

Peter Andersen

Discovery of ALS-causing superoxide dismutase prion strains with development of rational therapy and diagnostics for clinical use: 22 years of ALS research at NUS and UmU

Om orsakerna till Amyotrofisk lateral skleros (ALS):

Translationell klinisk-genetisk-prion forskning om ALS med eller utan demens:

Hämning av SOD1 som ny effektiv behandling av ALS

Sedan 1992 har jag arbetat som ALS neurolog läkare och bedrivit forskning om sjukdomen. Samma år tog jag initiativ till etablering av en special ALS mottagning på NUS. Jag träffar patienter från hela Sverige och har varit med om att testa det enda läkemedel som hittills visats ha viss bromsande effekt mot ALS. Som ordförande i den Europeiska neurologförening EFNS' ALS arbetsgrupp har jag lett framtagandet av vetenskapliga riktlinjer för optimalt omhändertagande av patienter med ALS.

I min forskning försöker jag ta reda på varför vissa personer insjuknar i ALS och om sjukdomen går att förebygga. Vid amyotrofisk lateralskleros (ALS) dör de nervceller (motorneuron) som styr skelettmuskulaturen, vilket leder till förlamning och till sist död i andningssvikt. Utveckling av förebyggande eller effektiv bromsande terapi har hämmats av att sjukdomsmekanismerna är dåligt kända. Det finns många olika varianter av ALS, flera med anknytning till pannlobsdemens (FTD). Enda kända orsaken till ALS är ärftlighet och 32 olika sjukdomsgener har identifierats (flera av oss). Ett av de vanligaste sjukdomsgenen som hittats hos 6% av patienterna är mutationer i genen för proteinet superoxid-dismutas-1 (SOD1). Vid obduktion av patienter med mutationer i SOD1-genen har vi hittat aggregat (klumpar) av felveckat SOD1 protein i nervcellerna. Vi har även visat att både ALS (och många FTD) patienter utan mutation i SOD1-genen har liknande aggregat av felveckat SOD1 protein i deras nervceller. Dessa fynd har vi gjort på patienter med mutationer i andra ALS/FTD sjukdomsgener (C9ORF72, FUS, VAPB, Alsin) men även hos patienter utan mutationer i någon känd gen, vilket tyder på att SOD1 proteinet generellt är involverat i sjukdoms-mekanismen vid ALS och ibland FTD. Nyligen har vi injicerat felveckat SOD1 protein i nedre delen av ryggmärgen på möss. Dessa möss utvecklar en snabb ALS sjukdom som sprider sig till hela ryggmärgen och hjärnan, där samma typ av felveckat SOD1 som injicerades kan påvisas. Vi har även renat klumpar av felveckat SOD1-protein från hjärnan av två avlidna ALS patienter (en med en SOD1 sjukdomsanlag, en med FUS ALS-sjukdomsanlag) och injicerat felveckat humant SOD1 protein i i nedre delen av ryggmärgen på möss: även dessa möss utvecklar en generaliserad ALS sjukdom. Vi har därmed visat att ALS, liksom sannolikt Alzheimers och Parkinsons sjukdom, är en proteinfelvecknings-sjukdom. Den gemensamma nämnaren är hopklumpning av felveckade proteinmolekyler.

En viktig fördel med ALS jämfört med de andra stora hjärnsjukdomarna är att den är lättare att studera. ALS har ofta snabb och tydlig progression vilket medför att det är lättare att observera om en medicinsk behandling har effekt mot sjukdomen, vilket kan vara svårt t ex vid FTD och Alzheimers sjukdom. Vår utveckling av specifika antikroppar mot felveckat SOD1 och tillgången till transgena musmodeller som är bärare av sjukdomsanlag från patienter samt ett lätt analyserbart protein (SOD1) gör ALS till en utmärkt modell för mer generella studier av hjärnans svåra sjukdomar. Vi har även omfattande kunskap om genetiken vid ALS.

Vårt forskningsprogram innefattar studier på ALS-patienter där vi letar efter nya mutationer och deltar i kliniska läkemedelsprövningar riktade mot blockering av SOD1-genen. Vi håller även på att utveckla antikroppar mot felveckat SOD1 som kan injiceras i patientens blod med syftet att förhindra fortsatt hopklumpning av SOD1 och bromsa sjukdomen. I våra transgena musmodeller har vi sett att olika typer av hopklumpningar av SOD1 är kopplade till olika typer av ALS. I vävnadsprov från patienter med olika SOD1-mutationer hittar vi klumpar av olika typ vilket gör att behandling för att vara effektiv måste individanpassas efter patientens genetik. Vår detaljerade kunskap om de ytor i SOD1 molekylen som deltar i hopklumpningen möjliggör sökandet efter små molekyler som kan hämma sjukdomsprocessen och som möjligen kan användas för vaccinering med mål att förhindra uppkomst av sjukdomen. Vi medverkar i flera kliniska behandlingsförsök med syfte att blockera SOD1. Nyligen har NUS blivit utvalt till enda center i Norra Europa för att under 2016-2017 utpröva på patienter det förste anti-SOD1 läkemedel som realistisk kan bromsa sjukdomen.

Marene Landström

Novel cancer drugs and biomarkers for aggressive prostate cancer

Prostate cancer is one of the leading causes of cancer-related deaths in men in a global perspective, with nearly 10,000 new cases/year diagnosed in Sweden. Today we can not cure aggressive prostate cancer and we lack biomarkers to predict development of aggressive prostate cancer, at an early stage of the disease. Thus, there is an urgent need to identify new and better predictive biomarkers.

High levels of transforming growth factor-beta (TGFbeta) is known to be prognostically unfavorable in prostate cancer patients. TGFbeta is a multifunctional cytokine which control crucial cellular responses in cancer cells; regulating epithelial to mesenchymal transition, invasion and metastasis. TGFbeta signals through either the canonical Smad or the non-Smad signaling cascade. We have discovered a previously unknown TGFbeta oncogenic signaling pathway which confers invasive behaviour of prostate cancer cells. Based on this knowledge, we aim to develop novel biomarkers and anticancer drugs. We will also continue to search for novel druggable targets and signatures on the protein level, which will aid to design improved strategies for treatment and prediction of the prognosis for each patient.

Thomas Sandström

Biobränslen och hälsopåverkan vid hjärtkärl- och lungsjukdom

Bakgrund

Luftföroreningar ger omfattande hälsoeffekter på lungor och hjärtkärlsystem och leder till över 6 miljoner dödsfall i världen per år, varav över 5000 i Sverige. Den ökade sjukligheten belastar sjukvården och kostnaderna för det Svenska samhället beräknas över 40 miljarder kr per år. Detta är starka motiv för en ökad klinisk translationell forskning och intervention för att på sikt förbättra folkhälsan och underlätta situationen för sjukvården.

Målsättning

Den övergripande målsättningen är att studera hur luftföroreningar från såväl fossila bränslen som koldioxidneutrala biobränslen (biodiesel och biomassa/ved) påverkar människokroppen och via vilka sjukdomsmekanismer dessa negativa hälsoeffekter förmedlas. Påverkan på personer med lung- och hjärtkärlsjukdomar studeras, och olika insatser för att minska skadlig påverkan på hälsan analyseras.

Arbetsplan

Väl validerade och utvärderade kammarsystem för exponering med motoravgaser från diesel, biodiesel och vedrök används för att studera effekter på lungor, hjärta-kärl och nervsystem. Provtagning görs med bronkoskopi för att studera lungeeffekter samt med analyser i blod och blodkärl, med metoder som ger detaljerad information om cellpåverkan och cellfunktion. De nya alternativa biodieselbränslena utvärderas med cellförsök, följt av exponeringsstudier på människor.

Betydelse

Det är viktigt att öka kunskaperna om hur luftföroreningar påverkar våra stora folksjukdomar i hjärta, kärl och lungor, något som belastar sjukvården hårt och till stora kostnader. Vi har visat att dagens lung- och hjärtkärl-läkemedel inte skyddar mot effekterna av luftföroreningar varför det är speciellt viktigt att förstå mer om bakomliggande mekanismer till dessa effekter. Genom detaljerad kunskap om hur olika emissionskällor från trafik och ved/pelletseldning ger partiklar med speciella storleks- och kemiska egenskaper ökar också möjligheterna att intervensera, och fatta bättre beslut för dagens och morgondagens motorutveckling, biobränslen, partikelfilter och uppvärmning med ved, pellets och annan biomassa.

Anders Sjöstedt

Mechanisms of vaccine-mediated protection against Francisella tularensis

Det övergripande målet med projektet är att utveckla ett effektivt tularemivaccin och vi avser nu att identifiera de mekanismer som ligger bakom det mycket effektiva skyddet som vi ser efter vaccination med den vaccinkandidat som vi har identifierat. Ett stort antal mutanter, cirka 60 stycken, av en höggradigt virulent *F. tularensis* stam har skapats under de senaste åren vars skyddande förmåga har analyserats i en musmodell och en av kandidaterna har visats ge skydd mot både intradermal och aerosol infektion. Detta var ett av de kriterier för ett framgångsrikt vaccin som vi postulerade sedan när arbetet sattes igång. Stöd för detta arbete under den initiala perioden erhöles bl.a. genom anslag från National Institute of Health, USA samt Västerbottens läns landsting. Vi har uppfyllt flera av de ursprungliga delmålen och det fortsatta arbetet syftar nu till att identifiera varför denna kandidat ger ett sådant effektivt skydd i en in vitro musmodell och human modell. Vidare kommer våra samarbetspartners i USA och Kanada att testa vaccinet i en makak- och en råttmodell.

Eftersom tularemi är en relativt sett ovanlig sjukdom, även om det rapporterats nästan 1000 fall i Sverige under 2015, så finns inte förutsättningar att studera effektiviteten av ett nytt vaccin genom att studera en grupp frivilliga som får vaccinet. Detta är inte en unik situation för ovanliga infektionssjukdomar och därigenom har den ansvariga myndigheterna i USA, Food and Drug Administration (FDA), och i EU (EMA) utvecklat ett regelverk för vacciner mot dessa sjukdomar som benämns FDA Animal Rule. Det innebär att ett vaccin för att kunna genomgå fas 1 försök i människa måste ha visats ge en god skyddseffekt i två djurmodeller samt att skyddande korrelet ska ha identifierats i djurmodellerna som är överförbara till människa. Följdaktligen kommer vi att vårt arbete i den humana modellen, en råttmodell, en makak-modell och en musmodell att syfta till att identifiera sådana mekanismer som ligger till grund för det effektiva skyddet.

Mot denna bakgrund så är målen för det övergripande projektet följande:

- Att identifiera markörer för skyddet mot tularemi som är gemensamma mellan människa och möss genom att undersöka prover från vaccinerade individer.
- Att identifiera vad som särskiljer immunsvaret mot det existerande vaccinet, LVS, i jämförelse med vår nya vaccinkandidat som vi har visat ger ett mycket bättre skydd.
- Att identifiera mekanismer som särskiljer det immunsvaret som finns under de tre första månaderna efter vaccination med det som ses efter minst ett år då tidigare data talar för att skyddseffekten av LVS vaccinet minskar betydligt under denna period.

Tularemi är en unik infektion i det avseendet att den i många områden är ovanlig och skyddet är beroende av sk cellmedierad immunitet. Genom att sannolikheten för att exponeras för sjukdomen ett flertal gånger är extremt låg så ger den unika förutsättningar för att studera mekanismerna bakom det extremt långvariga skyddet mot infektionen och ge unika kunskaper av relevans för andra sjukdomar där det cellmedierade skyddet är betydelsefullt. Då sjukdomen i vissa områden i Sverige orsakar många sjukdomsfall, så skulle ett vaccin vara viktigt för folkhälsan i dessa områden. Även för personal i mikrobiologiska laboratorier är vaccination viktigt för att förhindra laboratorieöverförda infektioner.

Malin Sund

Early detection of pancreatic cancer

Ett blodbaserat test för tidig upptäckt av bukspottkörtelcancer

Bukspottkörtelcancer är en sjukdom med mycket dålig prognos. Trots stora framsteg inom cancerbehandling för flera olika cancerformer, så har inte överlevnaden på 3-5% för cancer i bukspottkörteln förbättrats under de senaste decennierna. Därmed är incidensen i princip lika med mortaliteten. Bukspottkörtelcancer håller snabbt

på att bli en av de vanligaste orsakerna till cancerrelaterad död i världen. Ett sätt att förbättra prognosen för bukspottkörtelcancer är att finna en metod för tidig upptäckt eller detektion. Detta då den enda botande behandlingen är tidig radikal kirurgi, där målet är att avlägsna all synlig tumörvävnad med god marginal. Tyvärr är en tidig cancer i bukspottskörteln oftast relativt symptomfri, vilket leder till att endast en liten andel (ca. 30%) av patienterna kan erbjudas botande kirurgi vid diagnos. Av de som opereras har dessutom en stor del en mikroskopiskt spridd sjukdom, vilket leder till tidiga återfall efter kirurgi i 70% av fallen. Den omständighet som försvårar tidig upptäckt av bukspottkörtelcancer är att inga bra tumörmarkörer finns för denna cancerform. Dessutom kan det med dagens diagnostiska metoder ibland vara svårt att veta om en cancer är mera spridd än den förefaller vara. Avsaknaden av tumörmarkörer leder även till problem att fånga upp ett eventuellt återfall i sjukdom efter att behandlingen avslutats. Därför finns det ett stort behov av att hitta pålitliga och lätt tillgängliga markörer för cancer i bukspottskörteln. Vid cancer i bukspottkörteln ökar och förvandlas den stödjevävnad som finns omkring cancer cellerna. Denna stödjevävnad samt de icke elakartade cellerna i en tumör kallas för stroma. I stromat har vi hittat ämnen som potentiellt kan användas som nya tumörmarkörer. I projektet används tumör- och blodprov från patienter som insjuknat i bukspottkörtelcancer för att studera dessa ämnen och utvärdera deras värde som tumörmarkörer. Dessutom används ett unikt patientmaterial där blodprover som samlats vid olika tidpunkter innan patienterna insjuknat, för att utvärdera om man genom att studera stromala substanser kan hitta patienterna innan de får symptom och därmed möjliggöra en tidigare diagnos. Vi har nu genom en kombination av fyra olika substanser kunnat upptäcka bukspottkörtelcancer 6,5 år innan klinisk diagnos i dessa material. Detta ska vi nu studera vidare och utveckla mot ett blodbaserat test för bukspottkörtelcancer. Vi kommer dessutom att studera markören i individer med en hög risk för att insjukna i bukspottkörtelcancer.

Ulf Näslund

Improved cardiovascular prevention through visualization of asymptomatic atherosclerotic disease - a population based randomized controlled intervention study within ordinary health care (VIPVIZA).

Titel: Att få se sin åderförkalkning på bild innan det gett symptom – en väg till bättre kommunikation om risk för hjärtkärlsjukdom och effektivare prevention.

VIPVIZA - Västerbotten Intervention Programme, visualization of asymptomatic atherosclerosis.

Hjärtinfarkt och stroke är vanligaste dödsorsaken och orsakas av påverkbara riskfaktorer, tex höga blodfetter och rökning. Detta möjliggör prevention, men förebyggande behandling fungerar dåligt trots att ändrad livsstil och läkemedelsbehandling har bevisad effekt på riskfaktorerna. Verktynen att bedöma risk för hjärtkärlsjukdom utifrån riskfaktorer är bristfälliga och följsamheten till riktlinjer om prevention varierar bland läkare. Patienterna har ofta bristande förståelse om risken. Det är svårt att motivera den som känner sig frisk till långsiktigt ändrad livsstil och läkemedelsbehandling.

I stället för att utgå från riskfaktorer skulle prevention kunna baseras på avbildning av åderförkalkningen med ultraljudsundersökning innan det gett symptom. Denna behandlingsstudie bygger på hypotesen att visualisering av tyst åderförkalkning både har högre träffsäkerhet i bedömning av risk för hjärtkärlsjukdom och leder till bättre riskförståelse och ger starkare motivation hos både läkare och patient att genomföra effektiva förebyggande åtgärder. På så sätt förväntas studien bidra till bättre kontroll av riskfaktorer och minskat insjuknande i hjärtinfarkt och stroke hos både män och kvinnor.

Personer som har riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom då de deltar i pågående screening- och preventionsprogram för länets alla 40-, 50- och 60-åringar, Västerbottens Hälsoundersökningar (VIP), inbjuds. De som tackar ja genomgår ultraljudsundersökning av halskärlen. Det görs på sjukhus för deltagare i länets städer och på hälsocentral i Glesbygd. Efter slumpvis fördelning till två lika stora grupper får hälften av deltagarna och deras läkare, interventionsgruppen, information grafiskt och med bild i färg om graden av åderförkalkning. Övriga, kontrollgruppen, får ej veta ultraljudsresultatet. Alla följs i primärvården och behandlas för sina riskfaktorer enligt kliniska riktlinjer.

Deltagarna besvarar enkäter för kartläggning av riskuppfattning, motivation till förebyggande behandling och vilka faktorer som underlättar eller bromsar följsamhet till prevention, bla grad av optimism, hälsolitteracitet,

dvs förmåga att förstå och använda information för att främja sin hälsa, och coping strategier, dvs sättet att bemästra svårigheter. Intervjuer med deltagare och behandlande läkare görs för att klargöra hur ultraljudsbilden inverkar på riskförståelse och förebyggande åtgärder. Mätning av riskfaktorer och levnadsvaneenkät upprepas efter 1 och 3 år och ultraljudsundersökningen efter 3 år.

Hur riskfaktorer och levnadsvanor förändras, liksom läkemedelsbehandling och ultraljudsresultat jämförs mellan grupperna. Hjärtinfarkt, stroke och död följs likaså via register efter 5 och 10 år. Utvärderingarna tar hänsyn till betydelsen av socioekonomisk status, kön och individuella faktorer.

Studien startade våren 2013 fortlöpt enligt planen. November 2015 har 3500 personer från hela länet tackat ja till deltagande och inkluderingen är avslutad. Totalt 2640 ultraljudsundersökningar och 1380 1-årsuppföljningar har genomförts. Juni 2016 kommer baslinjeundersökningarna vara klara och då vidtar andra fasen: 3-årsuppföljning med provtagningar, enkäter och ultraljudsundersökning i hela länet, samt intervjuer med deltagare. Två antagna och två inkommande doktorander har anslutits.

Preliminära analyser visar att låg hälsolitteracitet har samband med ökad risk att ha åderförkalkning i form av så kallade plack, oavsett blodtryck, blodfetter, rökning, kön och utbildningsnivå.

Studien förväntas ge ny kunskap om utbredningen av tyst åderförkalkning i befolkningen och om bättre metoder att bedöma risk för hjärtkärlsjukdom. Ny kunskap förväntas även om hur sättet att informera påverkar riskförståelse och följsamhet till förebyggande behandling, och om vilka sociala och personlighetsmässiga faktorer som det är viktigt att beakta hos både män och kvinnor. Detta innebär utveckling av metoder för högre precision i riskbedömning och personcentrerad riskkommunikation inom sjukvården, som är direkt tillämpbara i klinisk verksamhet. Som en följd förväntas bättre riskförståelse, effektivare prevention och minskad förtida död i hjärtkärlsjukdom.

VIP är en av de största resurserna för forskning vid Umeå Universitet, genom att den är den viktigaste dataleverantören till biobank och databasforskning. VIPVIZA är det mest omfattande sammanhållna forskningsprogrammet inkluderande interventioner inom VIP.

Denna ansökan avser fas 2 i forskningsplanen.

Clas Ahlm

Studies of pathogenic mechanisms and development of treatment of human Puumala virus infection.

(Studier av sjukdomsmekanismer och utveckling av behandling för sorkfeber).

Studier av sjukdomsmekanismer och utveckling av behandling vid sorkfeber

Sorkfeber är en svensk blödarfeber som orsakas av Puumala virus. Smittämnet sprids med sorkar och är näst influensa den vanligaste allvarligare virus infektionen hos vuxna i norra Sverige. Uppskattningsvis drabbas över 13% av den vuxna befolkningen av infektionen.

Sorkfeber karakteriseras av hög feber, huvud- och muskelvärk, samt rygg- och buksymtom. Ofta finns en uttalad minskning av blodplättarna och blödningskomplikationer kan förekomma. I det typiska fallet tillkommer njurpåverkan och njursvikt. Mer än 30 % av patienterna vårdas ineliggande på sjukhus och den akuta dödligheten är 0,5% på grund av blödning, chock eller multiorgan svikt. Många av patienterna har påverkan på hjärta och lungor under och efter infektionen.

Någon riktad behandling finns inte idag. Vi har i en nyligen publicerad studie baserat på över 6 600 patienter kunnat visa att sorkfeber signifikant ökar risken för hjärtinfarkt och stroke. Vi fann att risken för hjärtinfarkt ökade sex gånger och risken för stroke ökade 14 gånger inom tre veckor efter infektionen. De bakomliggande mekanismerna är dock inte klarlagda.

Vi har intresserat oss för hur sorkfeber infektionen påverkar de celler som bekläder kärnväggarnas inre

(endotelceller) och det skyddande lager, glykokalyx, som finns på blodkärlens insida. Aktiveringen och skada av endotelceller tros påverka blodets levringsförmåga (koagulationen) även vid flera andra infektionssjukdomar. Vår hypotes är att Puumalavirus infekterar endotelceller i kärlbädden och antingen direkt eller med hjälp av immunförsvarets celler orsakar en skada. Denna kärlskada stimulerar sedan koagulationen via olika faktorer som orsakar låga nivåer av blodplättar, blödningsbenägenhet och bildning av små blodproppar.

Målsättning för det aktuella forskningsprojektet är att studera de bakomliggande mekanismerna mera i detalj med hjälp av olika markörer för aktiveringen av endotelceller, endotelkada samt koagulation. Dessutom kommer markörer för inflammation och immunsvaret analyseras i blod och i lungorna på akut sjuka patienter. B-celler är en celltyp som producerar antikroppar riktade mot infektioner. Vi ämnar studera förekomsten av olika subtyper av B-celler under sorkfeber infektionen samt att isolera celler som kan användas för att ta fram specifika antikroppar som kan användas för framtida behandling av infektionen.

Genomförande: Vi har en pågående insamling av ett unikt patientmaterial som redan är relativt omfattande, drygt 150 patienter. Vi följer patienterna med avancerade undersökningar av immunsvaret, inflammation och blodkärlens funktion under sjukdomsförloppet. Med hjälp av ELISA och avancerad flerfärgs flödescytometri kommer immunsvaret, endotelcells markörer, koagulations faktorer och blodplättarnas funktion att mätas. Det lokala medfödda och förvärvade immunsvaret lokalt i lungorna undersöks i biopsier och bronksköljvätska i lungorna. De testade parametrarna relateras till virusmängd, inflammation, klinisk bild samt svårighetsgrad inklusive hjärt-, lung- och njurpåverkan.

Vi kommer att mäta blodkärlens styvhet vid handleden och hals samt även blodflödet i små blodkärl under tungan med icke-invasiva metoder. För att studera de bakomliggande basala mekanismerna genomförs också experiment med endotelcells linjer i samarbete med internationella experter på området.

Betydelse: Sorkfeber är en relativt vanlig infektion i norra Sverige med betydande sjuklighet. Vi har i epidemiologiska studier visat att dessa patienter har en ökad risk att insjukna och till och med dö i hjärtinfarkt och stroke. Genom våra olika analyser kan mekanismerna studeras kontrollerat vad gäller nedbrytningen av det skyddande glykokalyx lagret och markörer för endotelcellsaktivering och skada. Med förbättrad kunskap om de bakomliggande mekanismerna kan vi i framtiden troligen ge mera riktad behandling och lindra sjukdomsförloppet, minska risken för svår sjukdom, kardiovaskulära komplikationer och död. Den ofta långa konvalescensen skulle därigenom också kunna förkortas.

Hugo Lövheim

Herpesvirus och Alzheimers sjukdom

Allt mer forskning har de sista åren pekat på ett möjligt samband mellan infektion med vanligt herpesvirus (HSV) och Alzheimer's sjukdom (AD). AD är den vanligaste demenssjukdomen och står för mer än hälften av alla fall av demens. Vi har i två tidigare studier kunnat visa att äldre personer med antikroppar mot HSV har en ca fördubblad risk att utveckla AD.

I detta forskningsprojekt kommer vi att fortsätta undersöka det misstänkta sambandet mellan HSV och AD med flera olika metoder (epidemiologiska studier, studier av hjärnvävnad från personer med AD, nervceller infekterade med herpesvirus och studier av effekten av antivirala medel till personer med AD). Herpesvirus kan hållas tillbaka genom behandling med antivirala medel som redan finns registrerade. Vi hoppas inom de närmaste åren kunna starta de första studierna där vi behandlar personer med AD med sådana läkemedel för att se om detta kan påverka sjukdomsprocessen.

Att identifiera en behandlingsbar orsak till den vanligaste demenssjukdomen vore naturligtvis ett betydande genombrott för forskningen och av största betydelse för personer med AD och deras anhöriga.

Christer Grönlund

Pioneering methods for diagnostic ultrasound imaging

Identifiering av instabila kärplack med avancerade ultraljudsmetoder

Bakgrund: Atheroskleros är en av de vanligaste dödsorsakerna i världen, ofta pga att en blodpropp i hjärnan eller hjärtat efter en bristning i ett instabilt kärplack. Kärplack är dock mycket vanliga och de flesta är stabila och behöver ej behandling. Det är därför viktigt att hitta screening metoder för att skilja instabila från stabila plack. Tidigare icke-invasiva ultraljudsmetoder har i huvudsak varit baserade på enklare index av kärlväggens- och plackens karaktär. Ny forskning visar att heterogeniteten och plackens vävnadssammansättning är mycket starkare relaterad till instabilitet hos plack.

Det beskrivna projektet har en unik bas i sin kunskaps- och utrustningsinfrastruktur tillsammans med ett dagligt nära samarbete med den kliniska miljön.

Syfte och mål: Syftet med projektet är att utveckla signifikant förbättrade icke-invasiva ultraljudsmetoder för diagnostik av kärlvävnad. Metoder för att identifiera sammansättning i kärplack i ultraljudsbilder kommer utvärderas. Genom att sedan relatera dessa till incidenter av hjärt- och kärlsjukdom i en stor studie inom Västerbottens hälsoundersökningar (VHU), samt studera effekt av behandling i en longitudinell studie, kan metoden och plackens komponenter härledas till plackinstabilitet.

Projektplan: Arbetet är tänkt att i huvudsak utveckla och validera metoder för identifiering av komponenter i kärplack från ultraljudsbildsekvenser. Metoden kommer också att valideras mot histologiskt undersökta utskurna kärplack. Vidare kommer plackbilder från en pågående longitudinell klinisk studie att användas för att utvärdera klinisk relevans hos identifierade plackkomponenter med avseende på effekt av behandling och risk för stroke över en 5 års period. Vår grupp har visat att ultraljudsteknik med mycket hög bildhastighet och känslighet mot subtila dynamiska förändringar (~20µm), som finns i de beskrivna fysiologiska systemen, kan krävas för att fånga de transienta mekaniska förloppen. Detta kan vi mäta med vårt programmerbara forskningsultraljudssystem.

Nytta: Åderförkalkning står i dag för betydande kostnader för samhället och ett personligt lidande i världen. Resultaten från projektet väntas signifikant flytta fram forskningsfronten för icke-invasiv kärplacksdiagnostik och därigenom kommer patienter med vårdbehov bättre kunna selekteras på sikt. Detta innebär sammantaget positiva effekter för de drabbade individerna och samhällsekonomin, samt reducerad vårdtid. Vi har preliminära data som indikerar att metoder som utvecklas i projektet kan generaliseras och användas för kliniska diagnostiska metoder av hjärtvävnad också.

Pernilla Lif Holgersson

Oral microbiota in health and disease

Den orala mikrofloran – relation till hälsa och sjukdom

Mikrofloran i munnen, och övriga mag-tarmkanalen, tillskrivs allt mer betydelse för hälsa och sjukdom. Den orala mikrofloran är central för den orala hälsan men indikationer finns på att den även griper in i allmänna hälsoaspekter. I detta projekt vill vi studera utveckling av mikrofloran i munnen hos barn från födsel till skolåldern, tillsammans med olika möjliga bestämningsfaktorer, som ålder, miljö, föda, allmänhälsa, genetik, och också samband med tand-/munhälsa.

Inom ramen för tre olika studier, rekryteras föräldrar och barn i Västerbotten antingen direkt efter födelsen eller vid cirka 2 månaders ålder och följs kontinuerligt som längst till 7 års ålder. I två av studierna ges barnen vällingar med tillsats av mjölkkomponenter med bl.a. bakteriereglerande egenskaper. Vällingarna ges till 6 månaders ålder. I den ena studien är det membran som omger fettkulorna i mjölk tillsatt och i den andra laktoferrin. I båda studierna ingår en kontrollgrupp med "vanlig" välling och en referensgrupp med ammade barn. I ett tredje projekt, NorthPop Child, kommer alla gravida kvinnor i Västerbotten och deras partner bjudas in att delta med sitt nyfödda barn i en studie där fysisk och mental utveckling följs hos barnet, tillsammans med den aktuella studien om bakteriefloran i munnen och tand-/munhälsa. Dessa studier görs i samarbete med forskare vid barnkliniken, NUS, Umeå. Uppgifter om faktorer som kan påverka mikrofloran och hälsan i munnen

samlas med frågeformulär och prov från munslemhinna och saliv samlas vid upprepade tillfällen. Mamman donerar även bröstmjölk. Från ca 3-års ålder görs dels en klinisk undersökning, enkäter besvaras av föräldrarna och tandplack och saliv samlas från barnet i samband med att barnet kallas till Folktandvården. Bakteriesammansättningen i tandplacket och saliven analyseras med sekvensering på plattformar som tillåter att många prover och hela panoramat av bakterier värderas samtidigt. Kompletterande odling och PCR analyser av de traditionella kariesbakterierna (mutans streptokocker och laktobaciller) görs också. Tillförlitligheten för valda sekvenseringsplattformar och känsligheten i analysmetoden har utvärderats i en serie analyser av olika kända bakterieblandningar. Vi kommer inom ramen för det här projektet att utvärdera dag-till-dag variationerna i munmikrofloran för att få ett underlag för vilka bakterier som koloniserar och vilka som troligen bara passerar munnen utan att kolonisera. För detta kommer munprover att samlas dels från friska vuxna dels små barn varannan dag under två separata veckor. Information om sammansättningen i munmikrofloran kommer att dels kopplas till olika externa faktorer, såsom kost, användning av antibiotika eller probiotika, osv, dels till tand-/munhälsa men även till olika hälsoutfall som registreras inom de tre bas-studierna.

Inom projektet kommer även ett antal genetiska varianter kopplade till upplevelse av söt respektive bitter smak att studeras i relation till munmikroflora, kostval och kariesutveckling. Vidare planeras deltagande i uppbyggnad av en salivbiobank via Folktandvården i Västerbotten.

Det aktuella projektet möjliggör en omfattande karakterisering av munmikrofloran från födseln till skolåldern, och det kan, med sin longitudinella design och ett stort antal deltagare, bidra med kunskap om hur olika exponeringar påverkar miljön i munnen och sjukdomsrisk i barnaåren och senare. Det är känt att tidig kolonisering med kariesassocierade bakterier, som *Streptococcus mutans*, ökar risken för karies men i övrigt är kunskaperna ytterst begränsade. Projektet kommer också att bidra med kunskap om sambandet mellan amning och kariesutveckling i ett område med låg kariesförekomst (en kontroversiell fråga i dag), och kunna stödja vårdpersonal i deras rådgivning till föräldrar.