Forskning på autoimmune leversykdommer

Johannes R. Hov

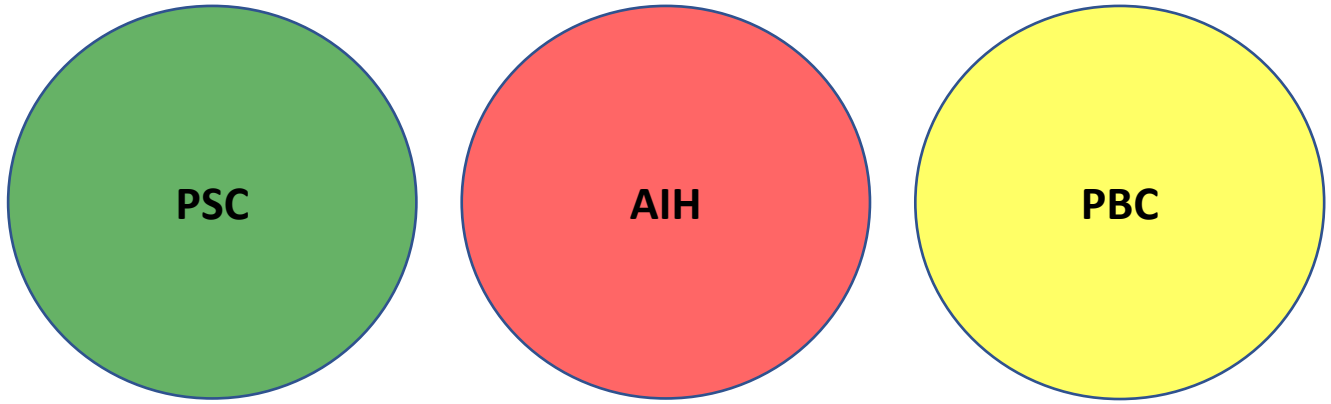
Norsk senter for PSC

Oslo Universitetssykehus og Universitetet i Oslo

Temaer

- Hvorfor forsker vi
- Forskning på sykdomsmekanismer
  - «Grunnforskning», «translasjonsforskning»
- Forskning på behandling og oppfølging

Autoimmune leversykdommer



Primær skleroserende cholangitt

Primær biliær cholangitt

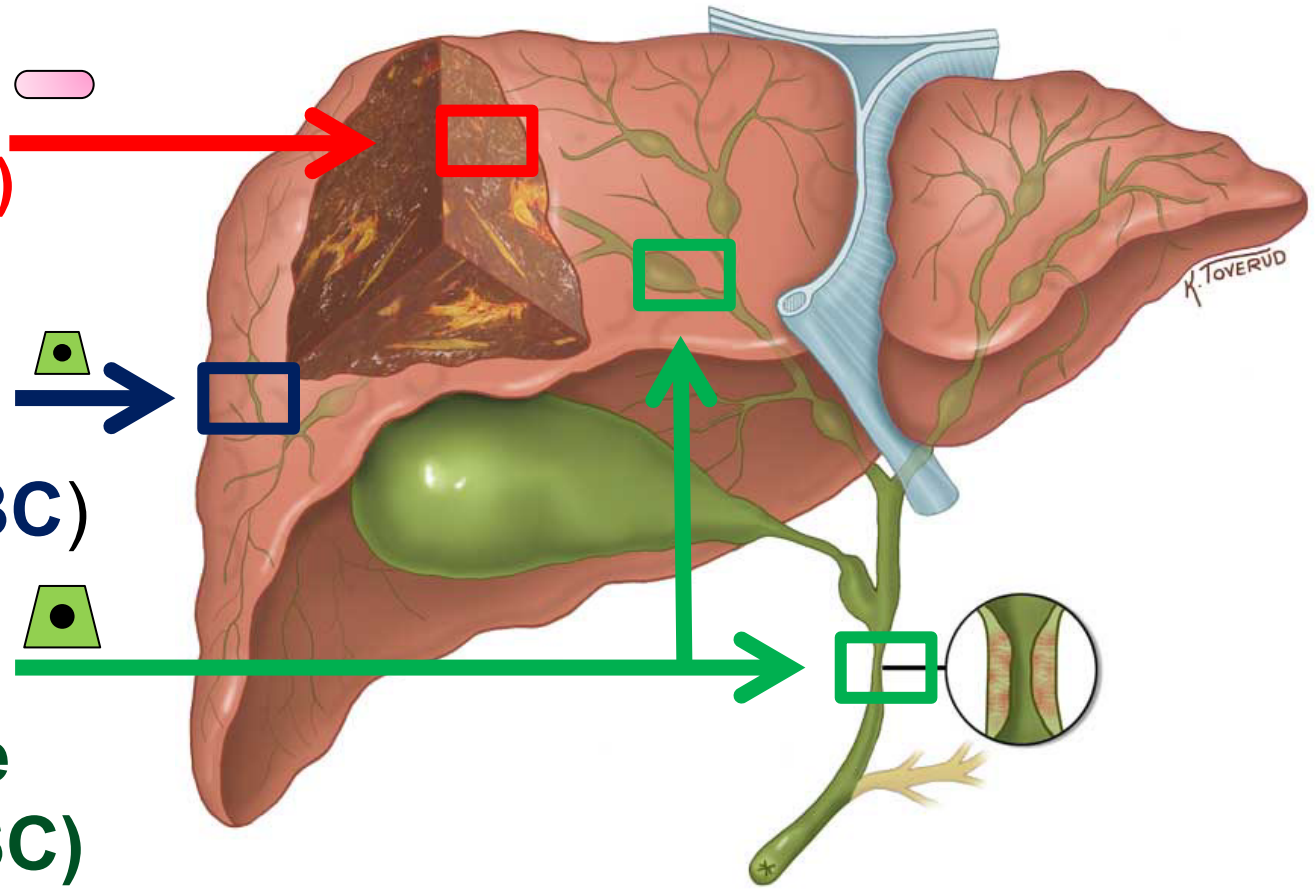
Autoimmun hepatitt

Autoimmune leversykdommer

Autoimmun hepatititt (AIH)
«hepatitt»

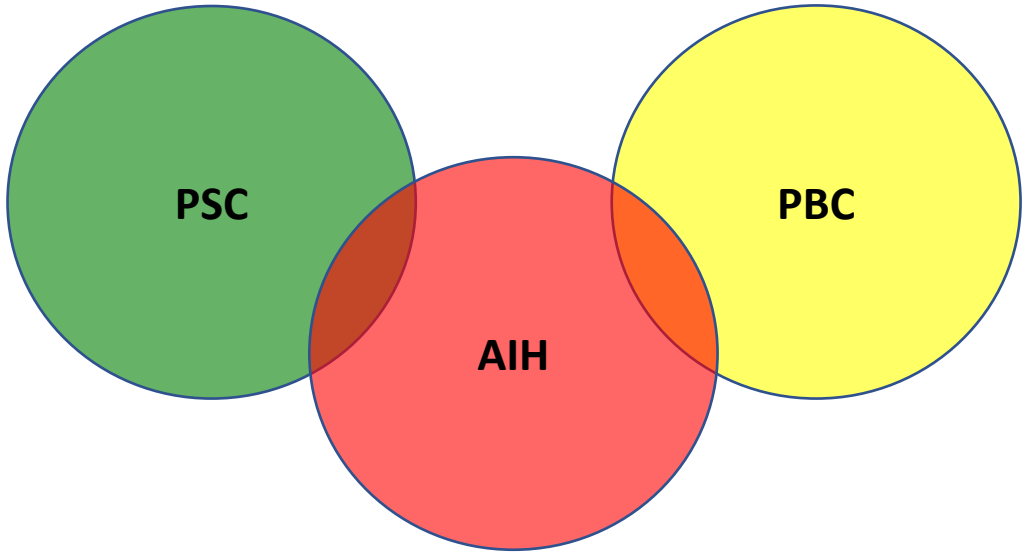
Primær biliær cholangitt (PBC)
«gallestase»

Primær skleroserende cholangitt (PSC)
«gallestase»



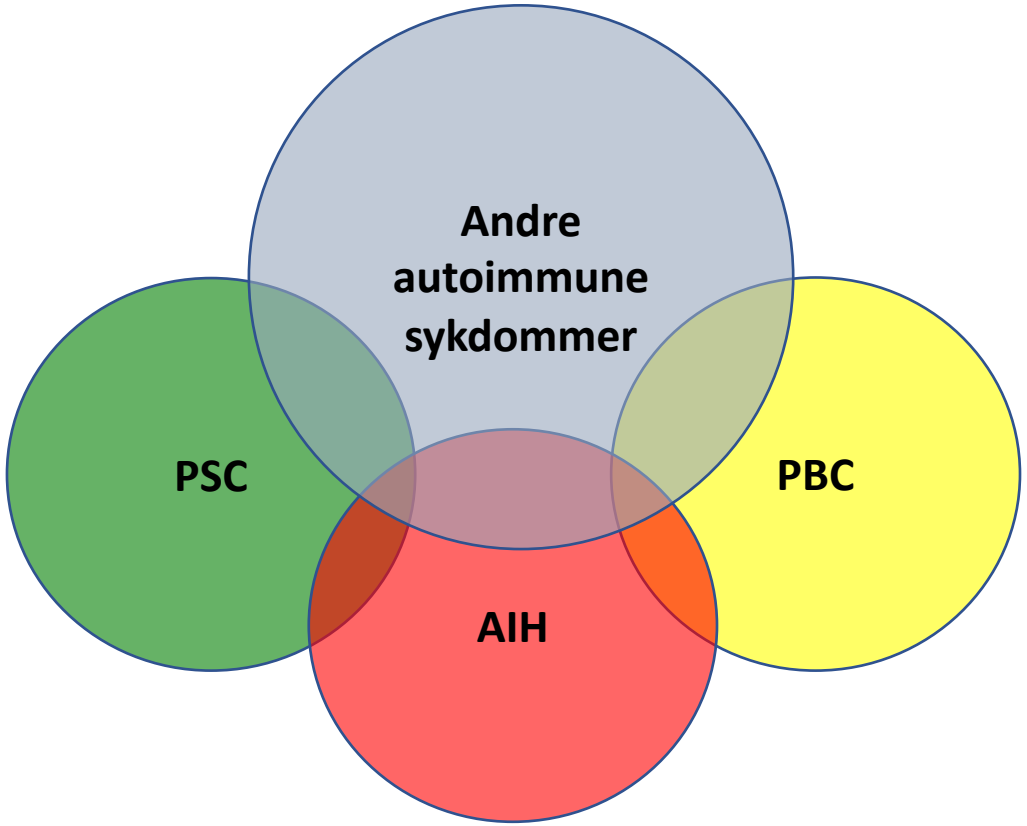
Courtesy of T.Folseraas

Autoimmune leversykdommer - fellestrekk



Autoimmune leversykdommer

- Hvorfor oppstår de?
- Hva driver sykdomsutviklingen?
- Kan vi påvirke/behandle den?



- Hvordan kan vi bedre diagnostikk, oppfølging og behandilng?

Hvordan studere sykdommer? «Biobank»

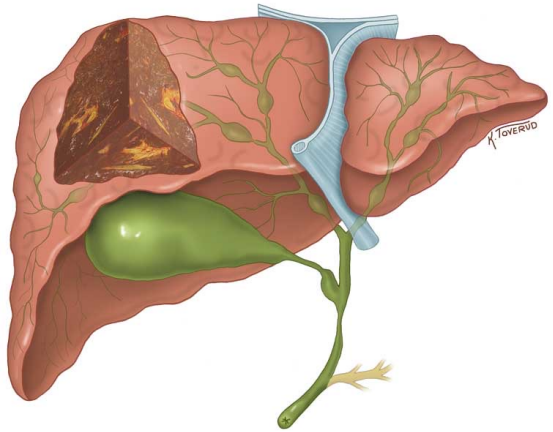
Forskning på sykdomsmekanismer

Sykdomsårsaker: arv og miljø

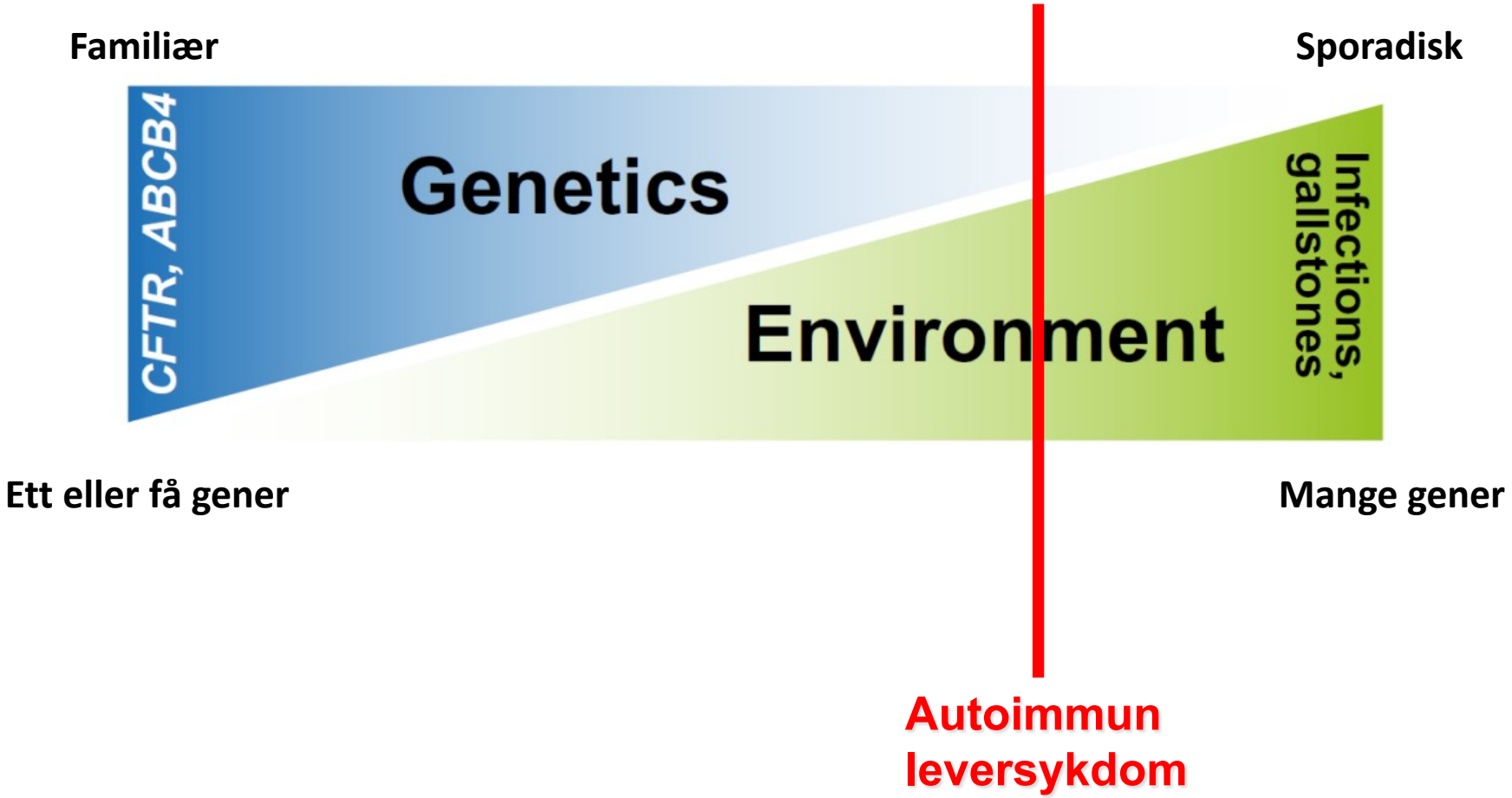
Miljø

X

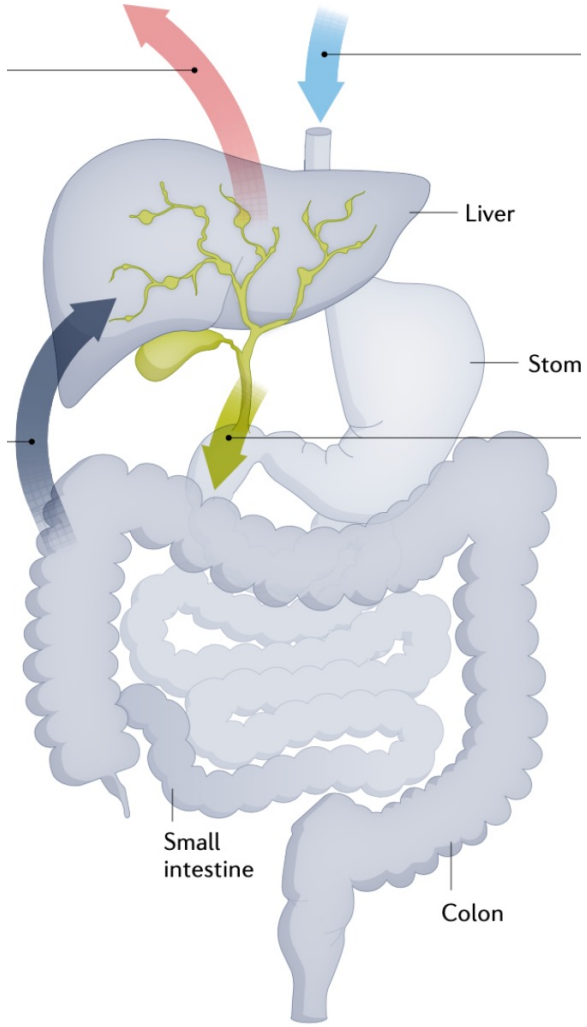
Gener



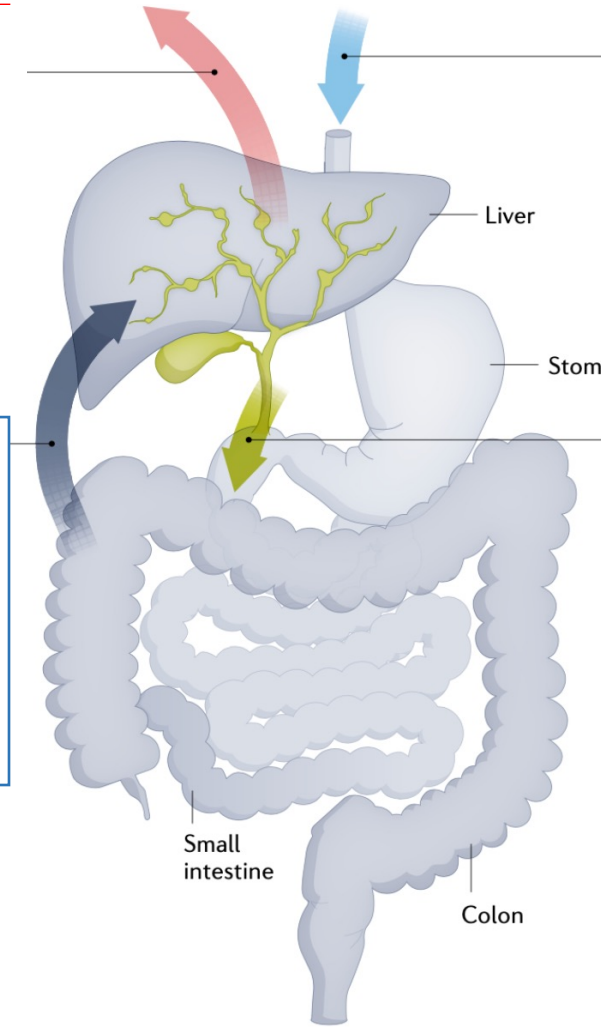
Sykdomsårsaker: arv og miljø



Sykdomsårsaker. «Tarm-lever-aksen»

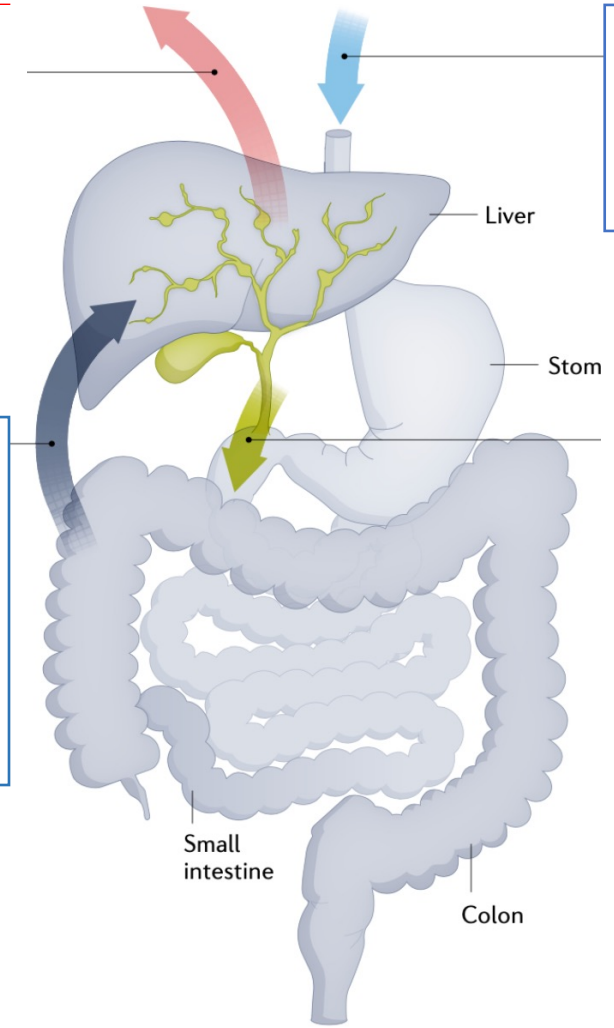


Sykdomsårsaker. «Tarm-lever-aksen»



Fra tarm til lever via portveneblod

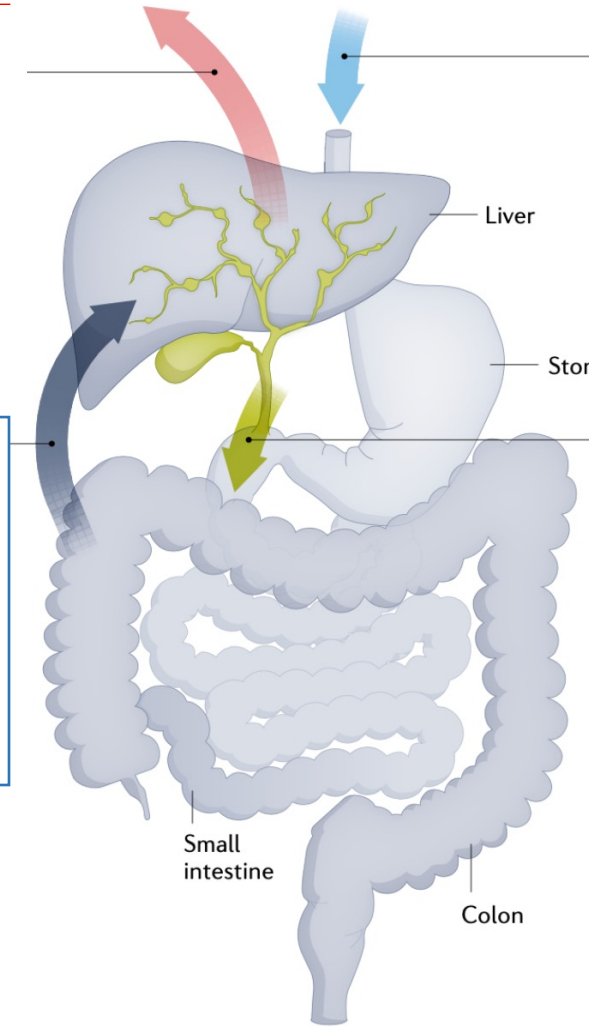
Sykdomsårsaker. «Tarm-lever-aksen»



Ytre faktorer (mat, medisiner..)

Fra tarm til lever via portveneblod

Sykdomsårsaker. «Tarm-lever-aksen»



Ytre faktorer (mat, medisiner..)

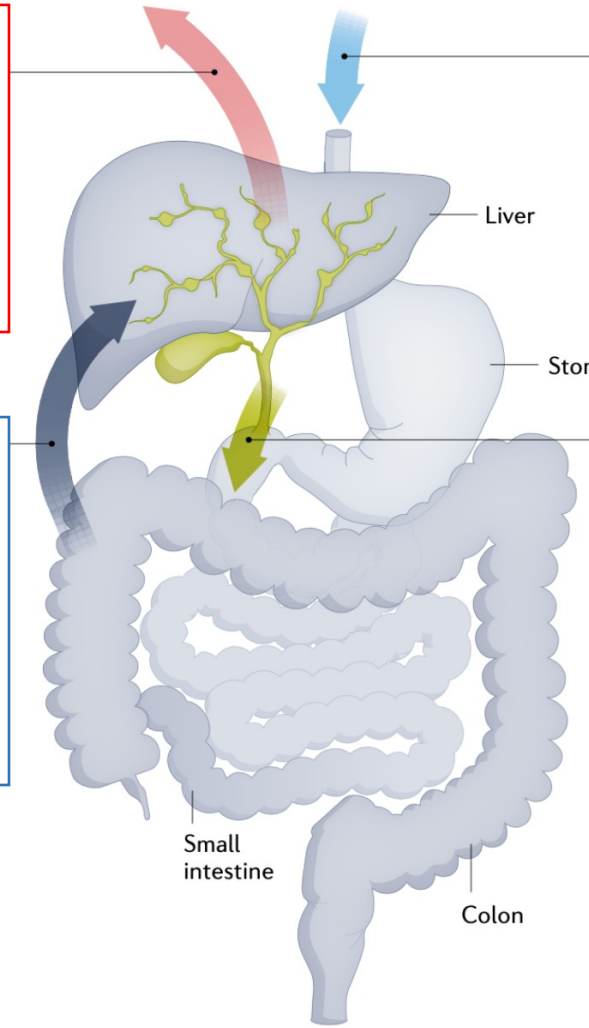
Fra tarm til lever via portveneblod

Fra lever til tarm via galle

Tarmfloraen og «tarm-lever-aksen»

Fra lever til blod og resten av kroppen

Ytre faktorer (mat, medisiner..)



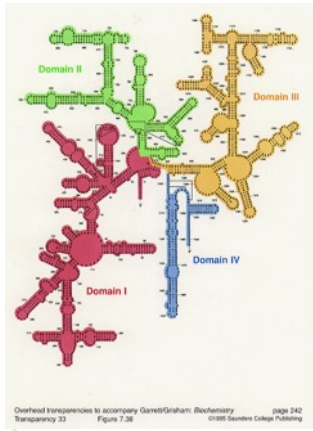
Fra tarm til lever via portveneblod

Fra lever til tarm via galle

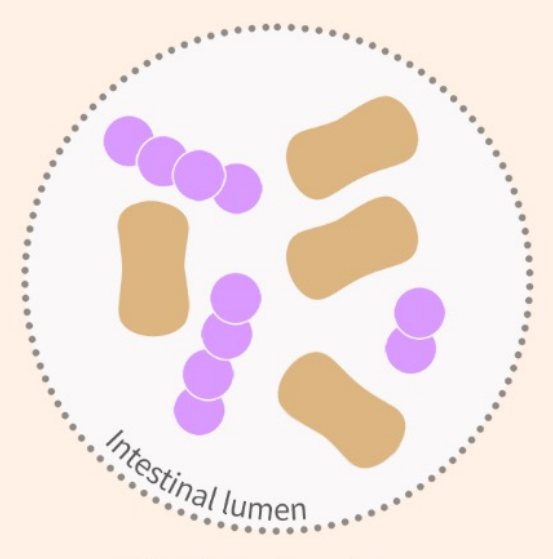
Hvordan studere tarmfloraen?

Photo: NoPSC

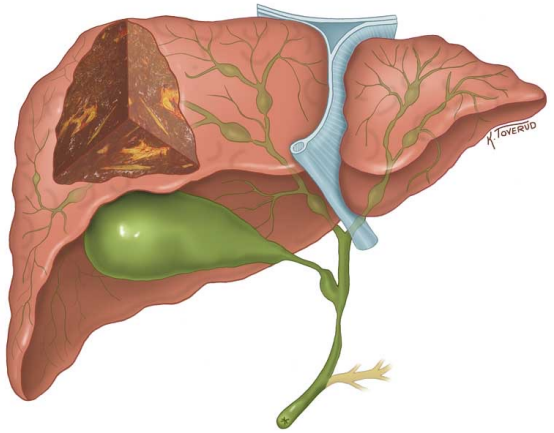
Equipment used for stool sampling.



Tarmfloraen ved autoimmune leversykdommer

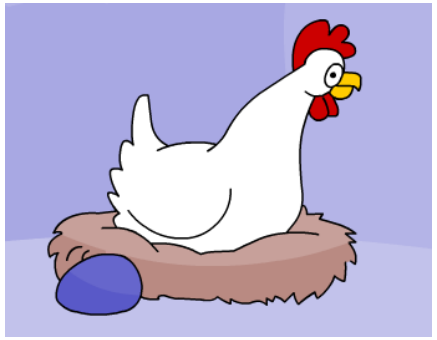


?



AIH, PBC og PSC:

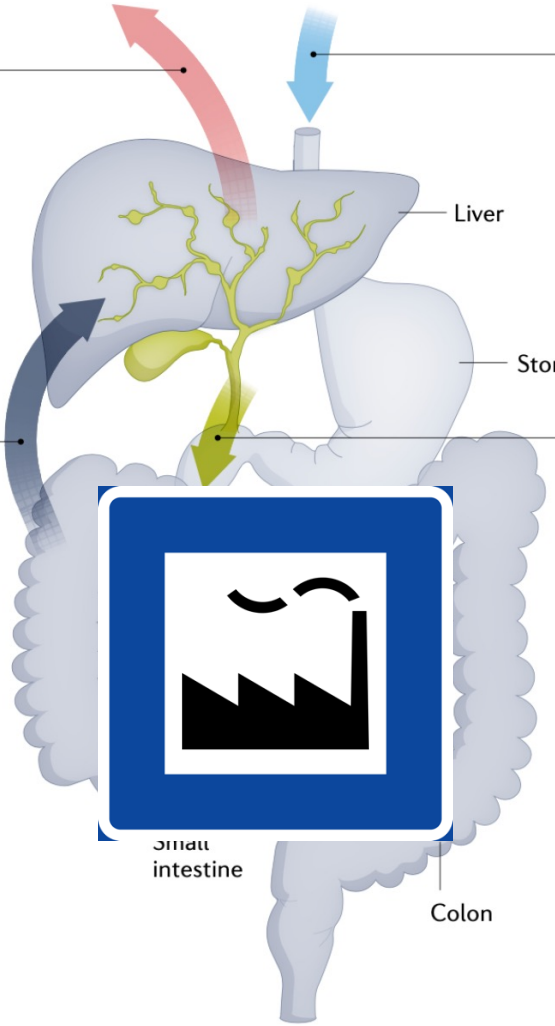
Redusert mangfold



Tarmfloraen og «tarm-lever-aksen»

Fra lever til blod og resten av kroppen

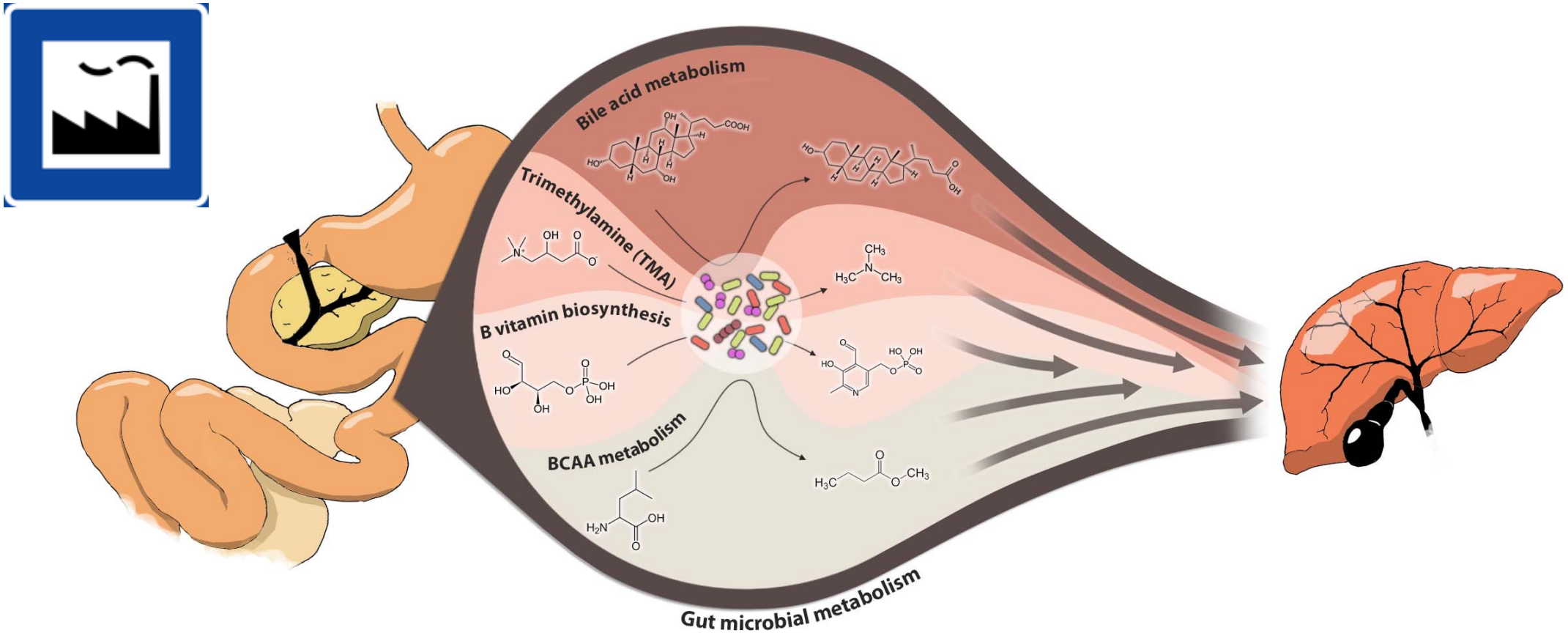
Ytre faktorer (mat, medisiner..)



Fra tarm til lever via portveneblod

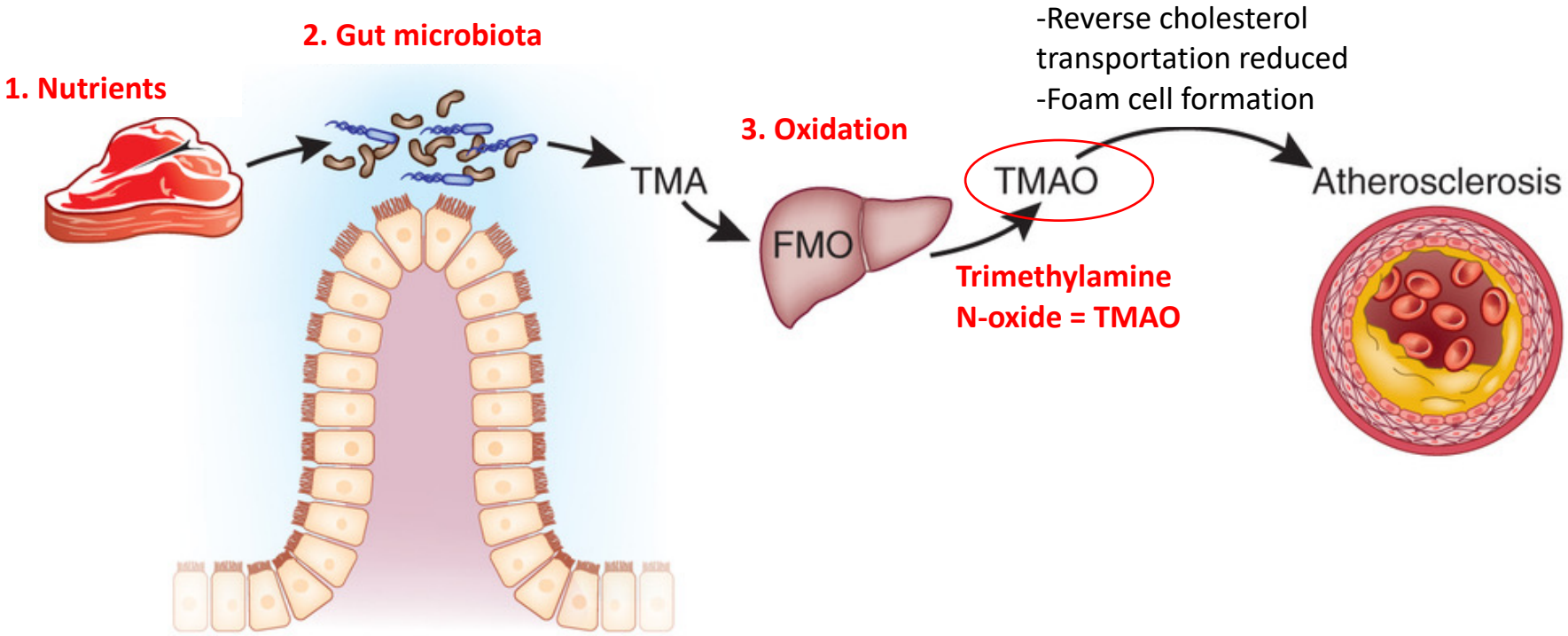
Fra lever til tarm via galle

En biokjemisk fabrikk som driver leversykdom?



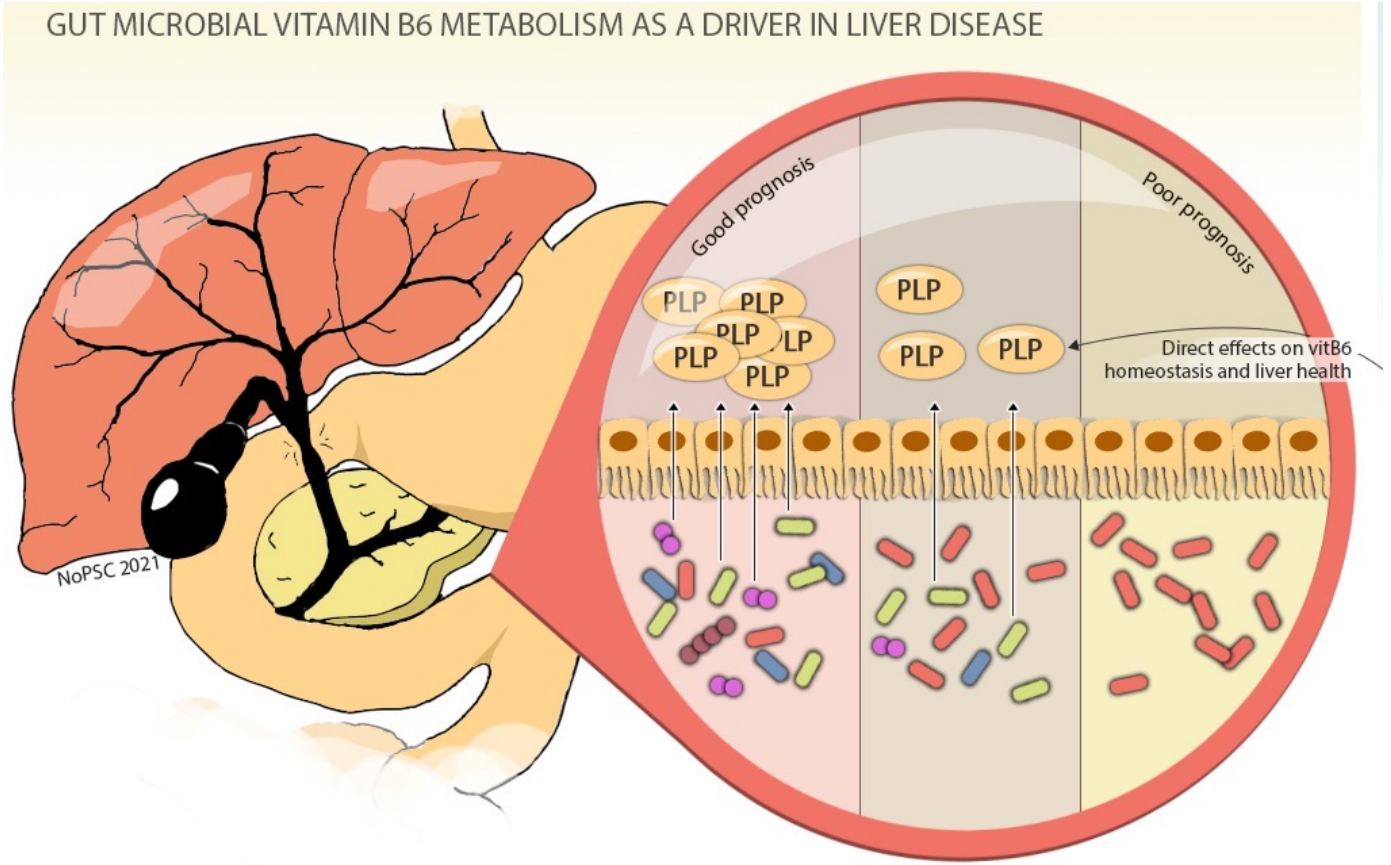
Figur: P.Braadland

Tarmbiokjemi og hjerte-karsykdom



Bäckhed, Nat Med 2013

Eksempel: Tarmflora disponerer for B6-mangel?



Figur: P.Braadland

Vitamin B6 – vi planlegger en studie! 2023

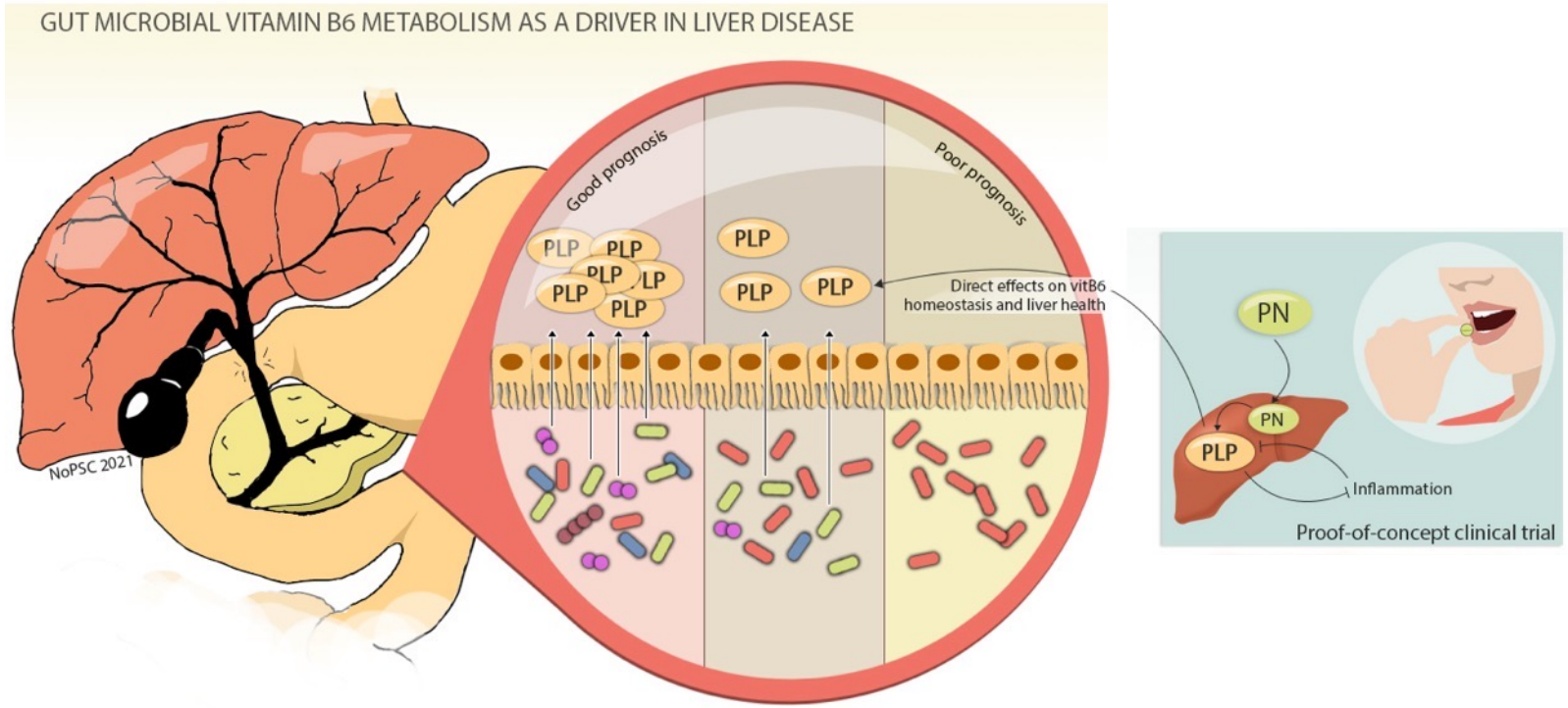
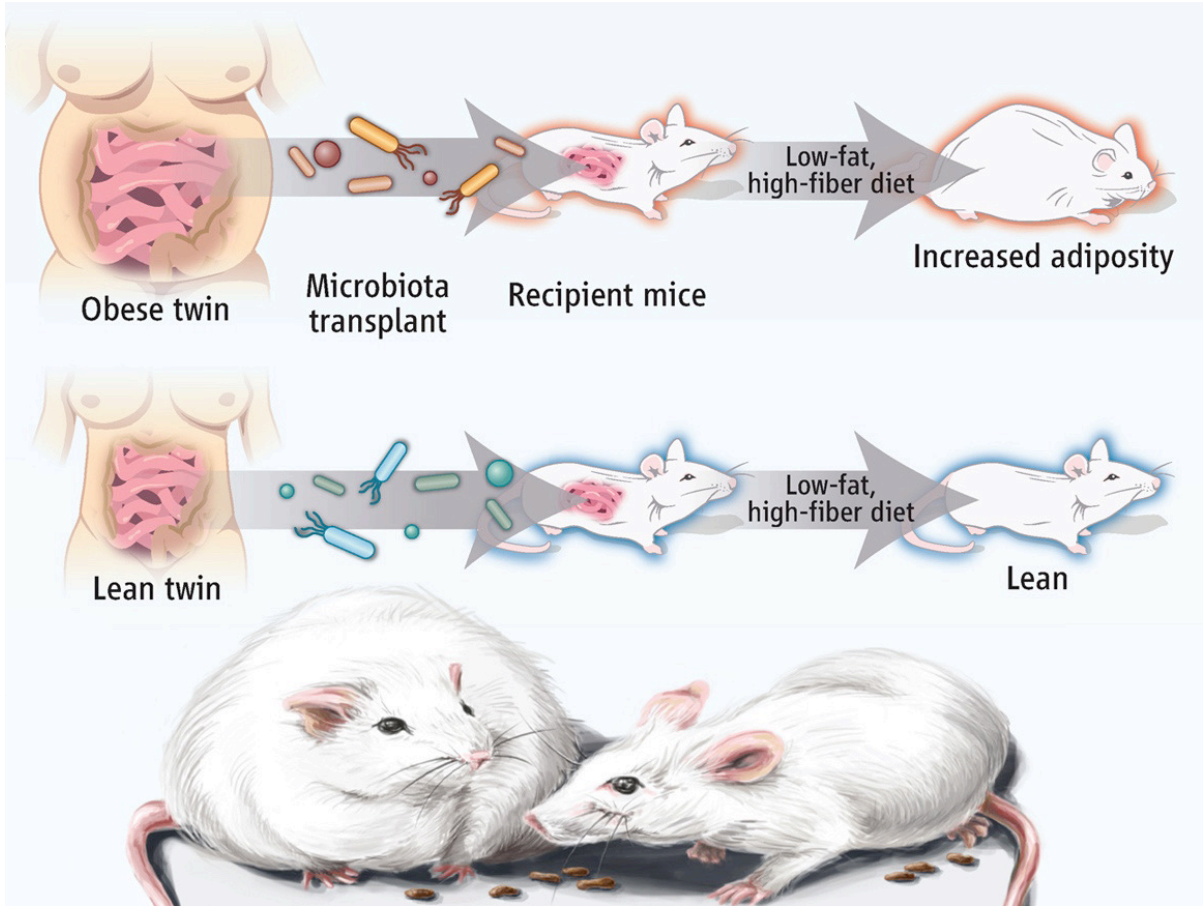


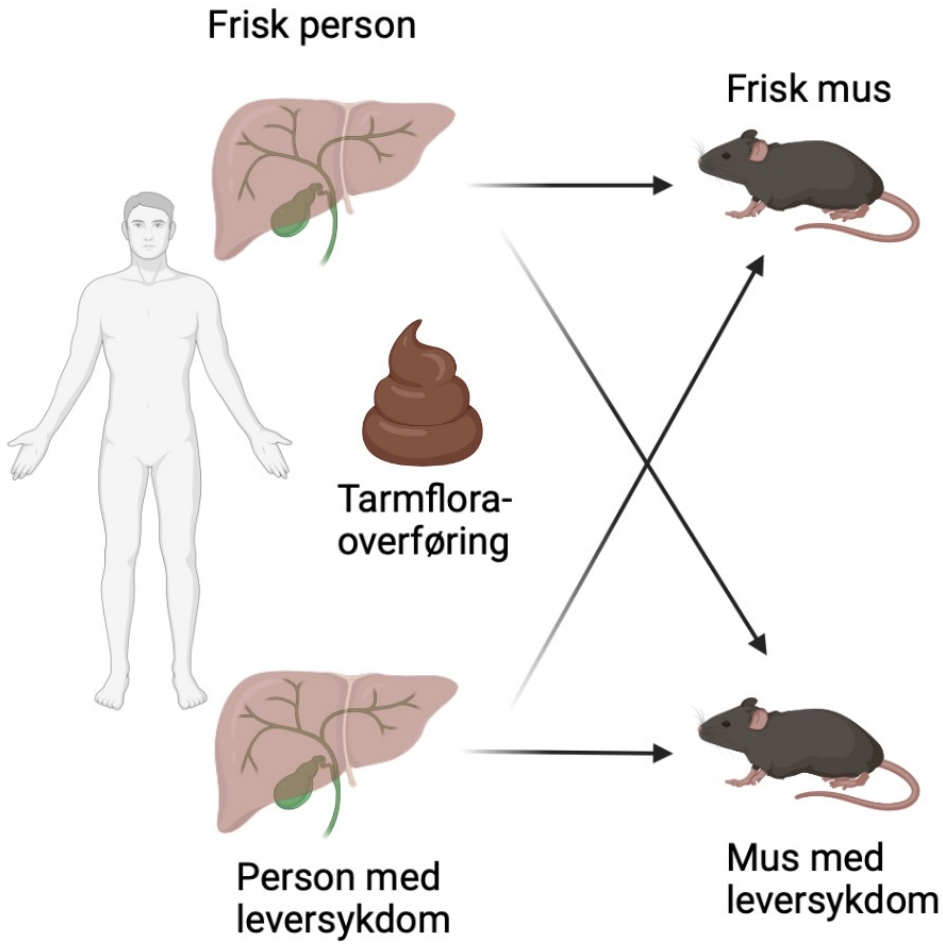
Figure: P.Braadland

Tarmfloraeksperimenter og overvekt



Ridaura et al. Science 2013
Walker AW. Science 2013

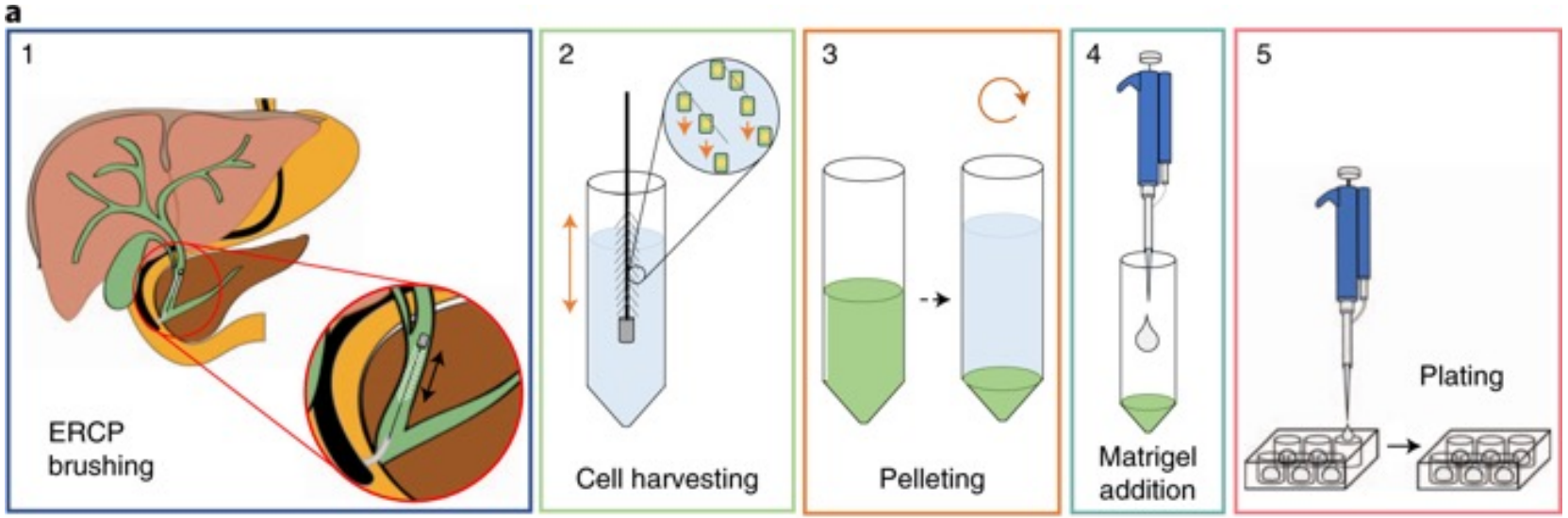
Tarmfloraeksperimenter ved leversykdom?



Hvordan eksperimentere med human lever?

Hvordan eksperimentere med human lever?

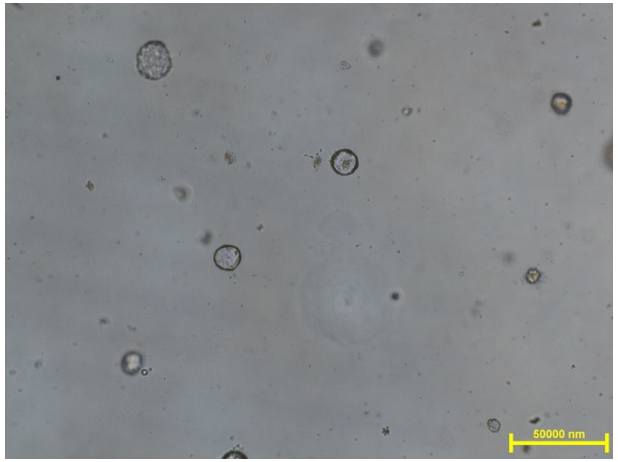
Espen Melum



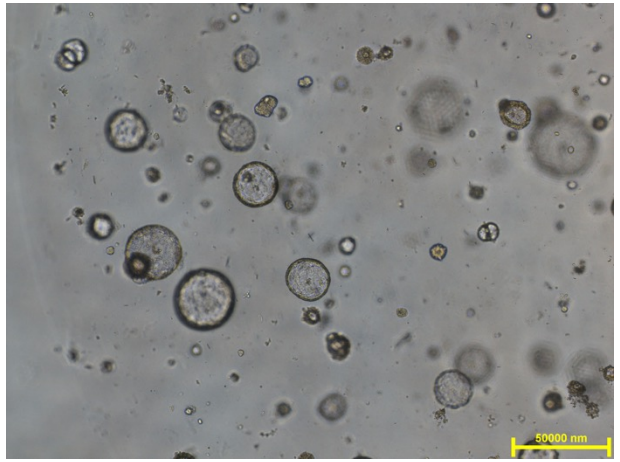
Figur: A. Frank

Hvordan eksperimentere med human lever?

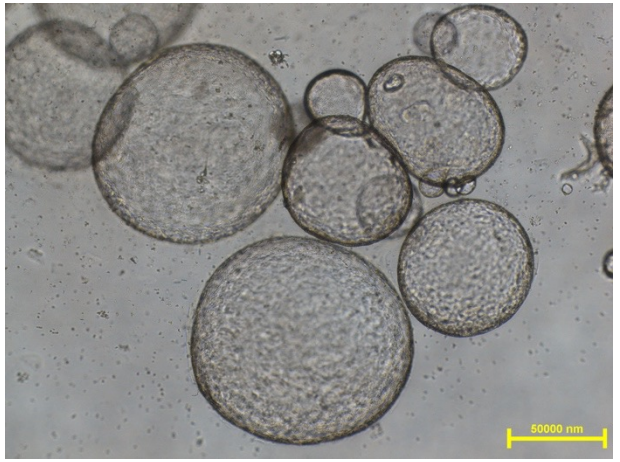
«Organoider»



4 days after isolation



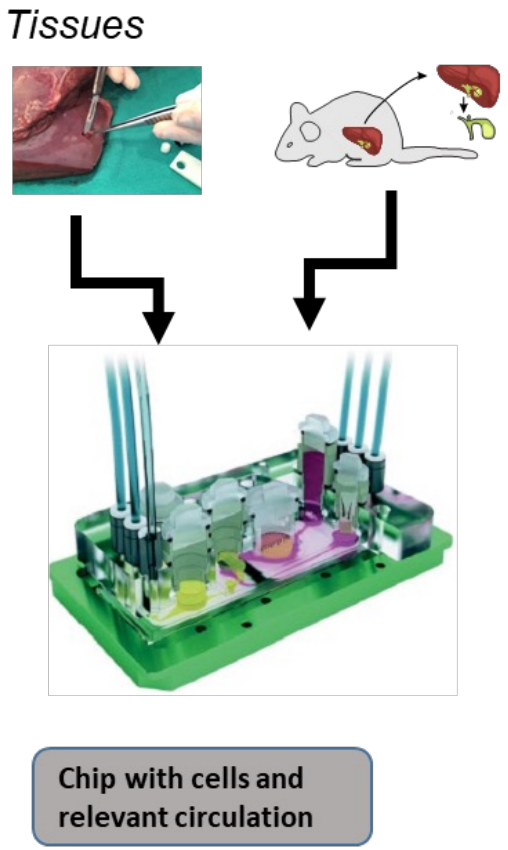
11 days after isolation, Split 2



18 days after isolation, Split 5

Figur: A. Frank

«Organ-on-a-chip»



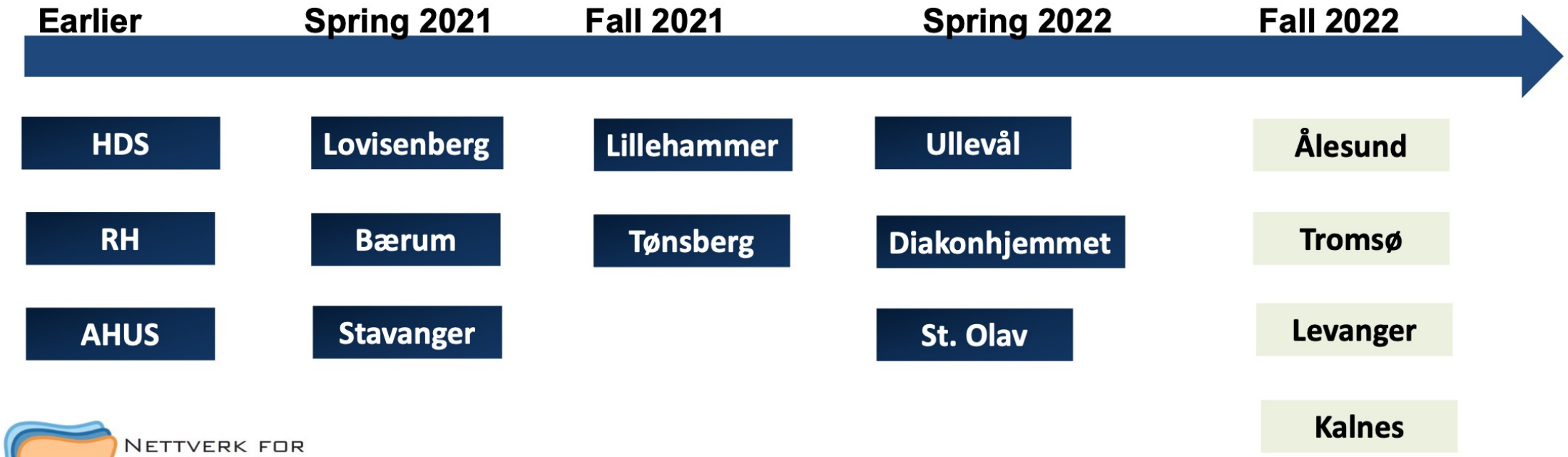
Forskning på behandling og oppfølging

Nasjonalt nettverk for autoimmune leversykdommer

- Kliniske behov
  - Samordning/kvalitetshevning
  - Likere diagnostikk, oppfølging, behandling
  - Ønskelig for både pasienter og leger

- Forskningsbehov
  - Inkludere flere deltagere i forskning («større studier»)
  - Hvordan måler vi sykdomsaktivitet og behandlingseffekt?

Nasjonalt nettverk for autoimmune leversykdommer



Nasjonalt nettverk for autoimmune leversykdommer

BOARD

STEERING GROUP
Mette Vesterhus
Trine Folseraas

STUDY COORDINATOR
Kristin Kaasen Jørgensen

HSØ: Svein Oskar Frigstad
HV:Lars Normann Karlsen
FAL: Åse Kjellemo

FUNDING

The project is funded by a generous donation from the Halloran Family Foundation (to ScandPSC)

NATIONAL PI COORDINATOR

VIEDOC SUPPORT & MONITORING BIOBANK & ECONOMY

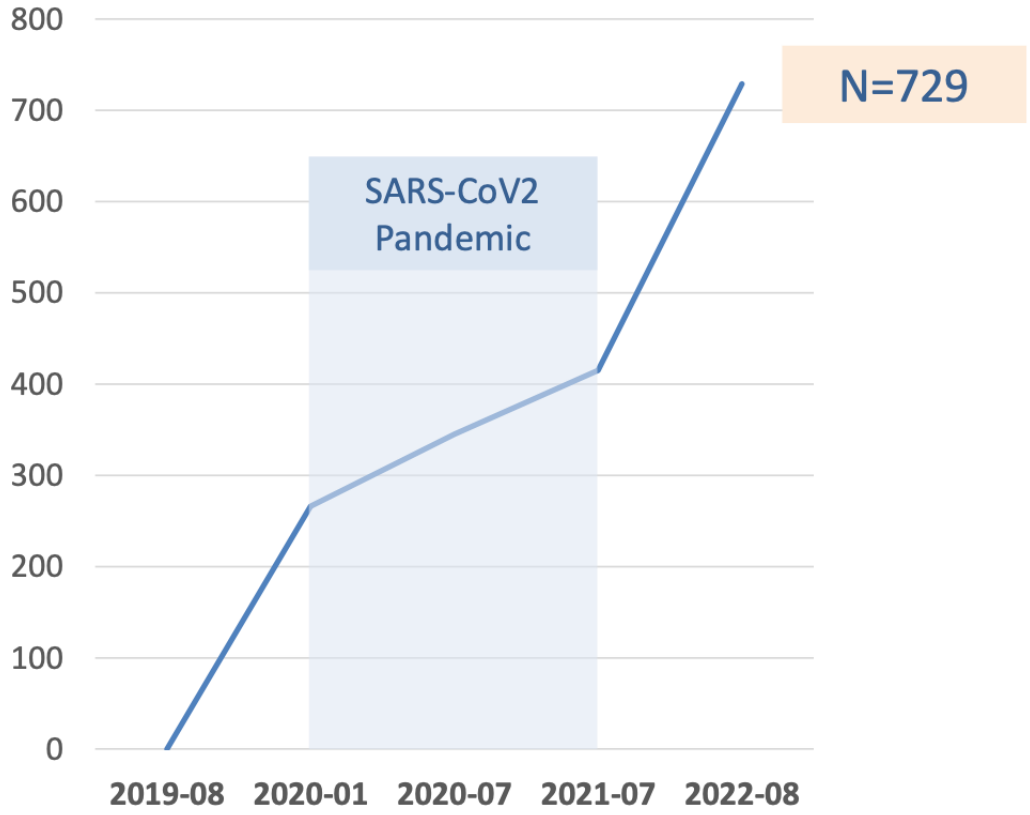
"Hofi" Helgadottir
Postdoc

Karen Rønneberg
Study nurse

Merete Tysdahl
Adm. NoPSC

For PSC foregår også en skandinavisk innsamling (ScandPSC)

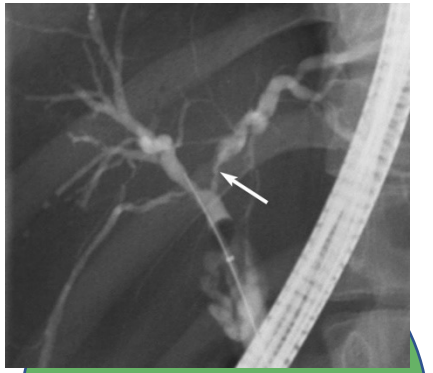
- Målet er å ha verdens største samling med deltagere med PSC
- Basis for forskning på biomarkører og rekruttering til kliniske studier

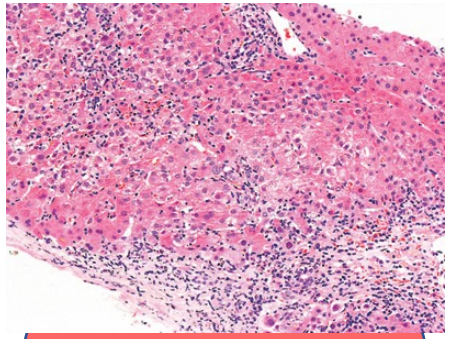


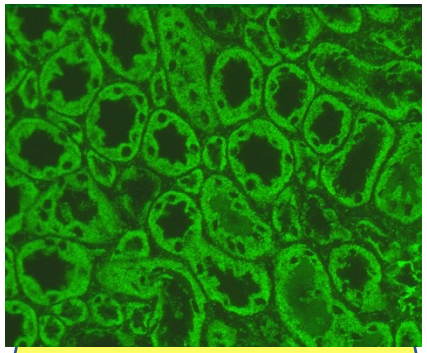
Klinisk forskning er ofte internasjonal

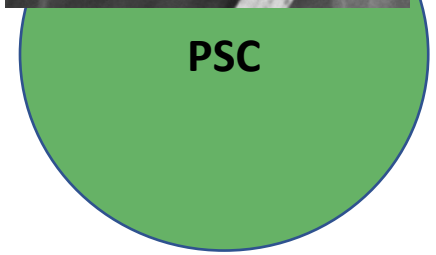
Hvilke spørsmål er det vi stiller?

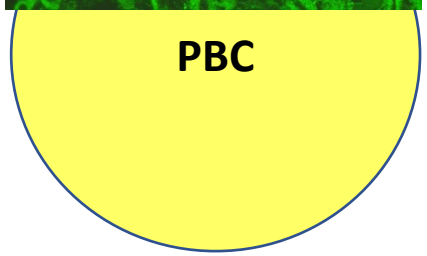
Hvordan stille en diagnose?









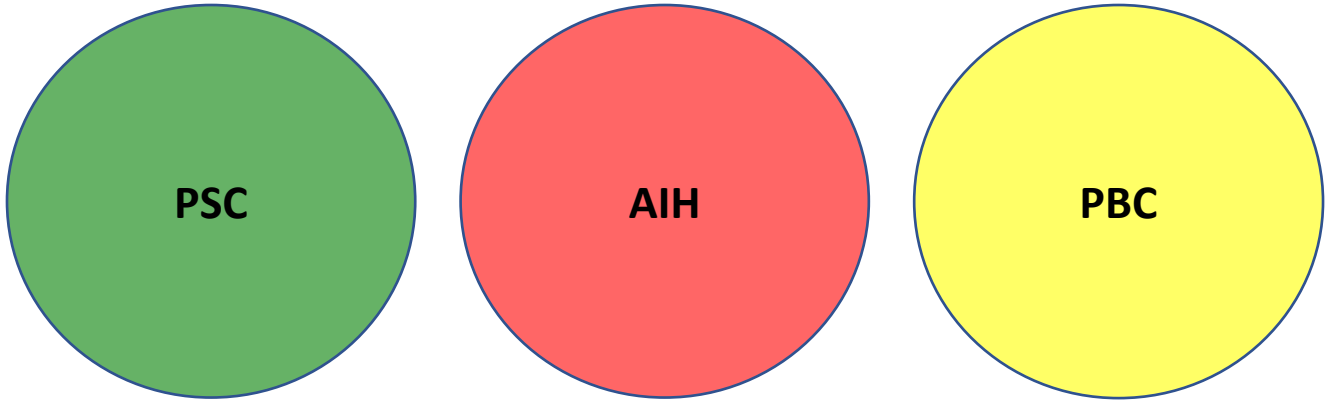


Cholangiografi
Fremstilling av galleganger på MR (eller ERCP)

Biopsi
Vevsprøve av leveren tatt med nål

Blodprøve
Antistoffer mot mitokondrier (AMA)

Hvordan måle sykdomsgrad eller behandlingseffekt?



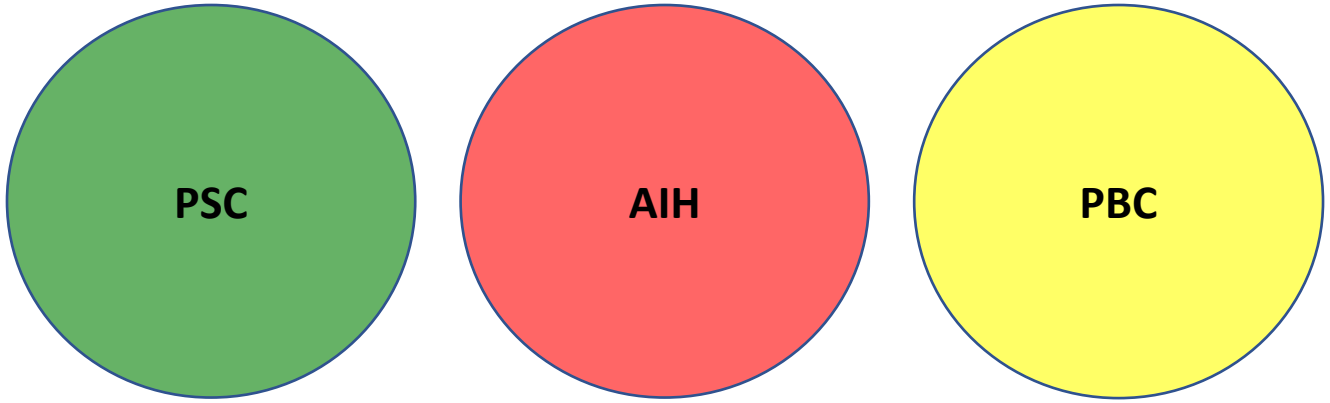
Leverprøver?
Ultralyd?
MR?

Leverprøver
Ultralyd?
Biopsi?

Leverprøver
Ultralyd?

Eksempel: Hvordan måle sykdomsgrad eller behandlingseffekt?

- **Alkalisk fosfatase** (ALP) – stiger ofte ved gallestase
- **ALAT** – stiger ofte ved betennelse i levercellene



PSC	AIH	PBC
ALP?	**ALAT**	**ALP**
Annet?	**IgG**	

Autoimmun hepatitt – hva foregår?

- Vi har effektiv behandling, men den virker ikke fullgodt hos alle og mange får bivirkninger, særlig på lang sikt
- Det pågår studier knyttet til å «måle sykdommen», med blodprøver, radiologi osv (MR)
- Det jobbes med «andrelinje»-behandling, utprøvning av forskjellige alternative immundempende midler
- Burde man utvide effektmålene? (hva med livskvalitet etc? PRO)

Primær biliær cholangitt

- Vi har effektiv behandling (ursodeoxycholsyre), men den virker ikke fullgodt hos alle.
  - Da finnes et alternativ/tillegg (obeticholsyre, Ocaliva) og av og til fibrater (Bezalip)

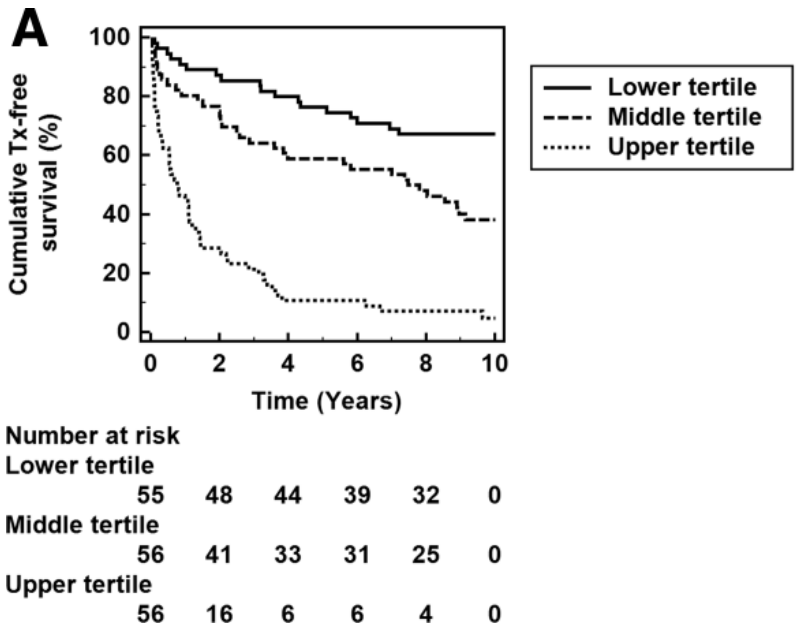
- Det går mange studier på alternative eller tilleggsmedisiner:
  - Immundempende, mot fibrose (arrdannelse), mot virus (??), en rekke andre «angrepspunkter»

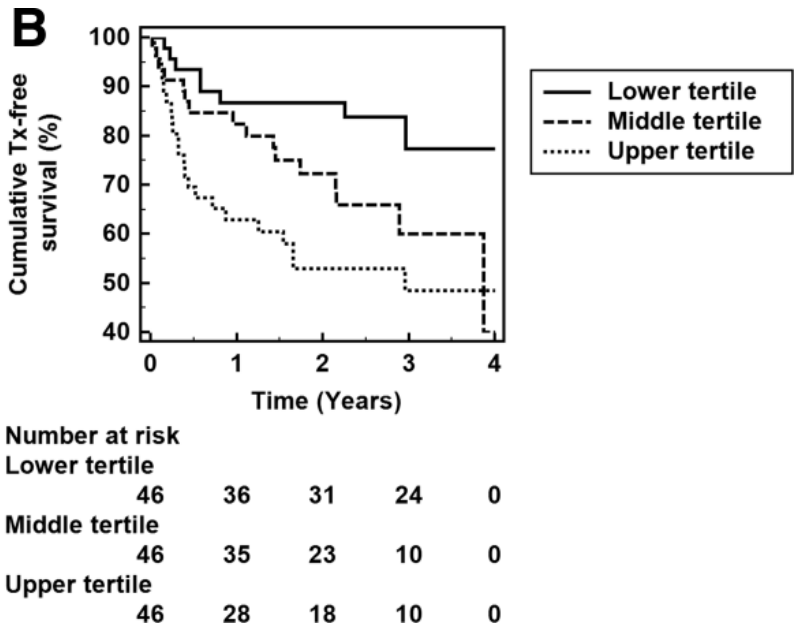
Kliniske studier ved primær skleroserende cholangitt

- Flere behandlingsstudier. Finner vi medikamenter som virker?
  - norUrsodeoxycholsyre
  - Vancomycin? (antibiotika?)
  - Andre?

- Hvordan måler vi sykdom og effekt av behandling? (biomarkørstudier)

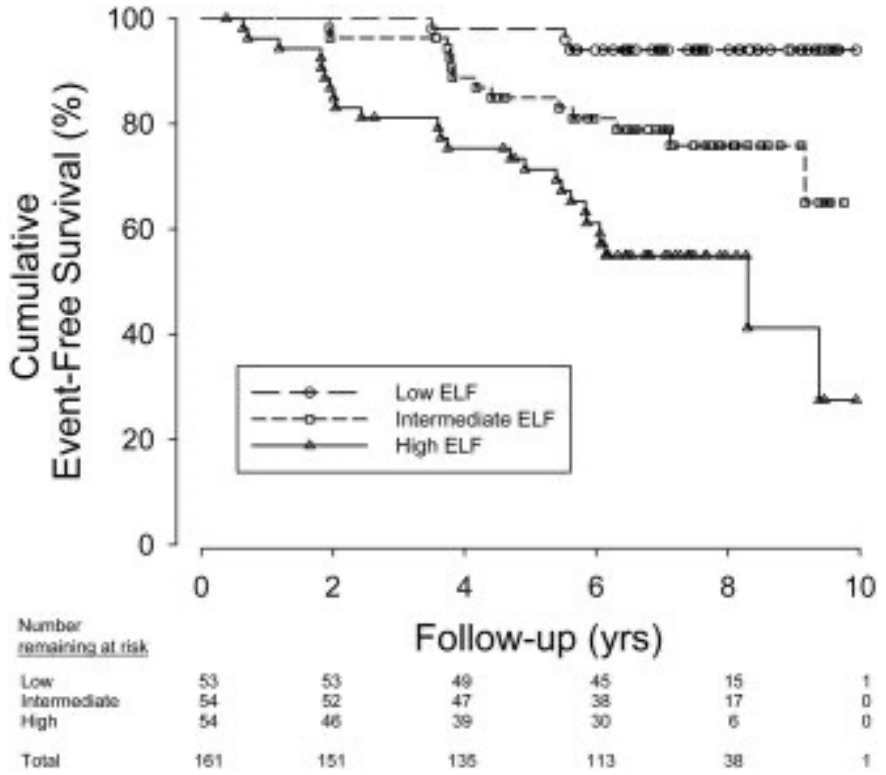
Biomarkørstudier – ELF = enhanced liver fibrosis test (PSC)



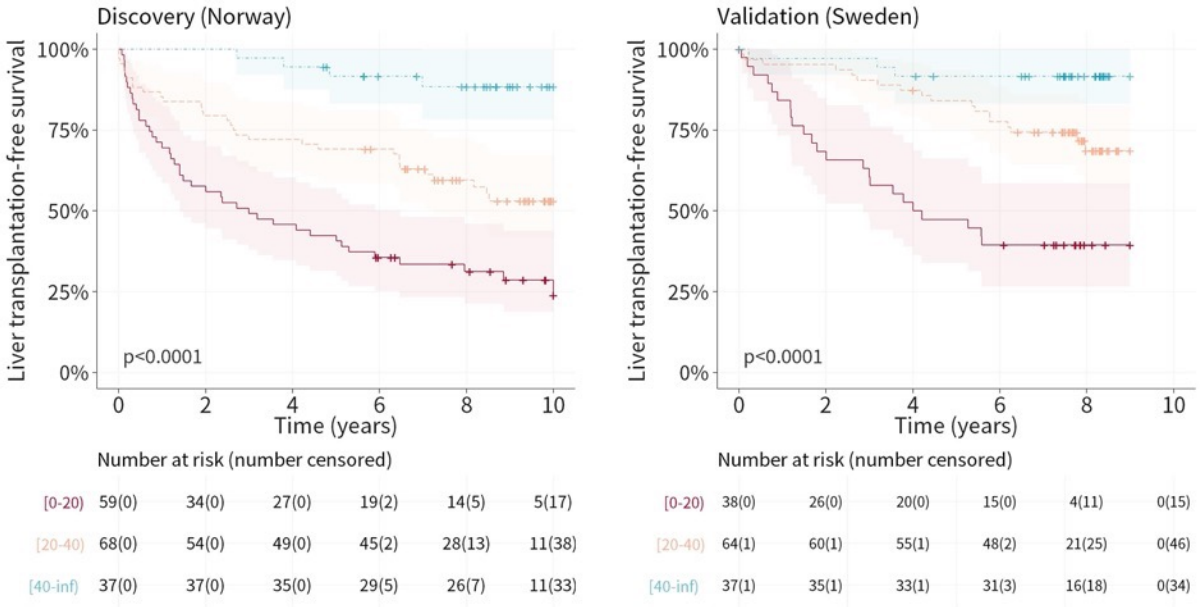


Vesterhus og Hov m fl
Hepatology 2015

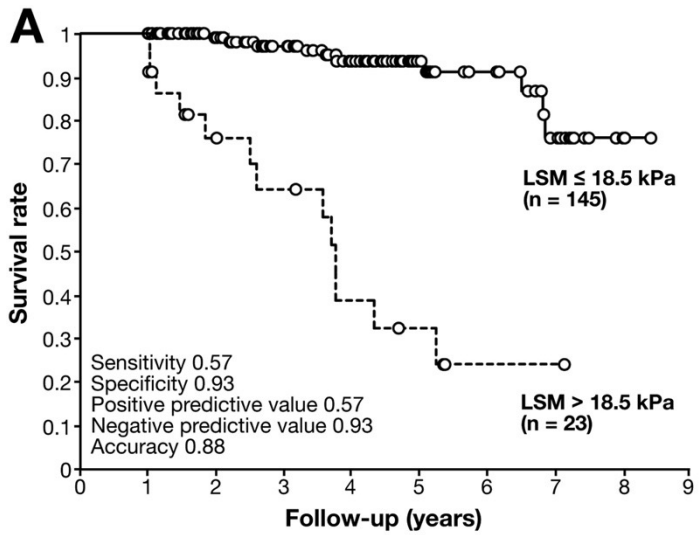
Biomarkørstudier – ELF = enhanced liver fibrosis test (PBC)

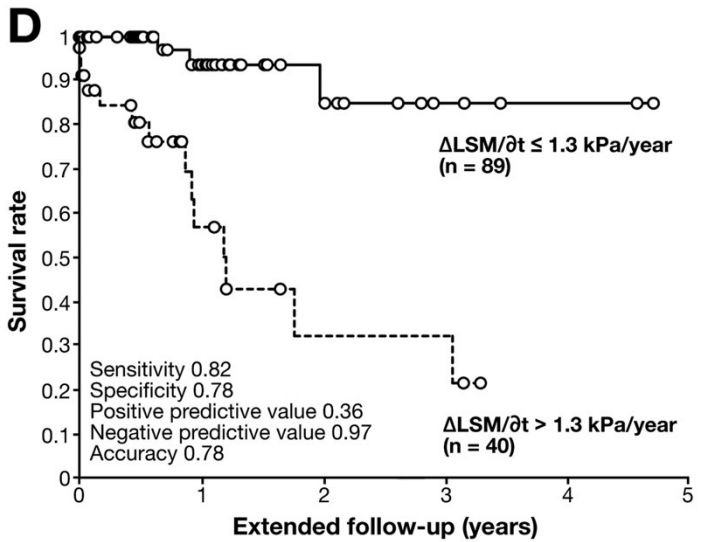


Biomarkørstudier – vitamin B6

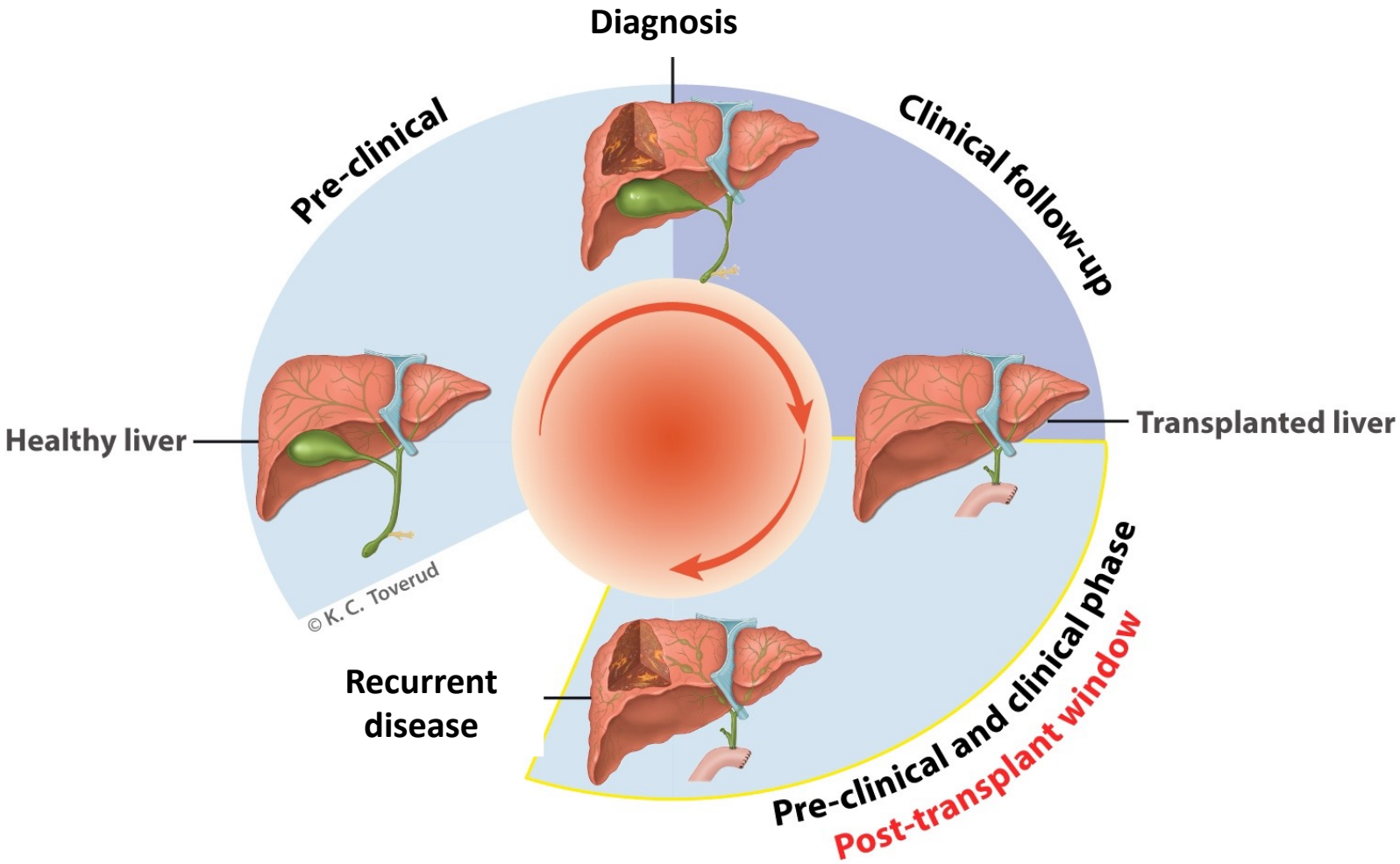


Biomarkør – elastografi (leverstivhetsmåling)





Forskning etter transplantasjon



Covid og autoimmune leversykdommer

- Covid-epidemien har gjort at veldig mange forskningsfelt også har fått en covid-vinkling.

- Når det gjelder AIL:
  - Vaksiner:
    - Svakere immunrespons - men nytte av boosterdoser!
    - Vaksine reduserer sykdomsalvorlighet også ved autoimmun leversykdom

Konklusjoner

- Felles spørsmål ved autoimmune leversykdommer – hvordan måle sykdom og effekt – hvordan behandle dem som ikke har effekt?
- Særlig PSC er fortsatt litt av en «black box» både med tanke på sykdomsmekanismer og medisinsk behandling.
- Stadig mer avanserte metoder for å studere sykdomsmekanismer – tarmflora og dens biokjemi – «mini-organer» og «organ-on-a-chip»
- Mye samarbeid nasjonalt og internasjonalt.
- Optimisme.

Takk til

NO PSC
Norsk senter for PSC

Oslo universitetssykehus
Institutt for indremedisinsk forskning

UiO : Institutt for klinisk medisin
Det medisinske fakultet

Forskningsrådet

HELSE SØR-ØST

PSC PARTNERS SEEKING A CURE

erc
European Research Council

www.ous-research.no/hov *www.microbiota.no* *j.e.r.hov@medisin.uio.no*