



# Immunforsvarets frontliner

I prinsippet kan immunsystemet vårt ta knekken på kreft.  
Men kreftcellene tyr til kamuflasje for å slippe unna.

TEKST: KJERSTIN GJENGEDAL | FOTO: GUBSE TOKGÖZ



– Gustave Roussy-instituttet er grunnlagt på samspelet mellom forskning, pasientbehandling og undervisning. Det er ein stor styrke, seier Agnete Engelsen.

**PROSJEKT** forstå molekylære prosessar som gjer kreftceller meir resistente mot åtak frå immunceller

**FORSKARAR** Agnete Engelsen ved Institutt for biomedisin, Universitetet i Bergen, i samarbeid med professorane Jean Paul Thiery og Salem Chouaib ved Institut Gustave Roussy og Jim Lorens ved UiB

**METODE** studiar av cellekulturar frå pasientar med molekylærbiologiske metodar

**UUNNVÆRLEGE VERKTØY** gode tverrfaglige samarbeid og god tilgang til pasientprøver

◀◀ Dei nye supermedisinane». «Ein revolusjon innan kreftbehandling». Skal ein tru avisoverskriftene, er immunterapi det som ein gong for alle skal fri oss frå kreftspøkelse. Immunterapi er eit samleomgrep på behandlingsmetodar som stimulerer kroppens eige immunforsvar til å gå til åtak på kreftcellene, og dei siste åra har fleire pasientgrupper som det før ikkje fanst noko tilbod til, fått nytt håp takka vere slik behandling. Men det er mykje vi ikkje veit om dette feltet. Kvifor er det til dømes slik at behandling med immunterapi berre verkar på eit mindretal av pasientane, medan andre ikkje har nytte av det?

Ei forklaring er at kreftceller kan endre seg i samspel med miljøet omkring, på måtar som gjer dei motstandsdyktige mot åtak frå immunsystemet. Korleis det skjer, er tema for forskingsprosjektet til Agnete Engelsen. Etter å ha forska på kreft i mange år ved Universitetet i Bergen (UiB), søkte ho og fekk eit mobilitetsstipend gjennom Forskingsrådets FRIPRO-program. Dei neste to åra skal ho vere ved kreftforskningsenteret Institut Gustave Roussy i Paris, i lag med professorane Jean Paul Thiery og Salem Chouaib og eit stort miljø av spesialistar på immunterapi og kreft-immunologi.

#### Når kreften gøymmer seg

Institut Gustave Roussy er eitt av verdas fremste kreftforskingscenter. Det store bygningskomplekset i Villejuif, ein forstad sør i Paris, omfattar eit stort kreftsjukehus og eit forskingscenter der både grunnforskning, kliniske studiar, behandling og undervising skjer på same stad. Engelsen leier an opp og ned trapper og gjennom lange korridorar som ser heilt like ut, så ein blir freista til å rulle ut eit garnnøste etter seg for å vere viss på finne vegen attende til utgangen.

– Meir enn 30 prosent av pasientane her deltek i kliniske studiar. Det er eit veldig høgt tal. Det er enormt inspirerende å få vere i eit slikt miljø, seier ho.

Ho flytta til Paris med familien i starten av juli, og har brukt dei rolege sommarveke på å gjere seg kjend på laboratoriet og lære å dyrke

og aktivere immunceller. Etter kvart er planen å sleppe immuncellene laus på kreftceller og sjå kva som skjer i samspelet mellom dei. Ein veit allereie at kreftcellene kan endre utsjånad og framferd slik at dei unngår åtaket frå immuncellene, men akkurat kva som skjer i den prosessen, er ikkje klart.

#### Langvarig stridstema

Det er ikkje så mange år sidan det vart bekrefta at immunsystemet verkeleg kan kjenne att og handtere kreft. Det var lenge eit stridstema i medisinen, og det var først omkring 1990 at det byrja kome overtydande prov på at det er mogleg å stimulere immunsystemet til å angripe kreft.

– Ved obduksjonar finn ein ofte mikrovulstar som ikkje har utvikla seg langt nok til å bli oppdaga. Det kan ha mange årsaker, men ein av dei kan vere at immunsystemet har halde dei i sjakk. Og vi veit at menneske med immunforsvar som er svekt av medikament eller sjukdom, har større risiko for å få kreft, fortel Engelsen.

– No som samanhengen er påvist, ser vi at aktivering av immunsystemet spelar ei større rolle i utvikling av nye medikament og behandlingsmetodar.

Det krev i neste omgang betre prekliniske metodar og modellar. Medan andre gjer kliniske utprøvingar, forskar ho sjølv på kommunikasjonen mellom cellene. I laboratoriet dyrkar dei cellepar, immunceller og kreftceller

som kjem frå same pasient, slik at ein kan vere sikker på at dei kjenner kvarandre att.

– Når kreftceller utviklar seg, påverkar dei også miljøet rundt seg på måtar som er fordelaktige for dei sjølve. Vi vil sjå på kva for endringar i mikromiljøet som er viktigast for samspelet mellom immunceller og kreftceller, fortel ho.

#### Mellom Paris og Bergen

Inne på laboratoriet tek ho fram ei skål med immunceller som et og veks og kosar seg. Ho held dei opp mot lyset.

– Ein kan sjå med augo om dei trivst og veks eller ikkje, så ein treng ikkje bruke høgteknologisk utstyr i alle situasjonar. No har eg lært mykje om cellekulturane, og lagt grunnlaget for å gå vidare og manipulere dei og studere utviklinga. Det har vore veldig kjekt å starte med noko så konkret. Eg har vore i ein litt luksuriøs situasjon der eg har kunna konsentrere meg om å absorbere mykje kunnskap og mange metodar på kort tid.

Parallelt med forskinga ved Gustave Roussy er ho involvert i prosjekt heime i Bergen. Der har ho, i lag med Jim Lorens og forskingsgruppa hans ved Institutt for biomedisin, sett spesielt på eit protein som sit på utsida av celler og er involvert i signaloverføring mellom cellene. Proteinet ser ut til å spele ei nøkkelrolle når kreftceller endrar seg til å bli meir aggressive og motstandsdyktige mot behandling med immunterapi. Lorens etablerte

– Menneske med immunforsvar som er svekt av medikament eller sjukdom, har større risiko for å få kreft.

AGNETE ENGELSEN



**OVER:** Når ho held skåla opp mot lyset, kan Engelsen sjå om immuncellene veks slik dei skal.

**UNDER:** – På laboratoriet her har dei nokre unike par av cellekulturar frå same pasienten, cellemodellar som vi ikkje har maken til heime, seier Agnete Engelsen.



for nokre år sidan firmaet BerGenBio, og har utvikla eit medikament som angrip dette proteinet i kombinasjon med immunterapi. No blir medikamentet testa ved Haukeland universitetssjukehus.

– Eg har mykje kontakt med forskarane heime i Bergen. Vi held kvarandre oppdatert, og eg reknar med at nokre av dei vil kome på vitjing her i Paris også, seier Engelsen.

#### Angrep og forsvar

Det ser ut som om kreftcellene, i møte med eit fiendtleg miljø som ulike behandlingsformer kan skape, kan setje i gang eit overlevingsprogram som medfører forandringar både i form, struktur og stoffskifte. Spørsmålet er om det er åtaket frå immuncellene som i seg sjølv framkallar denne reaksjonen, og i så fall korleis. Ein av planane til Engelsen er å sjå på korleis proteinet ho studerte i Bergen, kan vere involvert.

Ho plasserer skåla med immunceller under mikroskopet og konstaterer at dei «veks som drueklasar» – akkurat som dei skal. Når dei er mogne nok, skal dei aktiverast slik at dei kan angripe kreftcellene.

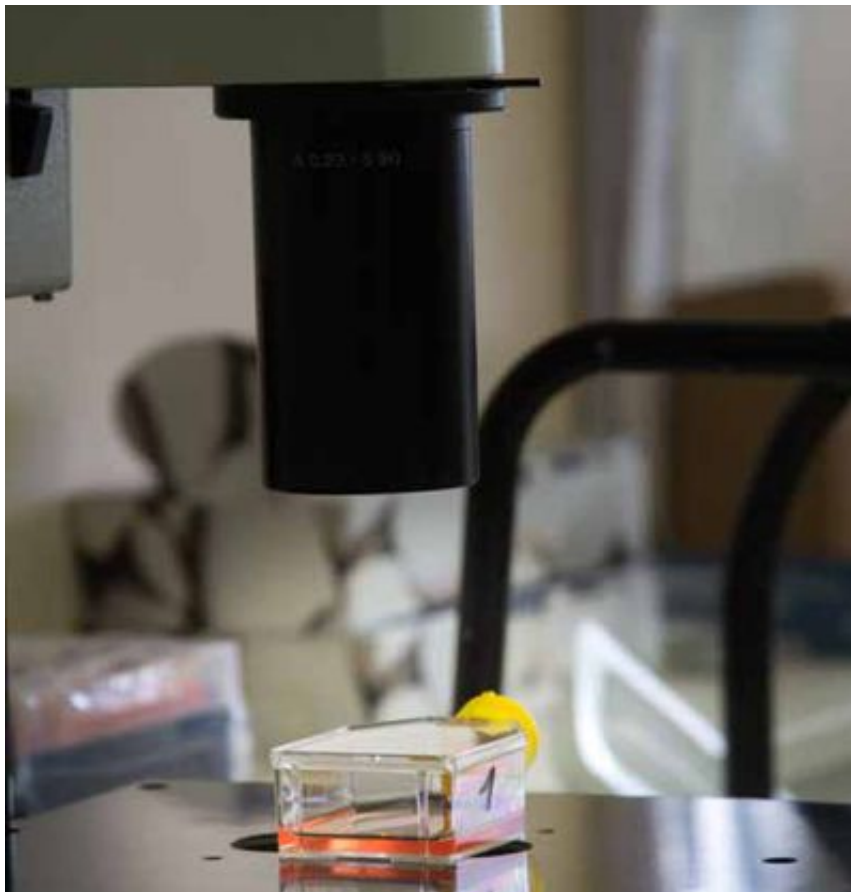
– Framover skal vi prøve å manipulere celle-

## – Eg har mykje kontakt med forskarane heime i Bergen.

para og sjå på molekyla i sjølve kontaktpunkta mellom dei, der det blir avgjort om immuncellene skal drepe kreftcellene eller ikkje. Immunterapi-medikament verkar på nokre av molekyla i desse kontaktpunkta, men det er mykje vi ikkje veit om dei molekylære mekanismane som går føre seg der. Vi er optimistiske og trur at behandling som kombinerer immunterapi, målretta behandling og manipulering av mikromiljøet rundt kreftcellene, kan kurere fleire pasientar i framtida, seier ho.

Engelsen gjev immuncellekulturane litt mat med ein pipette og set dei tilbake i varmeskapet. Der skal dei få vekse vidare. ■

Metodar for å dyrke og aktivere immunceller, som dei som lever i denne skåla, var det første Engelsen lærte seg i Paris.



## Ut i verda

Å byte land går lettare når ein allereie samarbeider med dei nye kollegaene.

Forskringsrådets ordning med fri prosjektstøtte (FRIPRO) har til føremål å fremje vitenskapleg kvalitet i den internasjonale forskingsfronten. Mobilitetsstipendet blir samfinansiert av Forskringsrådet og EU. Det er treårig og skal hjelpe yngre forskarar med karriereutvikling. Dei første to åra skal ein vere ved ein institusjon i utlandet, og det siste året ved ein norsk institusjon, slik at kunnskapen ein har tileigna seg, kan bli med heim. Agnete Engelsen trur det var ein fordel at ho allereie var del av eit etablert samarbeid mellom kreftforskarar i Bergen og ved Institut Gustave Roussy, gjennom Senter for kreftbiomarkørar (CCBIO), eitt av UiB sine senter for framifrå forskning.

#### Språkleg utfordring

– CCBIO er blitt ein fin paraply for kreftforskning i Bergen, der basalforskarar og kliniskarar samarbeider. Eg har fått mange kontaktar gjennom senteret, og fleire av dei eg skal samarbeide med i dette prosjektet, er knytte til CCBIO gjennom bistillingar. Eg trur det må ha talt positivt at vi har eit samarbeid som vi veit fungerer, der dei ulike miljøa har sine styrkar som ein prøver å føre i hop, seier Agnete Engelsen.

Snart skal dei to små gutane hennar ta til på skulen og få undervisning på fransk. Sjølv er ho i tvil om det blir tid til å passe inn eit språkkurs innimellom alt det andre.

– Eg håpar og trur det blir ei spennande og lærerik erfaring for alle. Det med språket blir nok den største utfordringa for meg. Midt oppi alt det andre gløynde eg nok litt å uroe meg for det, og eg merkar i det daglege at det hadde vore ein fordel å kunna fransk, seier ho.

Mange av kollegaene er flinke i engelsk, men det blir likevel ofte til at delar av dei faglege diskusjonane går føre seg på fransk.

– Det har vore enormt mykje som måtte ordnast reint praktisk, og midt oppi alt det spennande som skjer, er det også mange utfordringar ein ikkje rekk å bu seg på.