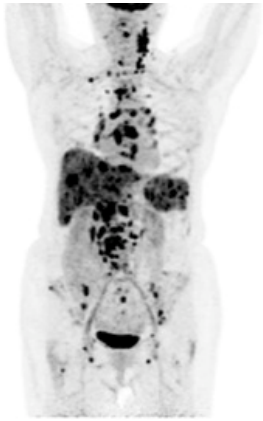
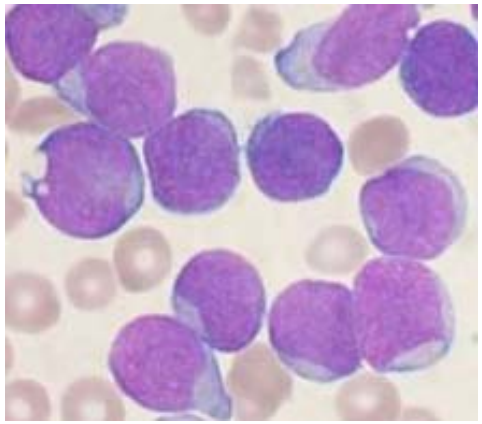
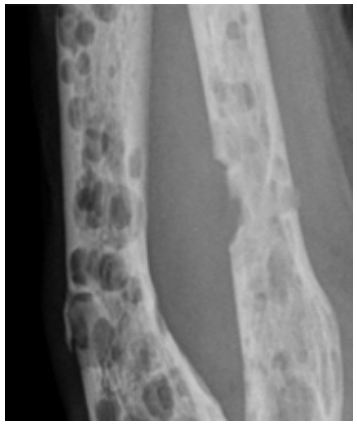




Stiftelsen KG Jebsen
Senter for B-cellekreft

Professor Ludvig Munthe
Senterleder
ludvig@uio.no

UiO : Institute of Clinical Medicine
Faculty of Medicine

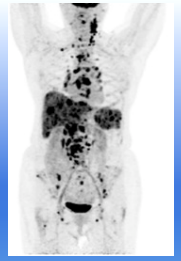
Oslo universitetssykehus

STIFTELSEN KRISTIAN GERHARD JEBSEN

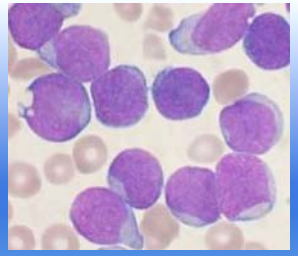
KG Jebsen Centre for B-cell malignancies

KREFTFORENINGEN

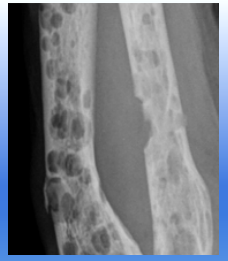
B-cellekreft



Lymfekreft
(Lymfomer)
NHL, HL



Blodkreft
(Leukemier):
B-ALL
CLL



Benmargskreft
(myelomatose)

	Livstidsrisiko (%)	Kreftrelaterte dødsfall (%)
B-ALL	0.1	0.2
CLL	0.6	0.8
NHL	2.1	3.4
HL	0.2	0.2
Myelomatose	0.8	2.1
Sum	**3.8**	**6.7**

https://seer.cancer.gov/statfacts/more.html

KG Jebsen Centre for
B-cell malignancies

Målsetninger

Vi vil utvide den biologiske forståelsen av B-cellekreft og tilrettelegge for at nyvinninger og nye muligheter kommer pasientene til gode. Dette spesielt for pasientgrupper som ikke har behandlingsmuligheter.

Vi tar sikte på å:

- Identifisere nye terapeutiske mål
- Utvikle legemiddelfølsomhetsdiagnostisk
- Implementere nye behandlinger i kliniske studier
- Forbedre behandlingsvalg
- forbedre brukermedvirkning

KG Jebsen Centre for
B-cell malignancies

Jebsensenteret

Startet juni 2018
55 forkningsprosjektmedarbeidere
40 personer i laboratoriene, 15 i klinisk stilling
11 millioner/år øremerkede midler i 4 år (UiO, Jebsen)

Støttet av Jebsenstiftelsen, UiO, OUS, kreftforeningen

Oslo universitetssykehus

STIFTELSEN KRISTIAN GERHARD JEBSEN

KG Jebsen Centre for B-cell malignancies

KREFTFORENINGEN

Leder:

Ludvig A. Munthe
Avd for immunologi
UiO/OUS

Forskningsledere:

Geir Tjønnfjord
Avd for blod-sykdommer
UiO/OUS

Harald Holte
Lymfekreftenheten
OUS

Erlend B. Smeland
Institutt for kreftforskning
UiO/OUS

Hilde Schjerven
Avd for immunologi
UiO/OUS
And **UCSF, USA**

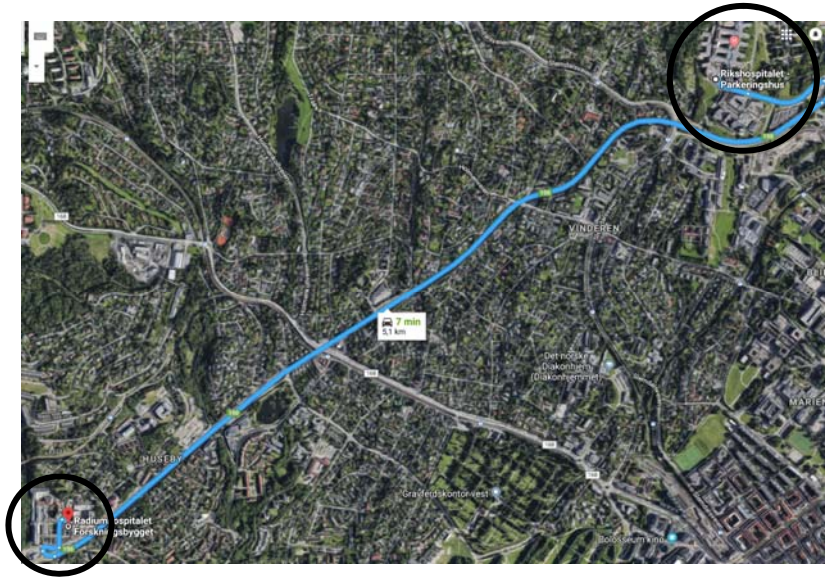
Nestleder:

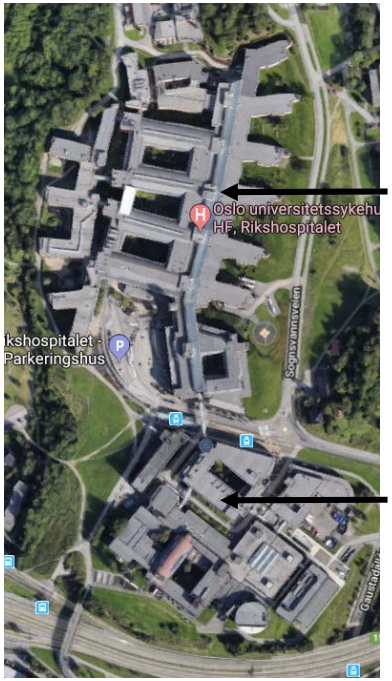
June H. Myklebust
Institutt for kreftforskning
UiO/OUS

Kjetil Taskén
Institutt for kreftforskning
UiO/OUS

KG Jebsen Centre for B-cell malignancies

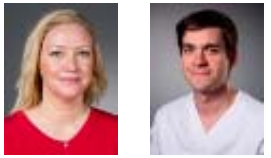
Fire UiO/OUS-avdelinger





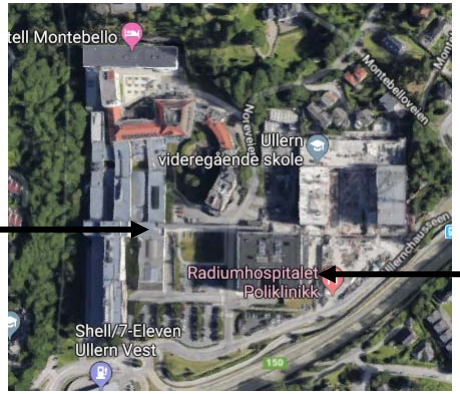
Avd blodsykdommer

Avd for immunologi



Og OUS-Ullevål

Lymfom-enheten



Institutt for kreftforskning

KG Jebsen Centre for B-cell malignancies

KG Jebsensenter: kliniske team

Avd for Onkologi

Avd for blodsykdommer

Harald Holte

NHL
HL

Alexander Fosså

NHL
HL

Geir Tjønnfjord

CLL
ALL
Other haemat. malignancies

Fredrik Schjesvold

MM

KG Jebsen Centre for B-cell malignancies

Oslo universitetssykehus

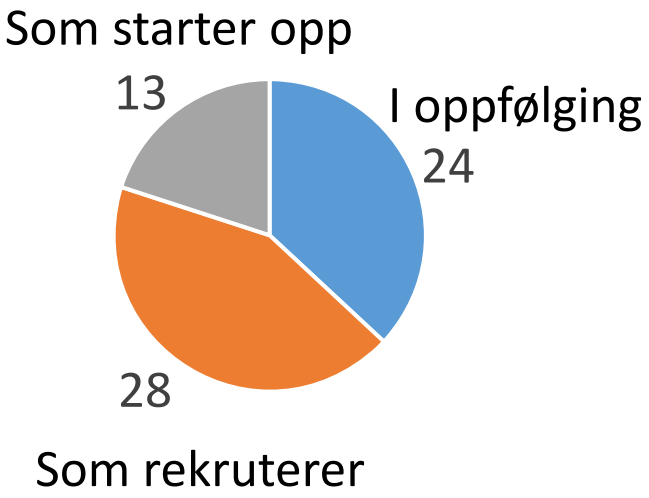
As of Oct 2018: 67 Clinical trials (incl. 13 in startup)

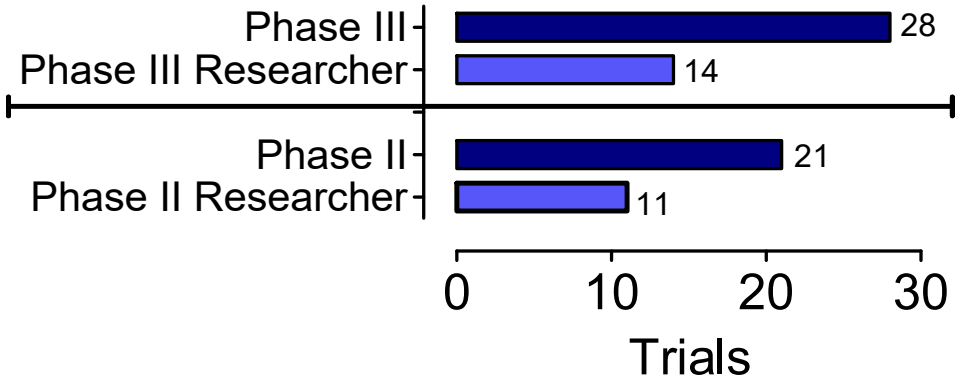
	Indication	Investigator /Resarch nurse at OUS	Type of study	Study name and content
1	Hodgkin sta –IV above years. First			
2	Hodgkin ba ungdom < alle stadier og residiv			
3	Hodgkin sta IIB-IV 1. lin			
4	Hodgkin sta IV, under 6 years. First			
5	Hodgkin sta IV, under 6 years. First			
6	Hodgkin un years. First			
7	Hodgkin, relapsed di			
8	Folllicular relapsed			
10	Indolent B, relapsed			
11	Follicular first line, stage III-IV	Bjørn Østenstad/ Stine	Researcher initiated, Nordic multicentre	SAKK 35/10 – NLG. Randomized phase 2, rituximab +/- lenalidomide. (Patients in follow up)
12	Indolent line			
13	Follicular line, stag			
14	Follicular linje			
15	Mantle c years, fir			
16	Mantle c sec.line			
17	Mantle c line, < 65			
18	Mantle c line, > 65			
19	Mantle c relapse c line in el			
20	Follicular, second or later relapse	Arne Kolstad / Stine Rudå Nygård / Maren Hatteland	Sponsor: Nordic nanovector, International multicenter study	PARADIGME: Phase 2b, ^{177}Lu-HH1 (Betalutin™) Radioimmunotherapy for the treatment of relapsed CD37+ indolent non-Hodgkin lymphoma
21	Follicular, relapsed			
22	Follicular, need of tr			
23	Diffuse la cell lymph elapsed, ABMT eli			
25	Diffuse la cell above years. AB subtype			
26	Diffuse la cell first li risk under years			
27	Diffuse la cell high r line under years			
28	Diffuse la cell high r line <65 y			
29	Relapsed large B- c lymphom ABMT eli			
30	Primary C lymphom line			
31	Primary mediast lympho limited disease			
32	Pasient trombos emboli indikasj antikoa			
33	Diffuse cell, firs HDT eli			
34	Follicul lympho second			
	relapse			
35	Myelom line, yo			
36	Myelom line, yo			
37	Myelom line, Elderly			
38	Myelom At least lines			
39	Myelom relapse transpla			
40	Myelom 1-3 prev			
41	Myeloma first line. Elderly	Fredrik Schjesvold/ Kristin Låstad	Pharma initiated. BMS. **Phase III**	Keynote185: Pembrolizumab-Revlimid-Dex vs Rd
42	Myeloma relapse. At least 2 prev.lines	Fredrik Schjesvold/ Kristin Låstad	Pharma initiated. BMS. **Phase III**	Keynote183: Pembrolizumab-Pomalidomide-Dex vs Pd
43	High-Risk smoulderi myeloma	Fredrik	Pharma initiated	AQUILA: Daratumumab vs observation
44	Myeloma At least 3 lines			
45	Myeloma At least 2 prev.lines			
46	Myeloma with recid PET-posit after trans			
47	Plasma c leukemia. line.			
48	Myeloma			
49	Myeloma At least 2 lines Patients v t(11;14)			
50	Myeloma			
51	Myeloma At least 2 lines			
52	Myeloma 1-4 prev l			
53	Myeloma At least 2 prev.lines			
54	Myeloma line. Youn			
55	High-risk smoulderi myeloma			
56	Oral mucositis prevention in transplant	Fredrik Schjesvold/TBA	Company initiated. Braincool. **Phase III**	Cooling device vs ice
57	Myeloma first line. Young	Fredrik Schjesvold/Esth	Researcher initiated. NMSG. **Phase II**	Ixazomib-Revlimid-Dexamethason + transplant + maintenance

Study protocols KG Jebsen Centre for B cell Malignancies as of October 2017

		er Morilla		
58	Myeloma first line. Young	Fredrik Schjesvold/TBA	Researcher initiated. Chicago. **Phase III**	Carfilzomib-Revlimid-Dex vs Velcade-Rd
59	Myeloma first line. Elderly with t(11;14)	Fredrik Schjesvold/TBA	Pharma initiated. Abbvie. **Phase III**	M17-072: Venetoclax-Velcade-Revlimid-Dex vs VRd
60	Myeloma second line. Young	Fredrik Schjesvold/Julia Rosenlund	Pharma initiated. EDO-Mundipharma. **Phase II**	TITANIUM1: Tinostamustine as conditioning before second transplant
61	Myeloma relapse	Fredrik Schjesvold/TBA	Researcher initiated. NMSG. **Phase II**	Carfilzomib-Elotuzumab-Dexamethason
62	ALL hos barn og unge voksne	Ann Kristin Kvam/ Ann Elin Moen	Akademisk studie i Europa	AllTogether
63	Ph+ ALL	Ann Kristin Kvam/Ann Elin Moen	Akademisk studie i Europa	EWALL
64	ALL hos eldre	Ann Kristin Kvam	Akademisk studie	Norsk observasjonsstudie
65	KLL, residiv eller refraktær sykdom	Hoa Tran	Akademisk studie HOVON/NCLLSG	HOVON 141 CLL/VISION Trial
66	Kronisk kuldeagglutinin sykdom	Geir E. Tjønnfjord	Pharma initiated, True North Therapeutics	Cadenza study; komplement hemming ved CAD
67	Kronisk kuldeagglutinin sykdom	Geir E. Tjønnfjord	Pharma initiated, True North Therapeutics	Cardinal study; komplement hemming ved CAD og transfusjonsbehov

67 Studier i senteret





Størst i norden. Eller bare størst.

KG Jebsen Centre for B-cell malignancies

KREFTFORENINGEN

Oslo universitetssykehus

Laboratoriene og prøve biobank

Pasienter bes om å levere prøve til forskning ved diagnose

Ved behandlingsoppstart eller tilbakefall

Ved nye kliniske studier: Oppstart eller tilbakefall

Som del av legemiddelfølsomhetstesting og etableringsarbeidet for persontilpasset medisin

Som del av forskningsarbeidet for å forstå årsaks-sammenhenger, inndele pasienter i alvorlighetsgrad, for å kartlegge kreftcelleegenskaper som er viktig for respons

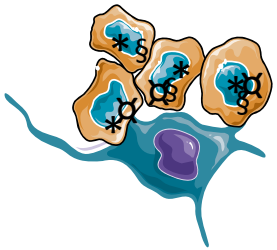
KG Jebsen Centre for B-cell malignancies

KREFTFORENINGEN

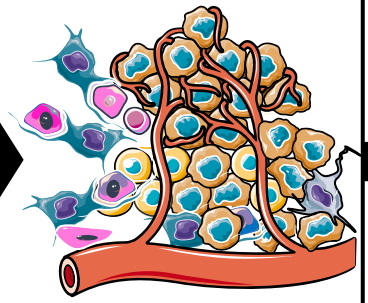
Oslo universitetssykehus

Laboratorieforskningen i et nøtteskal

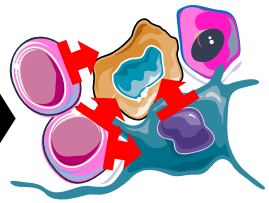
Kreftceller: Hvilke mutasjoner er vesentlige, hva betyr disse for kreftcellene?



Kreftcelleveksten opprettholdes av vevet rundt kreftcellene - mikromiljøet

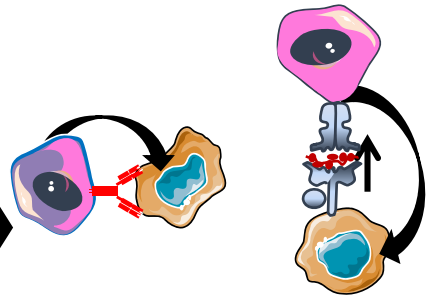


Hvilke signaler er helt avgjørende for kreftcelle-veksten



Kan legemidler blokkere disse signalene og stanse veksten?

Kan vi utvikle nye behandlingsmuligheter, celleterapi og biologiske legemidler?

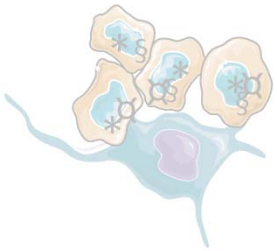


KG Jebsen Centre for B-cell malignancies

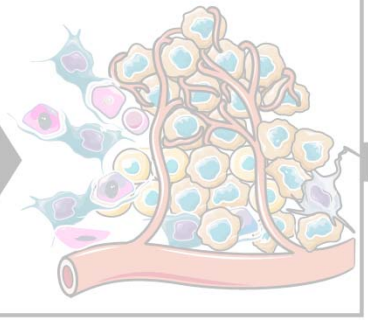
KREFTFORENINGEN

Oslo universitetssykehus

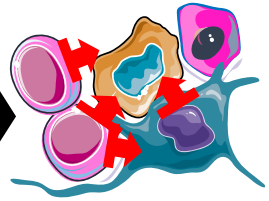
Kreftceller: Hvilke mutasjoner er vesentlige, hva betyr disse for kreftcellene?



Kreftcelleveksten opprettholdes av vevet rundt kreftcellene - mikromiljøet

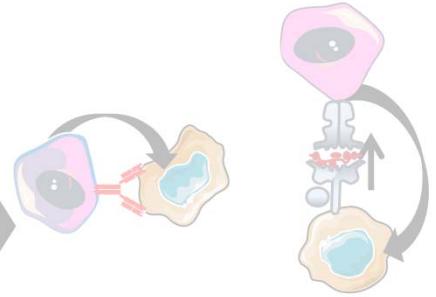


Hvilke signaler er helt avgjørende for kreftcelle-veksten



Kan legemidler blokkere disse signalene og stanse veksten?

Kan vi utvikle nye behandlingsmuligheter, celleterapi og biologiske legemidler?



+ Hva får kreftcellene til å vokse?

- Hva hemmer kreftcellevekst og dreper kreftcellene?

KG Jebsen Centre for B-cell malignancies

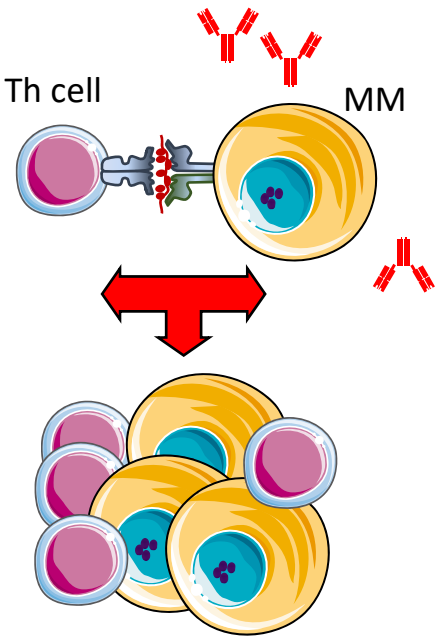
KREFTFORENINGEN

Oslo universitetssykehus

Oslogjennombruddet bringer myelomatoseforskningen videre ved å :

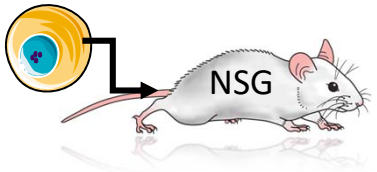
- Definere hvilke celler i benmargen som understøtter myelomcelleveksten
- Etablere metoder for dyrkning og overføring for vekst av myelomceller i mus

Benmargen inneholder T-hjelpeceller som stimulerer myelomcellevekst

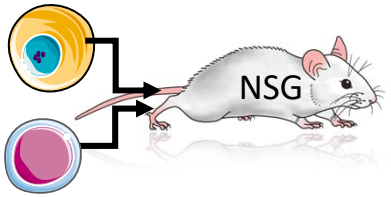


Dyrkning av celler

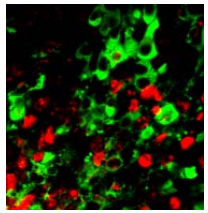
Myelomcellevekst kan bare skje i mus dersom det også overføres T-hjelpeceller



Ingen myelomatose



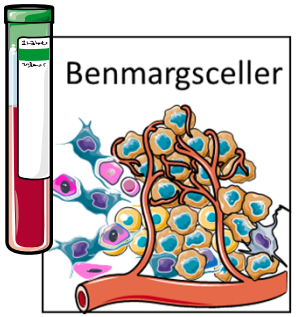
Th→MM



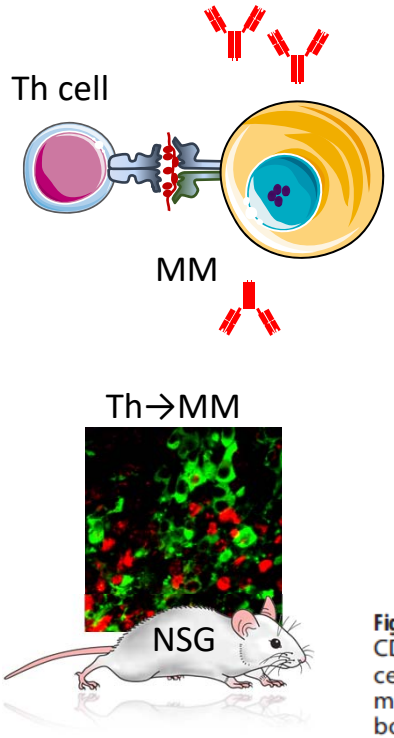
Myelomatose
(grønne myelomceller,
Røde T-hjelpeceller)

Myelomcellevekst i benmarg

Dong et al., 2017 *Leukemia*



Pasienter har T-helpeceller som stimulerer myelomcellevekst. Myelomcellevekst aktiveres av T-hjelpeceller *in vitro* og etter overføring til immundefekte mus. Dong et al., 2017 *Leukemia*.



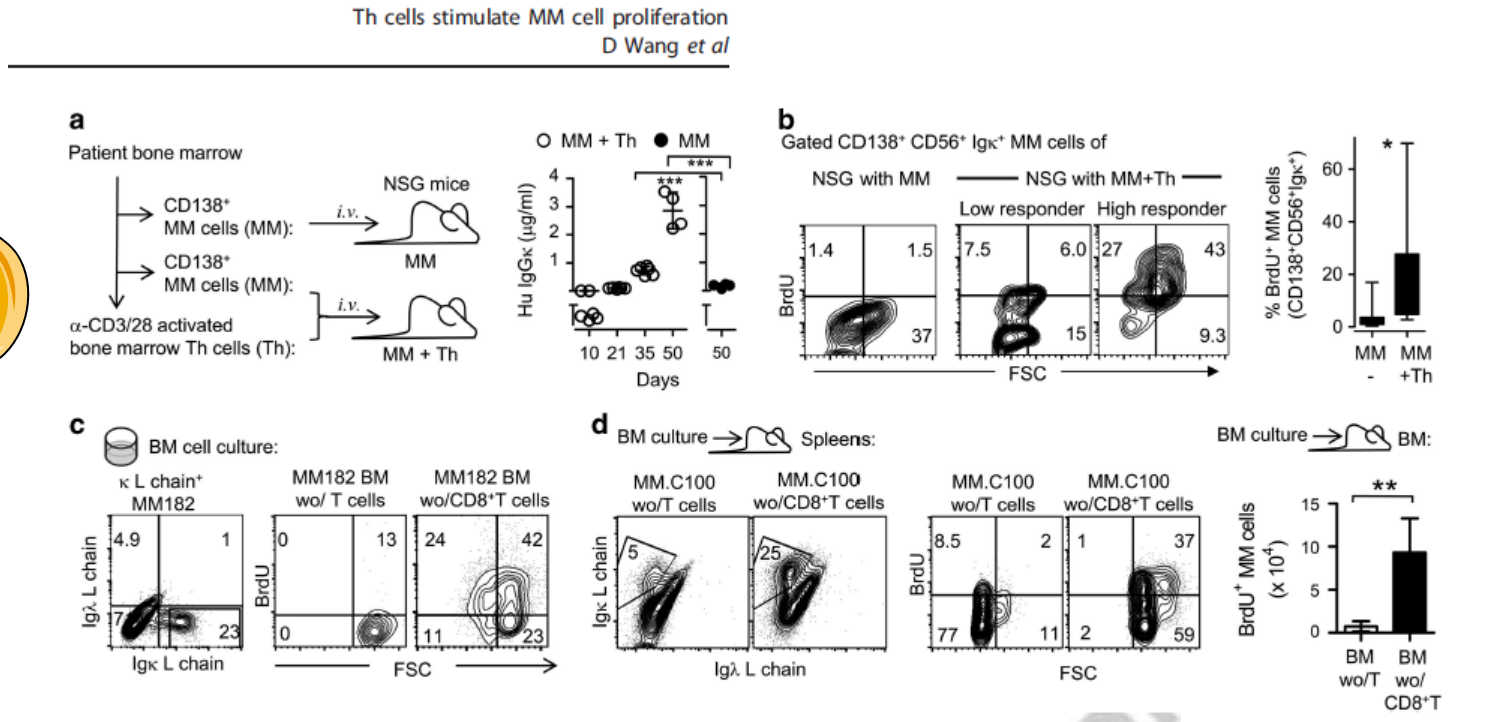
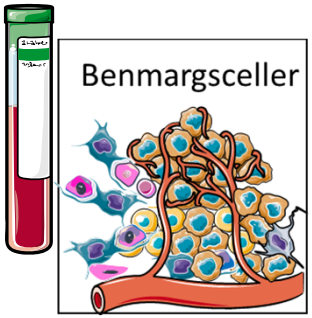
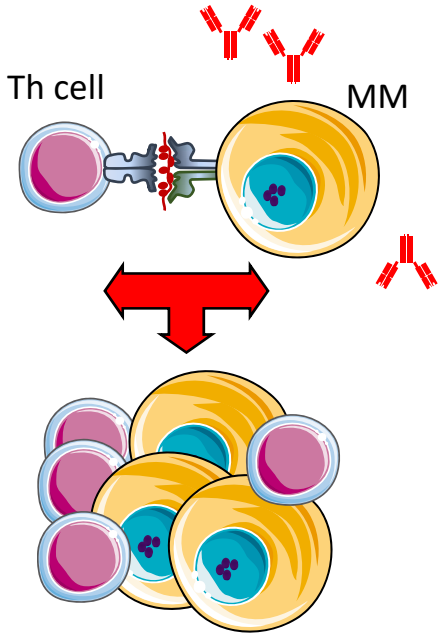


Figure 6. Autologous Th cells support MM cell proliferation *in vivo*. Analysis of autologous BM Th cell support of MM cells in NSG mice. (**a**, **b**) CD4+ Th cells and CD138+ MM cells were purified; Th cells were activated and co-injected i.v. with MM cells into conditioned NSG mice. MM cells alone were injected i.v. in control NSG mice. Details are described in the Supplementary Information. (**a**) Serum samples were drawn to measure M-component; results from four patients expressing IgGκ are shown: mice injected with MM cells alone (MM), mice injected with both MM cells and autologous Th cells (MM+Th) ($N=4$). Mice were killed on day 50. Mean and s.d. is shown, two tailed Mann–Whitney $P<0.02$. (**b**) *In vivo* proliferation of MM cells in the absence or presence of injected Th cells in the BM of recipient mice. Left panels:



Neste: 1) Finne detaljer på hvordan myelomcellene får hjelp. Hva er de helt avhengig av?

Benmargen inneholder T-hjelpeceller som stimulerer myelomcellevekst



Dyrkning av celler

+

Hvilke celler er viktig for veksten
Mekanismene. Cellene. Faktorene.

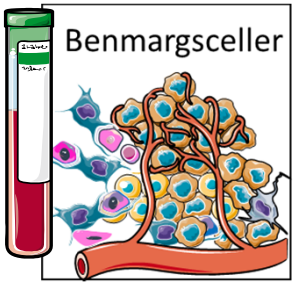
-

Etablering av drømmeforhold for kreftcellevekst: Uttesting av legemidler på myelomceller

Persontilpasset medisin

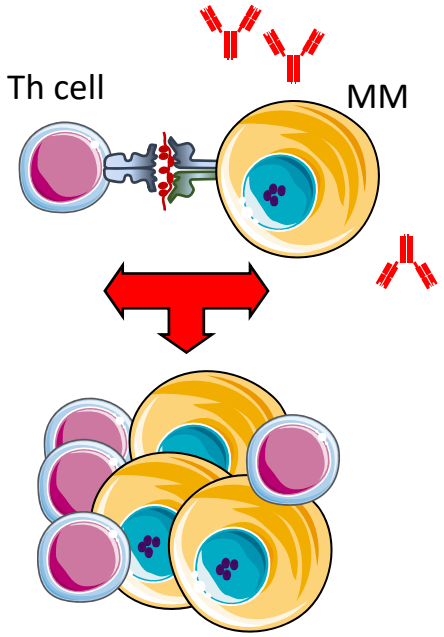
-

Immunterapi?
Er det noen celler i benmargen som kan drepe myelomcellene



Neste 2) Finne hemmere - legemiddeluttesting

Benmargen inneholder
T-hjelpeceller som stimulerer myelomcellevekst



Dyrkning av celler

\+

Hvilke celler er viktig for veksten
Mekanismene. Cellene. Faktorene.

\-

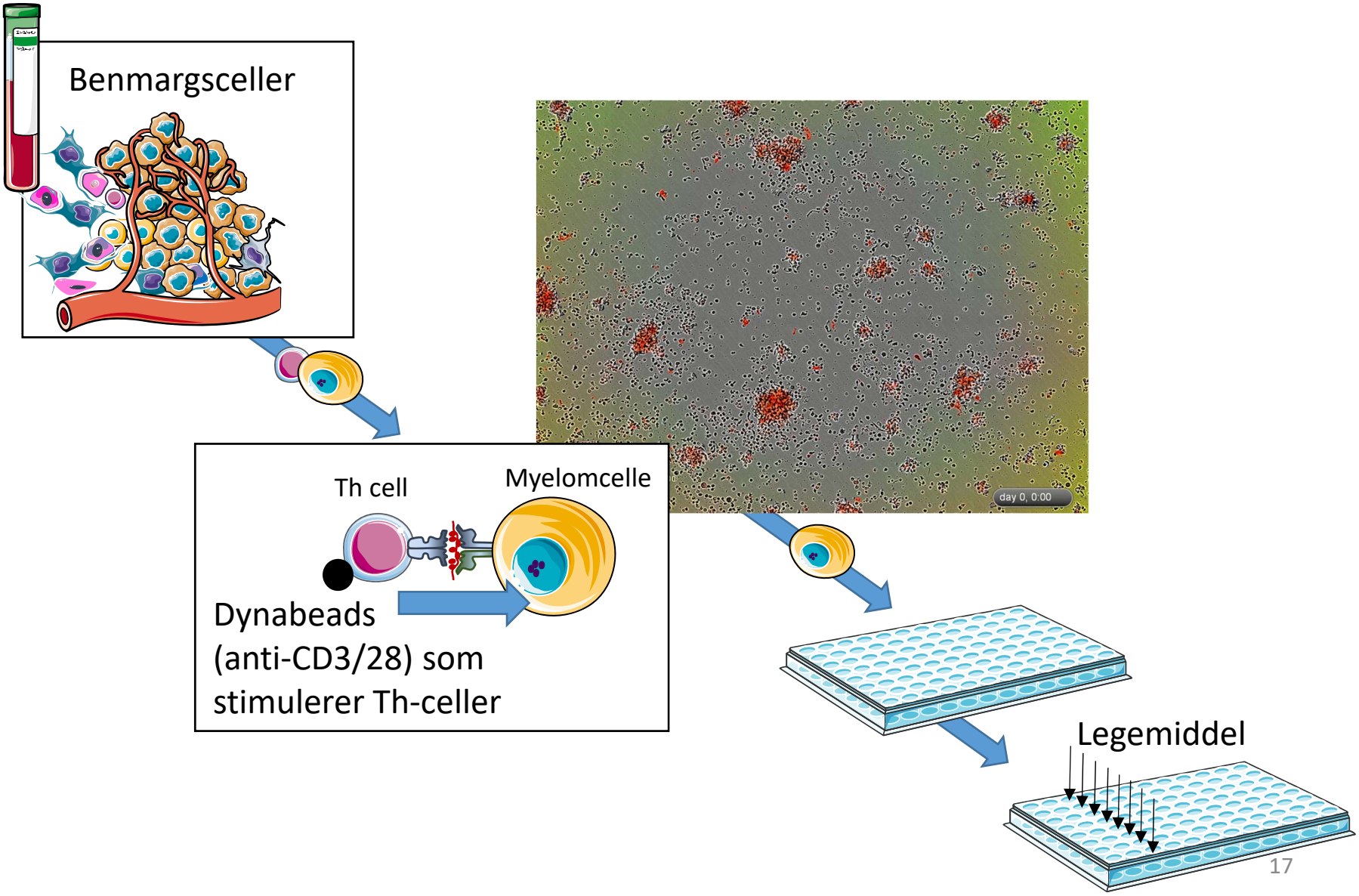
Etablering av drømmeforhold for kreftcellevekst: Uttesting av legemidler på myelomceller

Persontilpasset medisin

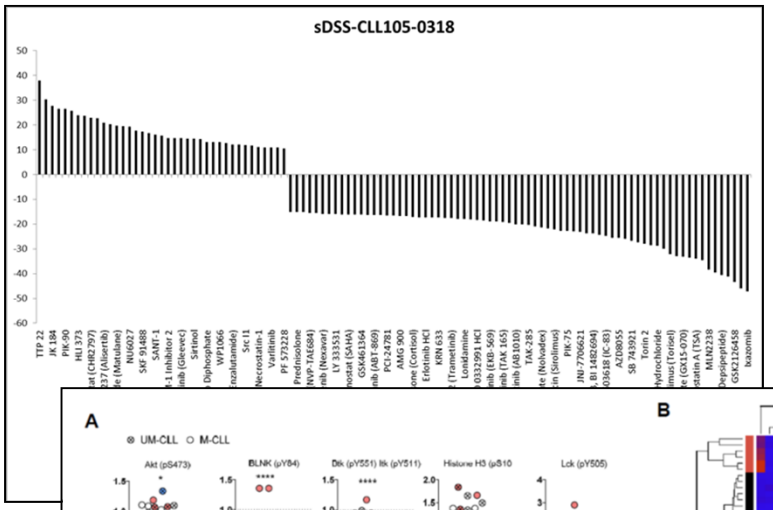
\-

Immunterapi?
Er det noen celler i benmargen som kan drepe myelomcellene

Legemiddeltesting: Hva hemmer veksten best?

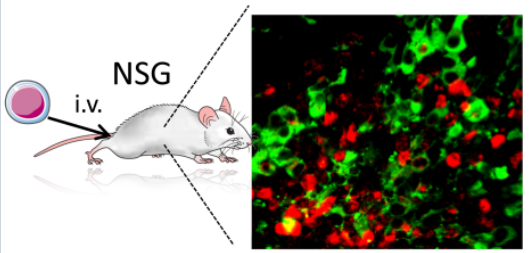


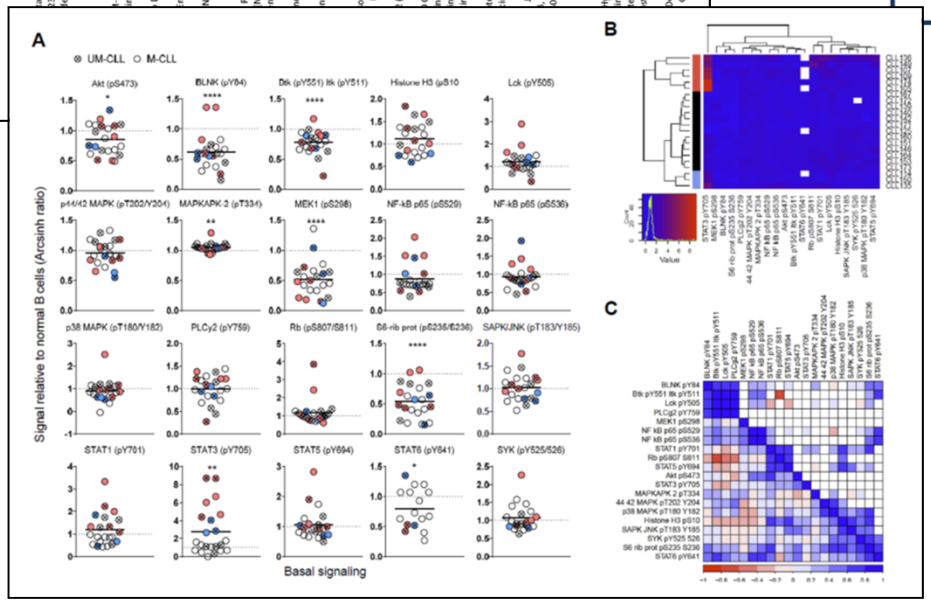
Fremover mot persontilpasset medisin



Preclinical testing

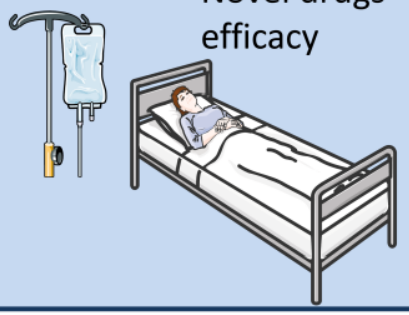
Xenografting and mouse models





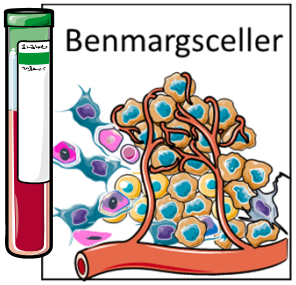
Clinical Trials

Novel drugs efficacy



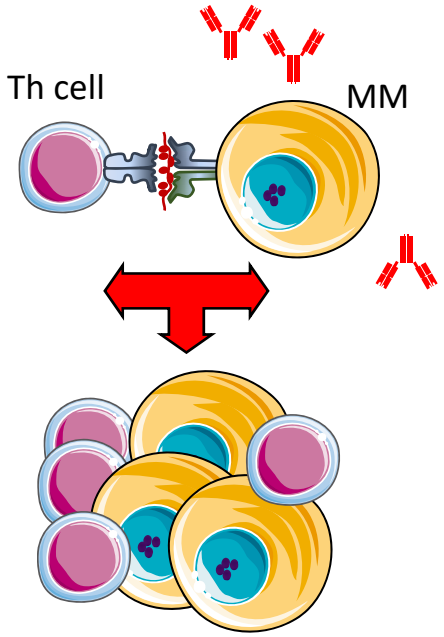
KG Jebsen Centre for B-cell malignancies

Oslo universitetssykehus



Neste: 3) Hvordan kan vi tilrettelegge for immunterapi: Legemiddelutvikling

Benmargen inneholder
T-hjelpeceller som stimulerer myelomcellevekst



Dyrkning av celler

+

Hvilke celler er viktig for veksten
Mekanismene. Cellene. Faktorene.

-

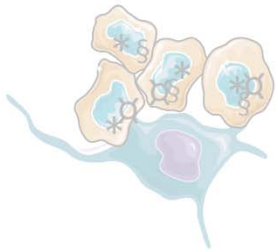
Etablering av drømmeforhold for kreftcellevekst: Uttesting av legemidler på myelomceller

Persontilpasset medisin

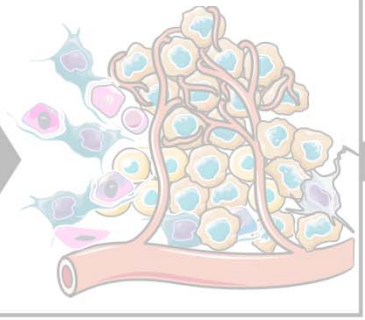
-

Immunterapi?
Er det noen celler i benmargen som kan drepe myelomcellene?

Kreftceller: Hvilke mutasjoner er vesentlige, hva betyr disse for kreftcellene?



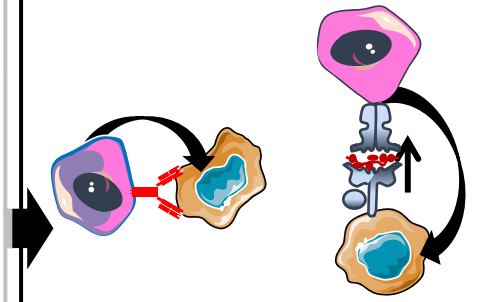
Kreftcelleveksten opprettholdes av vevet rundt kreftcellene - mikromiljøet



Hvilke signaler er helt avgjørende for kreftcelle-veksten

Kan legemidler blokkere disse signalene og stanse veksten?

Kan vi utvikle nye behandlingsmuligheter, celleterapi og biologiske legemidler?



+ Hva får kreftcellene til å vokse?

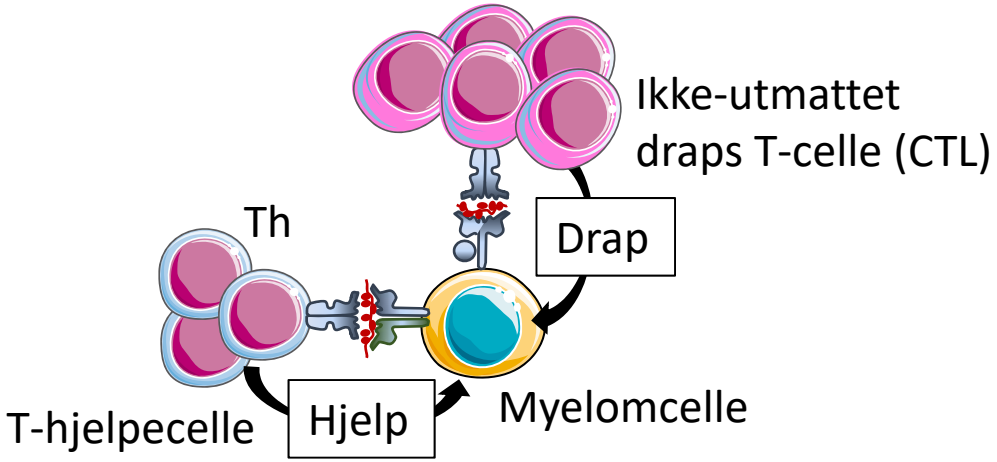
- Hva hemmer kreftcellevekst og dreper kreftcellene?

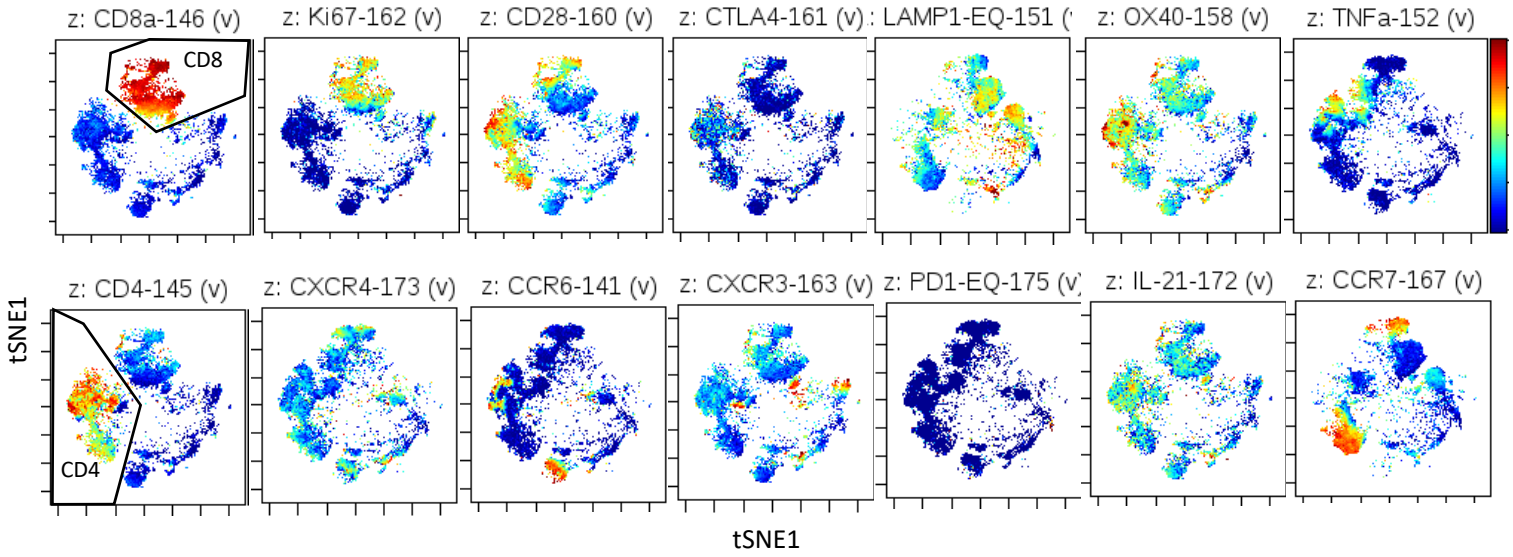
KG Jebsen Centre for B-cell malignancies

KREFTFORENINGEN

Oslo universitetssykehus

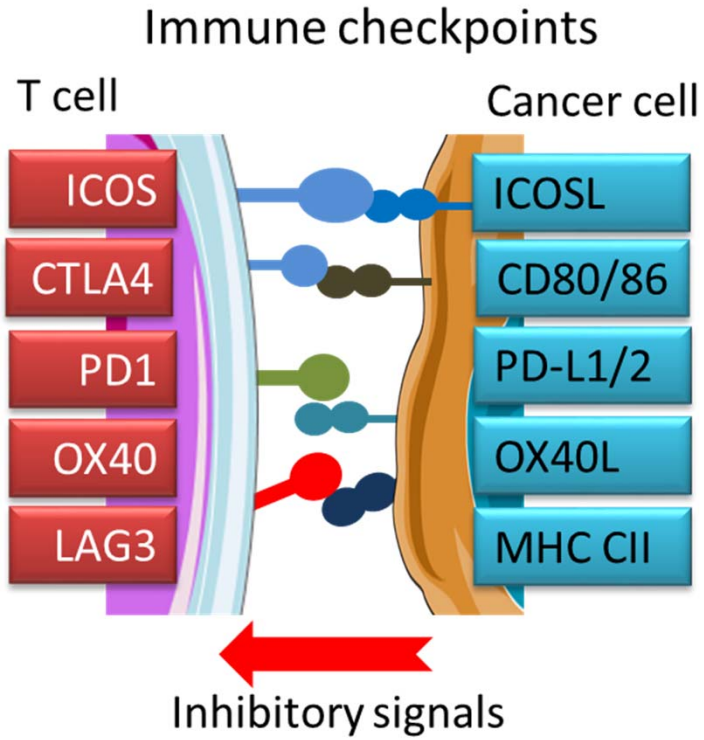
Langtidsdyrkning av benmargsceller viser at det finnes et lite antall T-celler som kan drepe myelomcellene. Ergo: La disse slippe til!



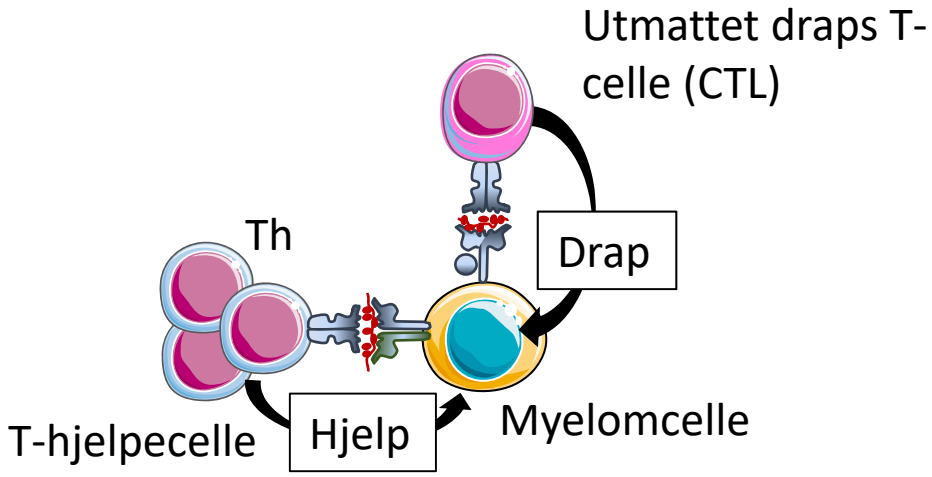


Immunterapi har sålangt ikke fungert ved myelomatose. Draps T-cellene er antagelig utmattede.

Feil balanse mellom hjelp og drap

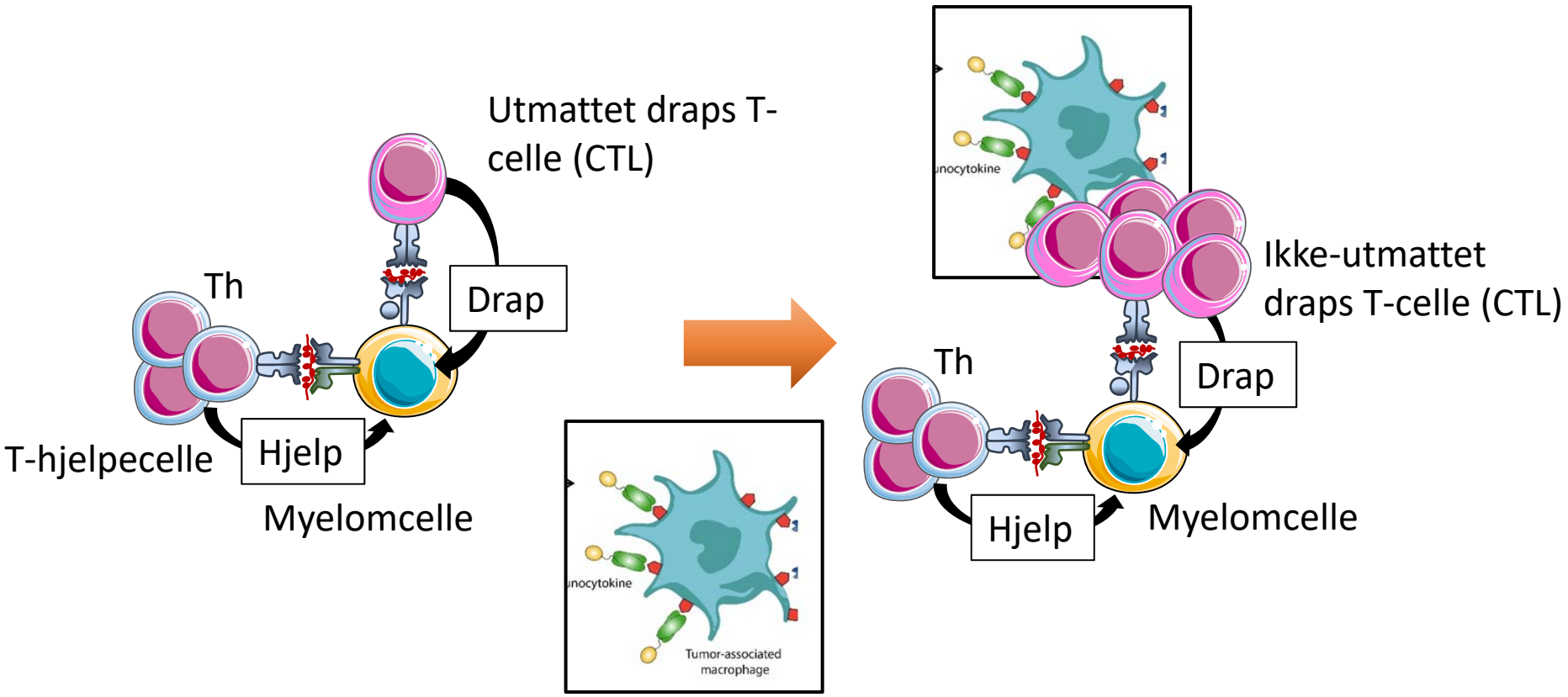


Draps T-cellene er utmattede



Kan vi rette på dette?

Ved å levere immunstimulerende faktor til celler (makrofager) i mikromiljøet oppheves utmattelsen og draps T-cellene dreper myelomcellene



KG Jebsen Centre for B-cell malignancies

KREFTFORENINGEN

Oslo universitetssykehus

Sammendrag

- Senterdannelsen har latt oss samle krefter for bredt å forske på B-cellekreft til beste for pasientene.
- De nye midlene tillater ansettelser av tre kliniske stipendiater studiesykepleiere og 5 laboratoriepostdoc'er.
- Vi har gjort en rekke gjennombrudd og har startet en serie med nye studier.
- Fredrik Schjesvold fra Oslo myelomsenter vil redegjøre mer etter pausen.
- Vi håper på fortsatt fremskritt for pasientgruppen

KG Jebsen Centre for B-cell malignancies

KREFTFORENINGEN

Oslo universitetssykehus