

Miten ATY 2.0 hanke edesauttaa tutkimuksellisten löydösten tehokkaampaa translationaalista hyödyntämistä diagnoosi- ja hoitomenetelmiksi?

13.6.2023

Annakaisa Haapasalo

Professori, molekulaarinen neurogeneraatio



Euroopan unionin
osarahoittama

Uudistuva ja osaava Suomi 2021–2027



Pohjois-Savon liitto



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

Molekulaarisen neurodegeneraation tutkimusryhmä



Varhain puhkeavien aivorapeumasairauksien tautimekanismien ja biomarkkerien translationaalinen tutkimus

Ryhmän johtaja: Annakaisa Haapasalo, professori

Tohtoritutkija

- Dorit Hoffmann, Dr. rer. nat.

Väitöskirjatutkijat

- Nadine Huber, MSc
- Tomi Hietanen, FM
- Elena Ppali, MSc

Maisteritutkijat

- David Rieger, BSc (Erasmus exchange student)
- Viivi Pekkala, FK
- Pinja Tornainen, FK



EMIL AALTOSEN SÄÄTIÖ



SUOMEN AIVOSÄÄTIÖ

ALStuttu
ALS-tutkimuksen tuki ry



Kuopion yliopistosäätiö



GENOMMED
GENETICS AND MECHANISMS IN TRANSLATIONAL MEDICINE





Mitä on translationaalinen tutkimus?



“Potilaista tautimalleihin ja -mekanismeihin ja takaisin”

- Perus- ja kliinisten tutkijoiden läheinen yhteistyö

Tutkimuslöydösten translationaalinen hyödyntäminen
ATY 2.0-hankkeessa:

ESIMERKKEJÄ OMASTA TUTKIMUKSESTA



Varhain puhkeavien aivorappeuma-sairauksien translationaalinen tutkimus

Annakaisa Haapasalo UEF
Eino Solje KYS/UEF
Johanna Krüger, OYS/OY
Anne M. Remes, HY

Kuopion yliopistollinen sairaala
(KYS)



+

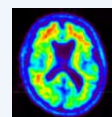
Oulun yliopistollinen sairaala
(OYS)



Itä-Suomen yliopisto (UEF)



- Potilaat (geneettiset, sporadiset)
- Riskivarianttien kantajat
- Terveet kontrollit



- Kliininen status, kognitiiviset testit, neuropsykologinen ja neuropsykiatrinen arviointi
- Fyysinen aktiivisuus ja elintavat
- Aivokuvantaminen (PET, MRI)
- EEG
- Kallonulkoinen magneettistimulaatio (TMS)
- Likvor-, veri- ja muut näytteet
- Ihobiopsiat

A.I. Virtanen -instituutti (AIVI)
UEF Aivotutkimusyksikkö (ATY)
UEF Biomarkkerilaboratorio



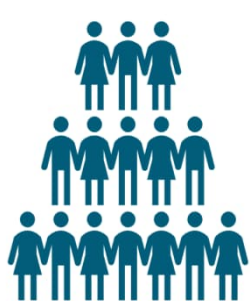
- Ihon sidekudossolut
- Monikykyiset indusoidut kantasolut (iPSC)
- iPSC-pohjaiset potilasperäiset aivosolumallit
- Molekyylimekanistiset tutkimukset
- Biomarkkeritutkimukset



Veren biomarkkerit otsalohkodementian (FTD) erotusdiagnostiikassa ja etenemisen arvioinnissa

FTD:n erotusdiagnostiikka muista aivosairauksista, ml. psykiatriset sairaudet, on kliininen haaste

Single molecule array (Simoa)



FTD (n = 91)

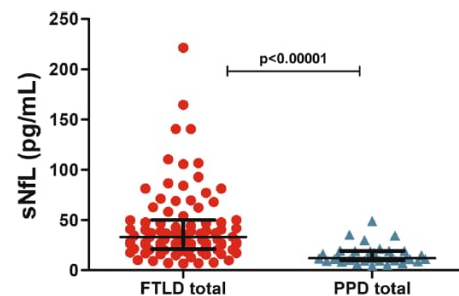
vs.



PPD (n = 34)

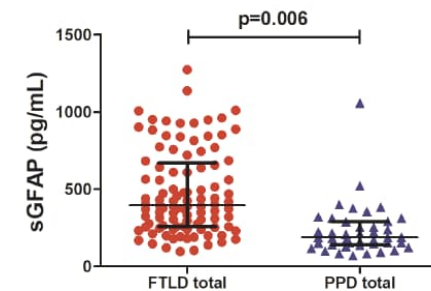
- ✓ Kliinisesti relevantit biomarkkerit diagnostiikkaan ja taudin etenemisen arviointiin

Seerumin neurofilamentti



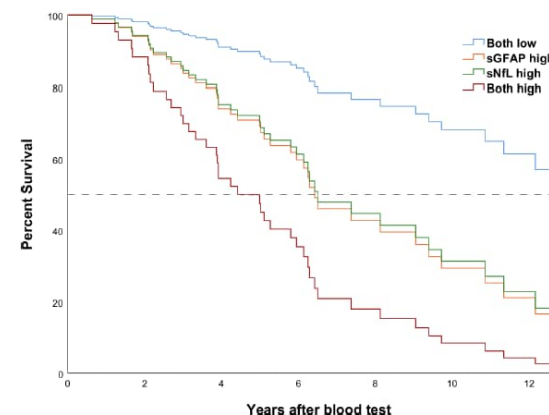
80% sensitivity and 85% specificity (AUC = 0.850, 95% CI 0.776–0.923), cut-off 19 pg/ml

Seerumin GFAP



77.2% sensitivity and 73.8% specificity (AUC = 0.820, 95% CI 0.745 to 0.896), cut-off 254.0 pg/ml

Taudin eteneminen



Katisko et al., J Neurol, 2019;
Katisko, Cajanus, Huber et al., JNNP, 2021



Verestä mitattavat tulehdusmarkkerit korreloivat FTD-potilaiden kliinisiin piirteisiin

Immuunijärjestelmän muutokset osana FTD:n tautipatogeneesia →
Korkeammat pro-inflammatoristen sytokiinien RANTES:n tai MCP-1:n ja matalammat anti-inflammatorisen IL-10:n tasot FTD-potilaiden veressä korreloivat parkinsonismioireisiin ja taudin nopeampaan etenemiseen



- ✓ Voidaanko muutoksia nähdä myös potilasperäisissä tautimalleissa, ml. aivojen tulehdussoluissa, mikrogliaissa?

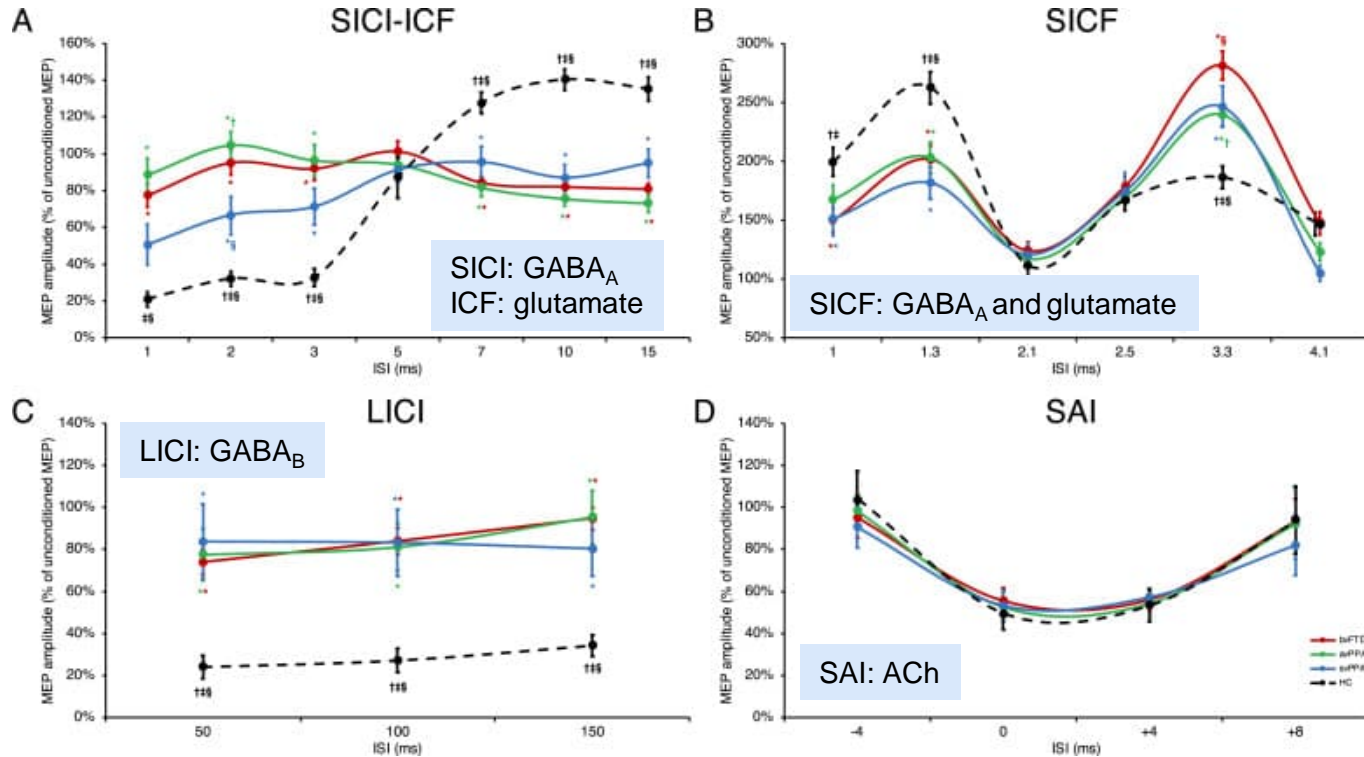
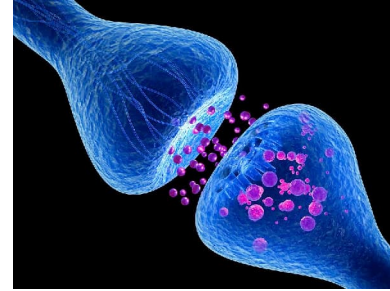


Geneettisten ja sporadisten FTD-potilaiden iPSC-mikrogliaat eroavat tulehdusprofiililtaan

- ✓ Molekyylimekanismien selvittäminen tarjoaa uusia biomarkkeri- ja lääkekohteita



Kallonulkoisen magneettinen stimulaatio (TMS) paljastaa hermovälittäjäainehäiriöitä FTD:ssa



GABA- ja glutamaattivälitteisten hermovälittäjäainejärjestelmien häiriöt FTD:ssa → synapsien rakenteiden ja toiminnan muutokset?

- SICI: short interval intracortical inhibition
- ICF: intracortical facilitation
- SICF: short interval intracortical facilitation
- LICI: long interval intracortical inhibition
- SAI: short latency afferent inhibition



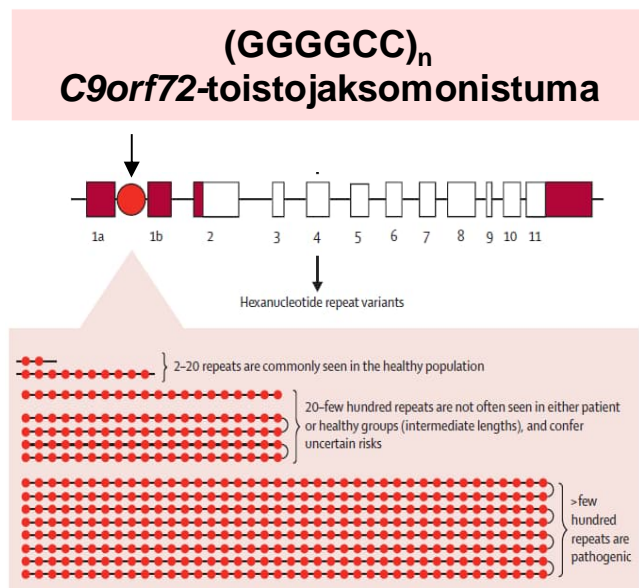
Synapsihäiriöt FTD-potilaiden iPSC-hermosoluissa

- ✓ FTD-potilasperäiset iPSC-hermosolut tutkimusmalleina synapsihäiriöiden tutkimuksessa ja biomarkkeri- ja lääketestauksessa

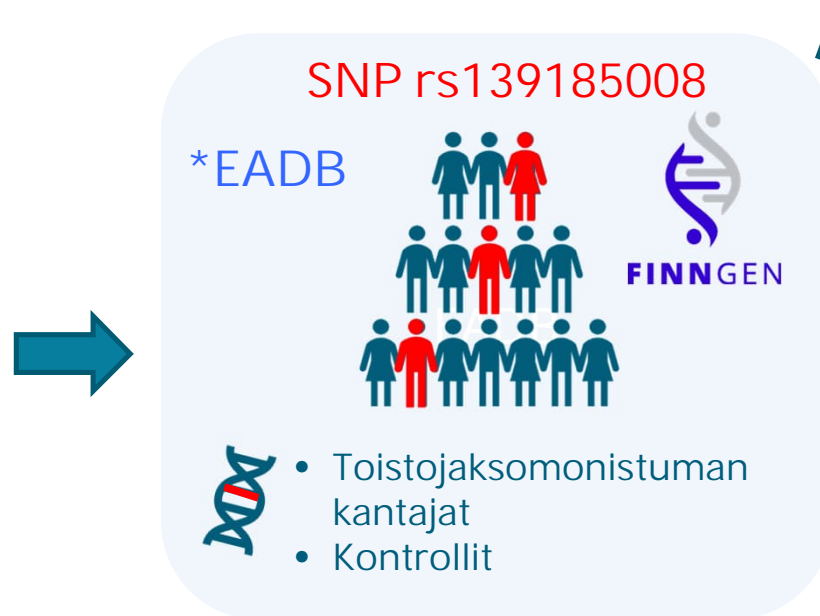


Uusi *C9orf72*-toistojaksomonistuman tunnistava geneettinen markkeri

- *C9orf72*-toistojaksomonistuma on yleisin FTD:a ja ALS:a aiheuttava geenimutaatio
- Sitä ei voi havaita suoraan genomilaajuisissa assosiaatioanalyyseissä



Rohrer et al., Lancet Neurol, 2015



*The European Alzheimer & Dementia Biobank

Voimakas assosiaatio FTD:aan ja ALS:iin

Rostalski et al., J Alzheimers Dis, 2021



Rekrytointi biopankeista
esim. Itä-Suomen biopankki



Kantajuuden varmistus
genotyypipaamalla (RP-PCR)
ATY:ssa



Geneettisesti varmennetut tai
riskissä olevat henkilöt lääke- ja
biomarkkeri yms. tutkimuksiin ja
tautimallinnukseen

Tutkimuslöydöistä diagnoosi- tai hoitomenetelmiksi ATY 2.0:ssa



- Vahva ja monipuolinen aivosairauksien **kliininen ja perustutkimus ja yhteistyö**
→ *translationaalinen tutkimus*
 - ✓ Hyvin kliinisesti ja geneettisesti karakterisoidut potilaskohortit, -näytteet ja olemassa oleva data
 - ✓ Tutkimusideat ja -löydökset potilaista tautimalleissa testattaviksi → tautimekanismit
- Tutkittavien **rekrytointi biopankeista ATY:yn**
 - ✓ Sopivat potilaat tai riskissä olevat henkilöt sopiviin tutkimuksiin oikeassa vaiheessa
- Potilasperäisten tautimallien perusteellinen molekyyli- ja toiminnallinen karakterisaatio **tautimekanismien ymmärtämiseksi**
 - ✓ Uudet biomarkerikandidaatit ja lääkehoidon kohteet testattaviksi/validoitaviksi potilasnäytteissä
- Potilasperäisten **tautimallien hyödyntäminen translationaalisina alustoina** uusien biomarkerien ja lääkkeiden kehitystyössä ja testaamisessa
- Tehokkaasti hyödynnettävissä olevat **infrastrukturi, aineistot ja osaaminen** biomarkeri- ja lääketutkimuksiin **yritisyhteistyössä**





UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND



A.I.VIRTANEN
INSTITUTE

UEF  **NEUROSCIENCE**
RESEARCH COMMUNITY

Kiitos!

annakaisa.haapasalo@uef.fi



@HaapasaloLab



Euroopan unionin
osarahoittama

Uudistuva ja osaava Suomi 2021–2027



Pohjois-Savon liitto



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND