiera generna som skiljer sig mellan blodstamcellstyperna i fetal lever och adult benmärg i möss, kan vi använda oss av informationen för att studera skillnaden i hur blodcancer utvecklas från blodstamcellerna i fetal lever jämfört med i adult benmärg. På detta vis kan vi undersöka om olika blodstamcellstyper kan ge upphov till olika typer av leukemier. Dessa studier kommer vidare att ge en ökad förståelse för hur barnleukemi och leukemi hos vuxna skiljer sig åt. En ökad förståelse för dessa grundläggande mekanismer för blodstamcellsfunktioner är mycket viktig för att kunna förhindra uppkomsten av blodcancer. Vidare kommer dessa studier även att bidra till utveckling av bättre och mer specifika behandlingsmöjligheter för barn med leukemier.

Resultat från projektet

Vårt blodsystem upprätthålls av blodbildande stamceller i benmärgen som producerar mogna blodceller. Stamceller med skilda egenskaper har påvisats och proportionerna av dessa stamcellstyper ändras med åldern. Detta tros vara orsaken till att det är vanligare med akut lymfatisk leukemi (ALL) hos barn men inte hos vuxna, eftersom olika slags blodcancer tros kunna uppstå beroende på vilken blodstamcellstyp cancer ursprungligen härstammar från. För att testa denna hypotes har vi använt oss av onkogenen BCR-ABL som hos barn ger upphov till ALL men resulterar i kronisk myeloisk leukemi hos vuxna och gamla. Genom att uttrycka BCR-ABL i modellsystem har vi påvisat att stamceller med myeloid-preferens alltid ger myeloid leukemi medan stamceller med lymfocyt-preferens som oftare återfinns hos barn, leder till lymfatisk leukemi. I tillägg har vi kunnat visa att unga stamceller i högre grad ger upphov till sjukdom medan gamla stamceller tar längre tid och utvecklar inte sjukdom i samma utsträckning. För att bättre förstå hur unga stamceller regleras har vi sekvenserat och analyserat arvsmassan, samt undersökt hur deras egenskaper kan leda till leukemi som är annorlunda jämfört med gamla stamceller. Från dessa studier har vi påvisat att unga stamceller har en DNA profil som skiljer sig åt jämfört med gamla stamceller, samt har egenskaper som gör att de är mer aktiva och delar sig mer. Dessa molekylära och funktionella egenskaper hos

unga stamceller kan vara orsaken till att de ger upphov till akut leukemi som är mer aggressiv hos barn, jämfört med vuxna. Våra studier har gett en ökad kunskap om de grundläggande mekanismerna hos unga stamceller i jämförelse med gamla stamceller och har därmed bidragit till att ge en bättre förståelse för hur leukemi hos barn och vuxna skiljer sig åt. Dessutom kan våra sekvenseringsstudier från unga och gamla stamceller bidra till utveckling av bättre och mer mål-specifika behandlingsmöjligheter för barn med leukemier i framtiden.

Slutrapporter från projekt beviljade 2019

Team Rynkeby-fondens donation till Barncancerfonden under 2019 uppgick till 41 134 731 kr. Detta bidrag motsvarade mer än vad som beviljades till samtliga projekt om sena komplikationer efter barncancer, klinisk forskning, samt translationella projekt inom immunterapi. Nedan presenteras inkomna slutrapporter från de forskningsprojekt av ovan som är slutrapporterade under 2022.

Förändring av tumörkärl i gliom hos barn för att förbättra förutsättningarna för immunterapi

Kategori:	Immunterapi
Anslagstyp:	Postdokterjänst
Anslagsansvarig:	Mohanraj Ramachandran
Förvaltande organ:	Uppsala universitet
Projekttid:	2020-01-01 - 2021-12-31
Beviljat belopp:	1 440 000 kr

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

I dagsläget finns inga behandlingar som kan bota barn med höggradiga gliom (glioblastom), vars invasiva tillväxt in i friska delar av hjärnan förhindrar att tumören helt kan avlägsnas med operation. Immunterapi har varit ytterst framgångsrikt vid andra tumörformerna men ännu ej kommit patienter med primära hjärntumörer till nytta. För lyckad immunterapi krävs det att T celler, de immunceller som kan känna igen och döda cancerceller, tar sig från blodet in i tumören. Blod-hjärnbarriären stänger effektivt ute T celler från hjärnan under normala förhållanden och blodkärlen är ofta defekta i hjärntumörer vilket leder till ytterst låg infiltration av T celler i hjärntumörer.

Detta projekt ämnar karakterisera vilken mekanism som genererar specialiserad blodkärl som kallas "high endothelial venules" (HEVs) i tumörer, där immunceller skulle kunna ta sig från blodet in i tumören. Vi kommer att kartlägga vilka molekyler som behövs för att skapa HEVs i hjärntumörer och sedan använda oss av onkolytiska virus för att leverera dessa molekyler. Förutom att leverera HEV-inducerande molekyler kan onkolytiska virus selektivt döda cancerceller som då utsöndrar "varningssignaler" som aktiverar närliggande immunceller att attackera den infekterade tumören. Den andra delen av projektet har som mål att i detalj studera immunförsvarets svar på ovan nämnda behandling. Detta kommer att göras genom att immuncellerna och endotelcellerna i tumören karakteriseras med avancerad mass cytometri, vilket gör det möjligt att studera mer än 30 markörer hos en enskild immun eller endotelcell. Vi har därmed möjligheten att identifiera specifika typer av immunceller som kan bota eller hämma utvecklingen av cancer.

Projektet kommer att utröna processer rörande immuncellers aktivering och färdväg in i hjärntumörer (en del av immunologin som i huvudsak är okänd). Vi hoppas att detta kan leda till utvecklingen av nya läkemedel för att hjälpa barn med hjärntumörer.

Resultat från projektet

I det här projektet har vi undersökt vilka kemokiner och cytokiner som är viktiga vid bildning av lymforgan och som även kan förbättra tumörens vaskulatur för rekrytering av immunceller. Vi fann två lovande kandidater vid namn LIGHT och LTA som kunde initiera bildningen av tertiära lymfstrukturer samt "high endothelial venules", som rekryterar T celler. Dessa förbättrade även överlevnaden för möss med gliom. Vi utvecklade även ett Adeno-associerat virus som uttrycker

LIGHT som ett terapeutiskt medel mot gliom och kunde framgångsrikt bota tumör-bärande möss. Vi undersökte vilken mekanism som ledde till eliminering av tumör-celler med hjälp av single-cell sekvensering av immunceller som infiltrerat tumören. Vi upptäckte att LIGHT-terapi ledde till tidig reducering av tumören genom att främja cytotoxiska och minnes CD8 T celler. LIGHT gynnar även TCF7+PD1+ stamliknande CD8 T celler under pågående immunreaktion. Stamliknande celler har förknippats med god prognos i många olika typer av cancer. Genom att främja dessa celler tror vi därför att vi har goda chanser att avlägsna tumörer. Vi tittade också på hur endothelial celler förändras efter behandling och identifierade MadCAM-1+ "high endothelial celler" och håller just nu på att undersöka dessa i detalj med single-cell sekvensering. Dessa resultat är mycket spännande eftersom de tar oss ett steg närmare att utveckla en fungerande immunterapi för behandling av patienter med gliom.

Slutrapporter från projekt beviljade 2020

Team Rynkeby-fondens donation till Barncancerfonden under 2020 uppgick till 32 032 795 kr. Detta bidrag motsvarar det som beviljades till samtliga forskningsprojekt inom diagnosen CNS-tumörer (hjärntumörer). Nedan presenteras inkomna slutrapporter från de forskningsprojekt av ovan som är slutrapporterade under 2022.

Identifiering av en vilande cell-specifik akilleshäl i MYC-beroende pediatrik neuroblastom

Title in English:	Identification of quiescent cell-specific vulnerabilities in MYC-driven neuroblastoma
Anslagsansvarig:	Xiaonan Zhang
Förvaltande organ:	Uppsala universitet
Projekttid:	2021-01-01 - 2022-12-31
Beviljat belopp:	1 000 000 kr

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

Amplifiering av MYC sker i runt 20% av pediatrik neuroblastom, där omkring 50% av drabbade individer har sjukdom av avancerat stadium. Trots identifiering av flera terapeutiska MYC inhibitorer så finns det i dagsläget inte något godkänt läkemedel som målsätter MYC och som är tillgängligt för patienter. Vi behöver därför nya terapeutiska möjligheter att målsätta MYC-beroende pediatrik neuroblastom.

Celler som inte delar sig är extremt svårbehandlade och utgör det största hindret mot effektiva terapier i solida tumörer, inkluderande pediatrika neuroblastom. En huvudorsak till behandlingsproblemet beror på att de flesta konventionella anti-cancerläkemedel är beroende av en aktiv cellcykel. Därför behöver vi utforska nya läkemedelskandidater som eliminerar cell-cykel inaktiva celler i pediatrika neuroblastom.

Studier har visat att vilande cellpopulationer lokaliserade djupt i tumörparenkymet är mer beroende av funktionella mitokondrier vilket ökar intresset för molekyllära kandidater som målsätter mitokondrier i tumörer, i synnerhet via vilande cellpopulationer, med minimal effekt på friska celler. Den biologiska kopplingen mellan MYC och mitokondrier är något som har studerats utförligt under många år.

Det är därför rimligt att anta att studier som är fokuserade runt mitokondrier har en stor potential att etablera en biologisk bas för terapeutisk målsättning av vilande celler och av tumörer som är beroende av MYC. Pediatrik neuroblastom är MYC-beroende och innehåller vilande celler vilket framhäver denna sjukdom som speciellt lämpad för sådan forskningsfrågeställning.

Resultat från projektet

Vilande cancerceller utgör en av de största utmaningarna för behandling av solida tumörer, även för pediatrika tumörer. Den främsta anledningen till det är att vilande cancerceller är okänsliga mot den typ av celldödande mediciner som riktar in sig på den aktiva cellcykel som finns hos cancerceller som delar sig snabbt i en växande tumör. Precis som ugglan slumrar halvvaken för att skydda dem från fara, vi tror att något förblir vaket för att skydda tumörceller när de "sover" också. Vi har försökt ta reda på den dolda vakten bakom: nyligen har vi identifierat flera cellulära signalvägar som är uppreglerade i vilande cancerceller, inklusive järnmetabolism och medfödda immunvägar. Vi riktade in oss på flera gener som verkade vara mer aktiva i vilande cancerceller. Under tiden upptäckte vi tre små molekyler som är pan-inhibitorer av neuroblastom också. Alla dessa spännande genombrott gör oss närmare det dolda svaret. Detta projekt syftar till att ta reda på det verkliga ansiktet och även "prata" med vakten över de vilande celler i djupa tumörer, i syfte att upptäcka nya terapeutiska mål och strategier för behandling av neuroblastom, därmed öppna för utveckling av säkra och verksamma behandlingsalternativ för barn med neuroblastom.

Samexponering för strålning och narkosmedel

Title in English:	Co-exposure of neonatal brain to radiation and anesthetics: cognitive effects and mechanisms
Anslagsansvarig:	Bo Stenerlöv
Förvaltande organ:	Uppsala universitet
Projekttid:	2021-01-01 - 2021-12-31
Beviljat belopp:	500 000 kr

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska:

Detta projekt syftar till att undersöka neurotoxiska effekter orsakade av exponering för joniserande strålning under en känslig period i hjärnutvecklingen under nyföddhetsperioden hos mus. Vidare undersöks även samexponering för strålning och ämnen, vilka verkar på olika delar av hjärnans signalsystem, under samma utvecklingsperiod hos mus.

I sjukvården, vid strålterapi av hjärntumörer, exponeras hjärnan för joniserande strålning, och en särskilt känslig grupp är barn som riskerar få reducerad kognitiv förmåga i vuxen ålder.

Vi har funnit att samexponering för kliniskt relevanta doser joniserande strålning och narkosmedel kan samverka och orsaka störningar i den vuxna musens kognitiva förmåga.

I det planerade projektet vill vi nu studera hur strålning och narkosmedel kan samverka och på detta sätt klargöra bakomliggande faktorer för att på sikt minska risken för negativa biverkningar vid strålexponering av barn.

Resultat från projektet

I sjukvården, vid strålterapi av hjärntumörer, exponeras hjärnan för joniserande strålning, och en särskilt känslig grupp är barn som riskerar få reducerad kognitiv förmåga i vuxen ålder. Detta projekt syftar till att undersöka neurotoxiska effekter orsakade av exponering för joniserande strålning under en känslig period i hjärnutvecklingen under nyföddhetsperioden hos mus. Vidare undersöks även samexponering för strålning och ämnen, vilka verkar på olika delar av hjärnans signalsystem, under samma utvecklingsperiod hos mus. Resultaten kan ge viktig kunskap som på sikt kan minska risken för negativa biverkningar vid strålexponering av barn.

Slutrapporter från projekt beviljade 2021

Team Rynkeby-fondens donation till Barncancerfonden under 2021 uppgick till 28 989 193 kr. Detta bidrag motsvarar samtliga beviljade forskningsprojekt 2021 inom sena komplikationer och klinisk forskning samt stödet till vårdplaneringsgruppen för långtidsuppföljning efter barncancer. Inga slutrapporter är ännu inkomna för dessa projekt.

Ytterligare presentation av forskning med stöd från Barncancerfonden

- Alla pågående anslag inom ändamålet Forskning och utbildning presenteras på Barncancerfondens hemsida:
<https://www.barncancerfonden.se/barncancerforskning/pagaende-forskning/>

Verifikat

Transaktion 09222115557487184497

Dokument

Rapport till Team Rynkeby Fonden 2022

Huvuddokument

26 sidor

Startades 2023-02-15 15:36:55 CET (+0100) av Kristin

Mattsson (KM)

Färdigställt 2023-02-21 09:26:06 CET (+0100)

Initierare

Kristin Mattsson (KM)

Barncancerfonden

Org. nr 802010-6566

kristin.mattsson@barncancerfonden.se

+46738665334

Signerande parter

Ola Mattsson (OM)

Generalsekreterare Barncancerfonden

ola.mattsson@barncancerfonden.se

Signerade 2023-02-21 09:26:06 CET (+0100)

Jens Schollin (JS)

Styrelseordförande Barncancerfonden

jens.schollin@oru.se

Signerade 2023-02-15 15:38:16 CET (+0100)

Detta verifikat är utfärdat av Scrive. Information i kursiv stil är säkert verifierad av Scrive. Se de dolda bilagorna för mer information/bevis om detta dokument. Använd en PDF-läsare som t ex Adobe Reader som kan visa dolda bilagor för att se bilagorna. Observera att om dokumentet skrivs ut kan inte integriteten i papperskopian bevisas enligt nedan och att en vanlig papperutskrift saknar innehållet i de dolda bilagorna. Den digitala signaturen (elektroniska förseglingen) säkerställer att integriteten av detta dokument, inklusive de dolda bilagorna, kan bevisas matematiskt och oberoende av Scrive. För er bekvämlighet tillhandahåller Scrive även en tjänst för att kontrollera dokumentets integritet automatiskt på: <https://scrive.com/verify>

