

BiKE – en resurs som inte är ute och cyklar

CMMs hjärt-kärlforskare i gruppen Kärlkirurgi, har på senare tid medverkat i upptäckter publicerade i *Nature*, *Nature Medicine* och *Nature Communications* som ökat förståelsen för grundläggande processer i utveckling av åderförkalkning och som kan leda till nya behandlingsstrategier mot hjärt- och kärlsjukdomar. Man har hittat en förklaring till varför döende celler i kärlen inte städas bort och därför kan bilda plack som kan ge hjärtinfarkt eller stroke. En ny mekanism för reglering av genuttryck som kan bidra till att försvaga vävnad i åderförkalkningsplack och pulsåderbräck har upptäckts och i ett tredje projekt har man visat hur ärftliga faktorer påverkar risken för hjärt- och kärlsjukdom.

I de tre projekten har studierna utgått från djurmodeller och cellodlingsförsök. Även om en djurmodell är ett komplett system att för att studera biologiska mekanismer så är det trots allt så att systemen skiljer sig från hur en människa fungerar och hur sjukdomen utvecklas i patienter. Det är här Ulf Hedins forskargrupp Kärlkirurgi, verksam på CMM vid Karolinska Institutet kommer in. De för in den mänskliga aspekten i forskningen, det som gör forskningen translationell, dvs att man översätter experimentell forskning till medicinsk nytta för människa. Forskningsgruppen arbetar med en rustik, mycket omfattande biobank med patientprover som de kan inkorporera i sin och även andras forskning för att få det svar som varje medicinsk forskare vill veta – har våra experimentella fynd någon faktiskt betydelse hos en sjuk människa?

Det började för mer än tio år sedan då professor Ulf Hedin, som själv är kärlkirurg, tillsammans med professor Göran K Hansson ifrågasatte varför de plack som man kirurgiskt avlägsnade från patienter med instabil åderförkalkning i halspulsådern, bara kastades bort. Ett sådant plack rymmer stora mängder information om hur det kommit till och i förlängningen om dess överhängande risk att brista och därmed tvinga in patienter till akut operation. Ulf och Göran började tillsammans med forskaren Gabriella Paulsson Berne att med dessa prover, från grunden bygga upp en biobank, BiKE (Biobank of Karolinska Endarterectomies), som idag, tio år senare, rymmer ungefär 1000 patientprover. Det som gör BiKE till en av de mest omfattande biobankerna är inte antalet inkluderade patienter, det finns andra biobankerna som har fler, utan det faktum att banken står på tre stadiga ben. Förutom själva vävnadsbanken finns det även en bildbank där alla preoperativa bilder från tex ultraljud, datortomografi, och magnetröntgen som använts för att ställa diagnos på patienten, tillsammans med histologiska preparatfärgningar, finns. Dessutom finns en databank där över 80 stycken kliniska parametrar bland annat från patientens blodprov samlats och utifrån dessa prover har stora dataanalyser (olika sk. –omics) gjorts ifrån gen- till proteinnivå. Det är med andra ord en enorm datamängd som BiKE innehåller från de patienter som samtyckt till att donera sina halspulsåderplack till kärlkirurgiforskningen.

Ljubica Perisic Matic är forskare i Hedins grupp och hon berättar om sina intryck från den första gången hon var på operation för att hämta ett vävnadsprov och förstod att operationen gjordes under lokalbedövning. "Där låg patienten med halsen öppen och Ulf sa till honom; 'titta mot fönstret, där står forskaren som ska ta hand om ditt prov, vinka till henne', och patienten vinkade. Det ger en extra dimension för mig som står på labb att få inblick i hur patienterna har det" säger Ljubica.

Kärlkirurgigruppen består både av läkare på kliniken och forskare på laboratoriet. Ljubica är en drivande forskare inom BiKE och hon lägger ner ett stort arbete med att analysera alla data som kommer från biobankens samtliga tre ben. Det gäller att kunna se den biologiska relevansen i den massiva information som genereras och Ljubica samarbetar med forskare vid Science for Life Laboratories på andra sidan Solnavägen. "Att sätta upp och driva BiKE är ett stort arbete som involverar många medarbetare inom både vår och Göran Hanssons grupp. Vi gör all administration och logistik själva" säger Ljubica. "Om det inträffar en akut operation så måste vi släppa allt som vi för stunden håller på med, något som kan inträffa flera gånger i veckan och många medarbetare i våra forskargrupper måste vara involverade för att det ska vara möjligt" fortsätter hon.

För Kärlkirurgigruppen fungerar BiKE inte bara som ett uppslagsverk för att bekräfta experimentella fynd utan ger även möjligheter för att skapa nya hypoteser, som sedan kan undersökas vidare experimentellt. "Hittills har vi kunnat bekräfta andra forskargrupper experimentella försök", säger Ulf Hedin. "För att få ut en artikel med högt genomslag måste man ha humandata och där är vårt bidrag nödvändigt men vi har även många projekt för vår egen del som skapats från upptäckter i BiKE". Beroende på vad man hittar i BiKE kan gruppen vara pådrivande över vilken riktning projektet ska ta och sitta i förarsätet när det kommer till att utforma experimenten som ska bekräfta och stärka fynden. "Biobanken är extremt kostnadseffektiv. Visst, vi har investerat mycket tid och pengar i att organisera den men nu när vi har kommit upp till ett tillräckligt antal prover har vi en stor utväxling av användbar information" säger Ljubica. Banken är i sig inget forskningsprojekt utan ett verktyg, ett verktyg som tagit mer än tio år att ta fram. Men nu har grupperna tillsammans kommit till ett skede där de kan skörda frukten av hårt arbete, samarbetena har fullkomligt exploderat på senare år. För tillfället löper över 60 aktiva projekt som involverar BiKE, mer än 70 artiklar har publicerats och projektet har sysselsatt i runda slängar 15 doktorander och postdocs.

Själva arbetar Hedins grupp med projekt som syftar till att förstå mekanismer bakom plackinstabilitet i halspulsådern och att utveckla såväl biomarkörer som diagnostik för instabila plack, forskning som i slutändan kan motverka stroke och hjärtinfarkt. I dessa arbeten utgör BiKE en resurs för att identifiera viktiga molekyler och processer som sedan undersöks närmare i cellkultur- och djurmodeller. Utveckling av biomarkörer och diagnostik görs i samarbete med forskargrupper på SciLife, KTH, Klinisk Fysiologi och Neuroradiologi. En grundhypotes i arbetet är att kärnväggens glatta muskelceller och förkalkningsprocesser har en stabiliserande roll i åderförkalkning vilket gjort att många projekt inriktats på studier av dessa celler. I ett nyligen publicerat arbete har exempelvis BiKE data använts för att identifiera ett flertal, hittills okända, glattmuskelcell markörer som tycks reglera de specifika egenskaper dessa celler har i kärnväggen. Andra projekt, som också baseras på data från BiKE, omfattar studier av faktorer som styr överlevnad och tillväxt av glatta muskelceller och hur dessa celler bidrar till förkalkningsprocesser, både i åderförkalkning och i kärnväggen hos patienter med diabetes eller njursjukdom.

FAKTA: ateroskleros, karotisstenos

Åderförkalkning utgör grundorsaken till död och invaliditet vid kardiovaskulär sjukdom.

När åderförkalkning blir skör och brister (s.k. instabil åderförkalkning), bildas en blodpropp som kan orsaka hjärtinfarkt och slaganfall (stroke).

Karotisstenos är förträngningar orsakade av åderförkalkning i halspulsådern som vid instabilitet kan ge proppar i hjärnans cirkulation och stroke.

Patienter med övergående (TIA) eller diskreta stroke symptom och tät karotisstenos behandlas med operation där åderförkalkningsplacket tas

bort.

Idag saknas såväl möjligheter att upptäcka plackruptur hos riskpatienter, som undersöknings-metoder som kan lokalisera instabila förträngningar. Även riktade läkemedel som stabiliserar åderförkalkning och kan förhindra hjärtinfarkt och stroke saknas.

Text: Ingela Loell

Ingela Loell
Vetenskaplig koordinator
mobil: 076-644 13 00
ingela.loell@ki.se

Centrum för molekylär medicin
CMM L8:05
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm