

Sammanfattningar av projekten: rambidrag inom biovetenskaperna

Modeller och biomarkörer för utvecklingen av nya läkemedel

Dan Andersson
Verksam vid: Uppsala universitet

Projekttitel: Strategier för antibiotikautveckling som minskar resistens

Sammanfattning:

Antibiotikaresistens är idag ett stort kliniskt problem. Dessutom minskar utvecklingen av nya antibiotika. I det här forskningsprojektet är syftet dels att ta fram nya strategier för att minska antibiotikaresistens och dels att utveckla redskap för att förutsäga den kliniska potentialen av nya läkemedelskandidater. Ett sätt att minska resistensutvecklingen kan vara att dosera antibiotika på annorlunda sätt än tidigare. Forskarna kommer att utvärdera olika strategier för detta. De nya metoderna för att förutsäga läkemedels effekter baseras både på experiment i provrör och från djur. Modellerna bygger på studier av hur bakterier växer och påverkas av antibiotika över tid.

Målet med projektet är att minska sjukdom och reducera kostnader för behandling. Forskarna hoppas också att de antibiotika som finns idag ska kunna användas under en längre tidsperiod med hjälp av resultaten från detta projekt. Dessutom är tanken att kostnaden för att utveckla nya antibiotika ska minska med de nya modellerna.

Elias Arnér
Verksam vid: Karolinska Institutet

Projekttitel: Sel-taggade proteiner som nya biomarkörer vid PET avbildning

Sammanfattning:

I det här projektet är syftet att utveckla tekniken för att ställa diagnos vid cancersjukdomar. Målet är också att ta fram teknik som gör det lättare att utveckla nya cancerläkemedel. Idag finns en brist på goda biomarkörer inom cancerdiagnostiken. Proteiner har bra egenskaper för att användas som biomarkörer inom cancerdiagnostik med hjälp av bildtekniken PET. Men det är ofta svårt att använda proteiner för detta ändamål. Inom projektet ska forskarna förse proteiner med en så kallad Sel-tag och sedan koppla ett radioaktivt ämne till en specifik selenatom i denna Sel-tag. Det kommer då att bli möjligt att identifiera många olika typer av proteiner med hjälp av PET. Det gör det i sin tur möjligt att studera till exempel celldöd, cancerceller eller nybildning av blodkärl i tumörer, beroende på det protein som forskarna valt att utrusta med en Sel-tag.

Utveckling av nya läkemedel innebär mycket stora utgifter. Tyngsta kostnaderna ligger i kliniska

prövningar, där tyvärr de flesta misslyckas att uppvisa tillfredställande resultat. En bättre analys av olika läkemedelskandidater innan klinisk prövning skulle innebära att bättre kandidater kan gå vidare för studier i människa. Möjligheten att identifiera individuella patienter som svarar på behandling innebär också avgörande kostnadsbesparingar.

Lars Klareskog
Verksam vid: Karolinska Institutet

Projekttitel: Prediktiva modeller inom inflammatoriska sjukdomar

Sammanfattning:

Kroniska inflammatoriska sjukdomar har stor social och ekonomisk betydelse och drabbar upp till tio procent av befolkningen i industrisamhällen. Det har visat sig att flera inflammatoriska mekanismer och uppkomstmekanismer är desamma för reumatiska sjukdomar och lungsjukdomar.

Det huvudsakliga målet i det aktuella projektet är att använda en unik konstellation av expertis inom klinisk forskning, djurmodeller samt proteomik för att etablera en stark grupp för läkemedelsutveckling grundat på överlappningen mellan reumatiska sjukdomar och lungsjukdomar. Detta är ett område som fram till nu är relativt utforskat.

Arbetsplanen är indelad i fem olika arbetspaket:

1. Identifiering av olika kliniska sjukdomsfenotyper med olika förlopp
2. Identifiering och validering av nya terapeutiska mål, med början i djurmodeller
3. Identifiering av nya biomarkörer med hjälp av proteomik
4. Utveckling av samarbetsprogram med små bioteknikföretag och läkemedelsföretag
5. Spridning och användning av resultat

Förväntade resultat är 1) att projektet leder till användning av nya principer och verktyg för tidig diagnostik och behandling av artrit och andra inflammatoriska sjukdomar, 2) validering av biomarkörer för användning i djurmodeller och vid inflammatoriska sjukdomar, 3) att bidra till utvecklingen av åtminstone en terapeutisk strategi för framtida läkemedelsutveckling.

Jan Nilsson
Verksam vid: Lunds universitet

Projekttitel: Utveckling av immunologisk kardiovaskulär terapi

Sammanfattning:

Kliniska följder av ateroskleros, bland annat hjärtinfarkt och stroke, orsakar mer än hälften av dödsfallen i västvärlden. Den behandling som idag finns tillgänglig är inriktad på att minska riskfaktorerna för sjukdom. Men de minskar endast risken att utveckla hjärtinfarkt och stroke med upp till 30 procent, vilket gör att majoriteten av dem som får behandling inte skyddas.

Det är därför viktigt att utveckla nya behandlingsprinciper som verkar direkt på den inflammatoriska

sjukdomsprocessen i kärlväggen och som kan användas för att förstärka effekten av befintliga behandlingar. Detta projekt för samman erfarenhet av basala aterosklerosmekanismer med genetisk expertis och med erfarenhet av terapiutveckling och bildåtergivning.

Målsättningen är att

- identifiera nya immunologiska mål för behandling genom bioinformatisk bearbetning av genetiska, proteomiska, lipidomiska, transkriptomiska analyser genomförda på material från flera kardiovaskulära studiepopulationer liksom av material från normal och aterosklerotisk vävnad
- använda aterosklerotiska djurmodeller för att pröva dessa målmekanismer
- etablera musmodeller med snabb utveckling av instabila plack för studier av nya läkemedelskandidater
- ta fram immunologiska biomarkörer som kan överbrygga djurstudier och kliniska studier
- utveckla och validera bildåtergivningstekniker med tillräcklig känslighet och diagnostisk säkerhet för att ge resultat även i korta interventionsstudier på begränsade patientgrupper.

Thomas Perlmann

Verksam vid: Karolinska Institutet

Projekttitel: Parkinson-modeller för translationell forskning

Sammanfattning:

Nästa genombrott i behandlingen av neurodegenerativa sjukdomar, som exempelvis Parkinsons sjukdom, kommer att utgå från förståelse för sjukdomsprocesserna för att kunna blockera den fortskridande nervcellsnedbrytningen. Utvecklingen av en ny generation av sjukdomsmodifierande eller neuroprotektiva läkemedel försvåras avsevärt av bristen på djur- och cellmodeller som uppvisar de sjukliga förändringar som är typiska för de studerade sjukdomarna.

Syftet med detta projekt är att utveckla nya validerade djur- och cellmodeller som reproducerar de sjukliga förändringar och degenerativa processer som är karaktäristiska för Parkinsons sjukdom. Sådana sjukdomsmodeller är mycket viktiga för att studera förhållanden som liknar både tidiga och avancerade sjukdomsstadier. Forskarna kommer också att utvärdera biomarkörer för tidig Parkinsons sjukdom. Syftet är bland annat att påvisa sjukdom redan innan symptomen märks. Forskningen syftar även till att förbättra tidig diagnostik och att ge nya möjligheter att följa sjukdomsförloppet över tid både i djur och människa. Med lyckade resultat kan sådana nya verktyg erbjuda helt nya möjligheter för att utveckla och utvärdera nya läkemedel.

Camilla Svensson

Verksam vid: Karolinska Institutet

Projekttitel: Kronisk smärta: från provrör till patient

Sammanfattning:

Kronisk smärta är ett växande hälsoproblem som är förenat med försämrad livskvalitet och lidande för den enskilde och med omfattande kostnader för samhället. Målet med projektet är att utveckla ett system där mekanismer som leder till kronisk inflammatorisk värk kan identifieras och nya smärtstillande läkemedel kan testas. Forskarna utgår från smärta vid ledsjukdomen reumatoid artrit. Ökad kunskap kring

smärtmekanismerna vid denna sjukdom kommer att driva utvecklingen av nya behandlingsstrategier även för andra tillstånd med kronisk värk.

Forskarna kommer att använda cellkulturer och två djurmodeller för reumatoid artrit. Genom nära samverkan mellan prekliniska och kliniska forskargrupper kommer prekliniska upptäckter snabbt att kunna följas upp i patientstudier. Forskningen utvärderas med hjälp av inflammatoriska parametrar, smärtekänslighet, effekt av farmaka och smärtrelaterad aktivitet i hjärna och ryggmärg.

Ulf Landegren

Verksam vid: Uppsala universitet

Projekttitel: Verktyg för diagnostik och läkemedelsutveckling vid cancer

Sammanfattning:

Målet med projektet är att ta fram nya metoder för läkemedelsutveckling och val av behandling vid grovtarmscancer. Tekniken bygger på analys av proteiner och markörer.

Forskarna ska framställa cellinjer som har sådana mutationer som förekommer vid den här typen av cancer. I dessa celler och i tumörvävnad kommer forskarna att studera aktiviteten i signaleringsvägar med särskilda tester. Testerna kommer att utvärderas som diagnostiska redskap i stora provsamlingar från patienter med grovtarmscancer.

Cellinjerna och teknikerna förväntas kunna användas i läkemedelsutveckling och forskning. Forskarna hoppas också kunna hitta nya mål molekyler och lovande tidiga läkemedelskandidater.

Epigenetiska mekanismer vid sjukdom

Juha Kere

Verksam vid: Karolinska Institutet

Projekttitel: Epigenetiska mekanismer i astma och allergi

Sammanfattning:

Astma och allergi har de senaste årtiondena blivit alltmer kostsamma sjukdomar för samhället. Sjukdomsbakgrunden är relaterad till immunmekanismer. Mekanismerna för den hastigt ökande förekomsten och miljöns påverkan på gener som ökar sjukdomsriskerna är till stor del okända, men epigenetik är sannolikt en del av förklaringen. Epigenetik beskriver hur miljön påverkar genuttrycket, till exempel att gener slås på eller av hos en enskild individ. Förvånansvärt lite forskning har hittills ägnats åt epigenetik inom astma och allergi. På grund av sjukdomarnas komplexitet krävs omfattande studier för att kunna studera epigenetikens betydelse. I det här projektet ska forskarna genomföra ett systematiskt tvärvetenskapligt projekt med syftet att studera det epigenetiska bidraget till astma och allergi, och senare andra immunrelaterade sjukdomar.

Studien ska delas upp i tre delprojekt:

- Epigenetiska regleringen av astmariskgenen NPSR1. NPSR1 interagerar med miljöfaktorer och är viktig för det medfödda immunsystemet.
- Epigenetiska förändringar i olika immunceller hos sjuka och friska. 100 kandidatgener kommer att selekteras och systematiskt studeras.
- Korrelerar epigenetiska förändringar med effekten av yttre faktorer? Detta kommer att studeras genom att bestämma graden av metylering av promotorn i 100 selekterade kandidatgener i stora epidemiologiska kohorter (>6000 prover).

Det är sannolikt att resultaten från dessa studier även kommer att vara av betydelse för andra inflammatoriska sjukdomar.

Johan Weigelt

Verksam vid: Karolinska Institutet

Projekttitel: Kemiska verktyg för att studera epigenetisk signalering

Sammanfattning:

Epigenetik beskriver hur miljöns påverkan under livet kan leda till att genuttrycket förändras, till exempel att gener slås på eller av hos en enskild individ. Målet i detta forskningsprojekt är att öka förståelsen av epigenetiska mekanismer och deras betydelse för hälsa och sjukdom. Detta ska ske genom utveckling av kemiska verktyg som är riktade mot målproteiner inblandade i epigenetisk reglering. Projektet syftar till att utveckla specifika hämmare för att studera epigenetisk reglering. Forskarna hoppas också kunna identifiera mål som kan användas för framtida läkemedelsbehandling.

Fokus kommer att ligga på tre proteinfamiljer: arginin-metyltransferaser, poly-ADP-ribose-polymeraser och PHD metyl-lysin bindande domäner.

Ann-Christine Syvänen
Verksam vid: Uppsala universitet

Projekttitel: Mål och funktioner för DNA-metylering i akut leukemi

Sammanfattning:

Epigenetik beskriver hur miljöns påverkan under livet kan leda till att genuttrycket förändras, till exempel att gener slås på eller av hos en enskild individ. Epigenetisk förändring av människans arvs massa kan vara en riskfaktor för cancerformerna akut lymfatisk leukemi och akut myeloid leukemi. I det här projektet ska forskarna studera epigenetiska förändringar i form av metylering av CpG-positioner i arvs massan. Olika stor variation i metyleringen kan utnyttjas som biomarkörer vid klassificering av patienter med de två typerna av leukemi. Med hjälp av sådan kunskap kan det gå att förutspå patienternas sjukdomsförlopp och behandlingssvar.

Ett mål för projektet är att utföra fullständig sekvensanalys av hela epigenomet hos två patienter med akut lymfatisk leukemi med olika kromosomförändringar. Efter att ha identifierat de metylerade CpG-positionerna ska forskarna bestämma metyleringsnivån för CpG-positionerna i de viktigaste generna i ett stort antal patientprover med hjälp av epigenotypning.

Parasitresistenta träd och grödor

Jan Stenlid

Verksam vid: Uppsala universitet

Projekttitel: Röta hos barrträd

Sammanfattning:

Projektet fokuserar på rottröta hos gran och tall orsakad av rotticka. Rottröta ger skador för ca en miljard kronor årligen för svenskt skogsbruk. Forskarna ska karaktärisera de processer som styr samspelet mellan träd och rotticka med målet att kunna begränsa sjukdomen. Kvantitativ genetik, helgenomstudier och molekylärbiologi utnyttjas för att hitta relevanta gener. Forskarna ska studera gener för sjukdomsförmåga hos svampen och för försvar hos värden. Målet är att tillämpa resultaten i praktiken så fort som möjligt.

Tidigare forskning har visat att resistens mot rotticka kan nedärvas. Markörer för resistens bekräftas via särskilda test och används för att stödja urval av genetiskt material för förökning av odlingsmaterial.

Stefan Jansson

Verksam vid: Umeå universitet

Projekttitel: Träds resistens mot parasiter

Sammanfattning:

Målet är att studera träds resistens mot angrepp av insekter och svampar i två delprojekt. Det ena rör genetiska mekanismer bakom resistens i asp och det andra handlar om det största praktiska skadeproblemet i svenskt skogsbruk; snytbaggangrepp. I den första delen skall forskarna studera sambandet mellan insekts- och svampangrepp, metaboliter i bladen, cellväggsegenskaper och genetisk variation och om möjligt visa hur man kan identifiera metaboliter, gener och alleler som ger resistens mot olika skadegörare hos träd. Forskarna ska även försöka visa hur det är möjligt att hitta genetiska markörer för resistens som går att använda i förädlingsprogram för att ta fram nya generationer av mer resistenta träd.

I den andra delen kombineras växtfysiologiska studier på trädplantor under etableringsstadiet med studier av barkmetaboliter och snytbaggens biologi. Syftet är att bättre förstå sambandet mellan barrträdens fysiologi/biokemi och hur allvarligt snytbaggangreppet blir. Detta kan leda till utveckling av nya kombinationer av bruksmetoder och kemisk behandling som är effektiva för att minska snytbaggeskadorna. Forskarna tror att det kommer att vara möjligt att också genomföra liknande studier på barrträd som vi redan nu kan göra på asp, och därför blir det möjligt att genomföra genomik-baserade förädlingsprogram som kan komplettera de övriga metoderna.

Erik Andreasson

Verksam vid: Sveriges lantbruksuniversitet, Alnarp

Bladmögelresistens i potatis

Sammanfattning:

Potatisbladmögel, som orsakas av *Phytophthora infestans*, är en av de allvarligaste växtsjukdomarna i Sverige och i många andra länder. De potatissorter som odlas idag är mottagliga för bladmögel och odlingen kräver därför intensiv kemisk bekämpning med svampgifter, fungicider. I Sverige står potatisodlingen för nästan hälften av jordbrukets användning av fungicider trots att odlingen endast upptar en liten del av den totala åkerarealen. Målet med projektet är att utveckla nya resistenskällor samt att ta fram potentiella markörer till gagn för traditionell potatisförädling. Signaleringskomponenter i olika växt-*Phytophthora*interaktioner kommer att identifieras och lovande kandidater kommer att överföras till kommersiella potatissorter med genteknik. De nya klonerna kommer att testas för ökad resistens mot bladmögel i växthus och i fältförsök. Projektet kommer att generera grundläggande kunskap om resistens. Forskarna kommer dessutom att försöka utveckla nya medel för inducerad resistens.

Nya antibakteriella ämnen – naturlig immunitet

Gunnar C. Hansson

Verksam vid: Göteborgs universitet

Projektstitel: Tjocktarmens mukus lager som den första innate barriären

Sammanfattning:

Det mukus, slemlager, som täcker våra slemhinnor är en intim del av vårt naturliga immunsystem eftersom det är första linjens försvar mot mikrobiella hot. I de nedre delarna av tarmkanalen är utmaningen stor för där måste vi både skydda oss samtidigt som vi ska leva i symbiotiskt förhållande med bakterier utan att trigga igång ett kraftigt immunsvär.

I en viktig vetenskaplig publikation har forskargruppen nyligen visat att tjocktarmen har ett dubbellager byggt kring MUC2 mucinet. Det inre av dessa verkar antibakteriellt, som en barriär som inte tillåter bakterier att komma igenom. Vid avsaknad av MUC2 eller defekter i mukuslagret kan bakterier nå ner till och in i de inre epitelcellerna. Detta mukuslager är nyckeln till att förstå ulcerös kolit och andra inflammationer i tarmen.

Nu går forskarna vidare och studerar de antibakteriella egenskaperna hos mukus och hur mukuslagren är uppbyggda. De kommer att använda biokemiska metoder och olika så kallade knock-out djur som är bakteriefria eller koloniserade.

Forskarna ska också studera tillväxt av mukus i vävnadsprover. De ska undersöka hur de antibakteriella egenskaperna förändras vid tillsats av olika proteiner och läkemedelssubstanser.

Målet med projektet är att få fram nya antibakteriella principer och sätt att förbättra skyddet av tjocktarmen. Det kan kanske leda till nya sätt att behandla ulcerös kolit och andra inflammatoriska sjukdomar.

Birgitta Agerberth

Verksam vid: Karolinska Institutet

Projektstitel: Inducering av kroppseget antibiotikum i infektionsbehandling

Sammanfattning:

Många sjukdomsframkallande bakterier har utvecklat antibiotikaresistens, ett globalt problem som innebär att allvarliga infektioner kan vara svårbehandlade. I det här projektet utvecklar forskarna ett nytt koncept för morgondagens försvar mot bakterier, med minimal risk för resistensutveckling. Strategin är att använda små molekyler som är lätta att administrera och att med dessa stimulera produktionen av kroppens eget försvarssystem, där ett batteri av antimikrobiella peptider, AMP, ingår. Eftersom det finns så många olika AMP som samverkar med olika avdödningsmekanismer är risken för resistensutveckling mycket låg.

Peptiderna i sig är svåra att använda som läkemedel eftersom de bryts ned i magtarm kanalen. Strategin är därför istället att öka kroppens egna produktion av AMP specifikt på infektionsplatsen eller i de slemhinnor där bakterierna befinner sig.

Forskarna har tidigare upptäckt att butyrat och vitamin D kan stimulera AMP. Nu ska de identifiera fler sådana molekyler med hjälp av ett cellbaserat screeningsystem.

Innan kliniska studier görs på infektionskänsliga patienter kommer potentiella kandidater att testas i djurmodeller och infektion, inflammation och celltoxicitet kommer att utvärderas.

För att förstå uppreglering av AMP i detalj studerar forskarna hur AMPs gener regleras och vilka signaleringsvägar som är inblandade. De har sett att nukleära receptorer är involverade i stimuleringen av AMP. Läkemedel riktade mot nukleära receptorer har därför en stor terapeutisk potential.
