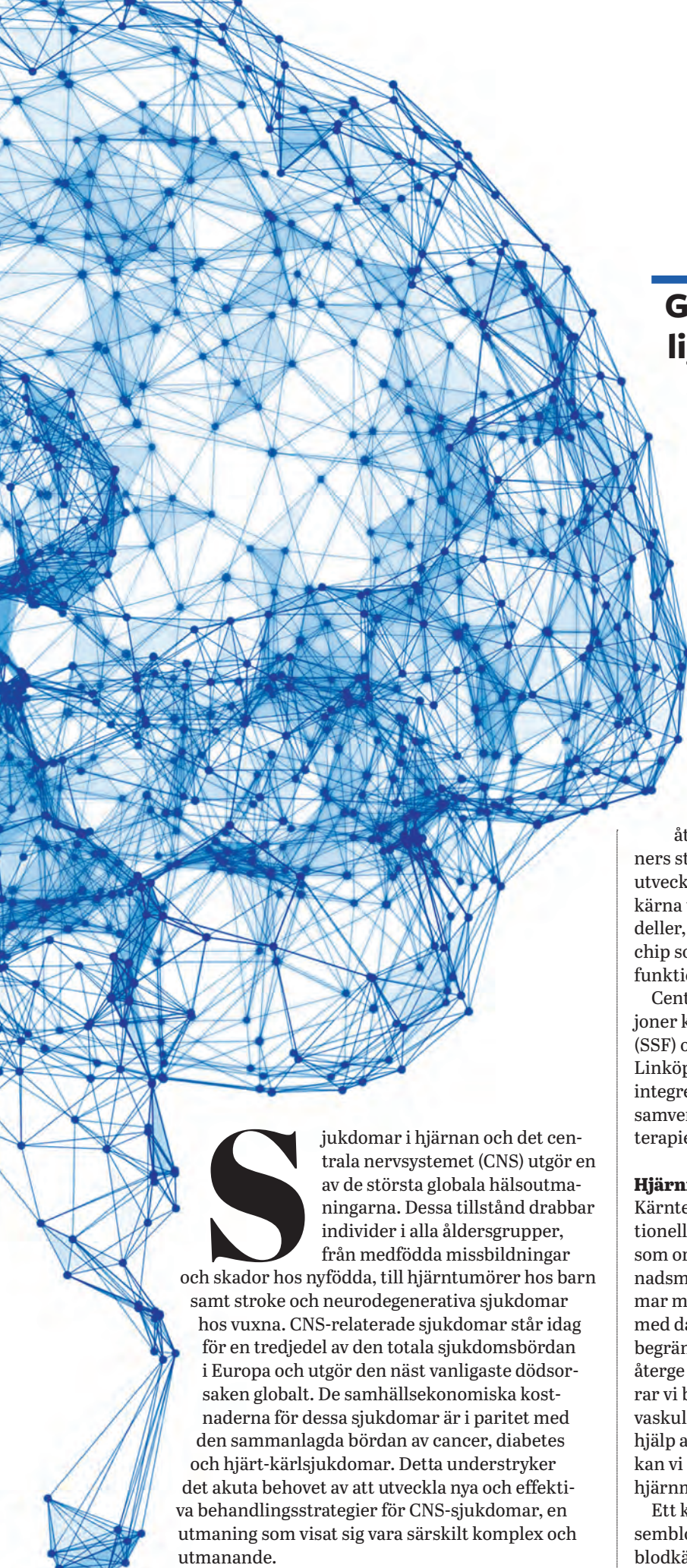


CNSx3

– ett innovativt forskningscenter för hjärnsjukdomar

CNSx3 är ett nytt forskningscenter för hjärnsjukdomar vid Uppsala universitet, där syftet är att tvärvetenskapligt samarbeta mellan flera akademier och industripartners för att utveckla en ny plattform för nya behandlingsstrategier. Inom CNSx3 är **Sven Nelander** vetenskaplig chef och **Peetra Magnusson** är ansvarig för centrats struktur. Här berättar de mer om ambitionen för forskningen.



Genom ett tvärvetenskapligt samarbete mellan åtta akademiska institutioner och två industripartners strävar vi efter att skapa en innovativ plattform för utveckling av nya behandlingsstrategier.

forskningscenter vid Uppsala universitet med målsättningen att omdefiniera forskningen kring sjukdomar i det centrala nervsystemet. Genom ett tvärvetenskapligt samarbete mellan åtta akademiska institutioner och två industripartners strävar vi efter att skapa en innovativ plattform för utveckling av nya behandlingsstrategier. Forskningens kärna utgörs av utvecklingen av avancerade hjärnmodeller, så kallade organoider, odlade på mikrofluidiska chip som efterliknar hjärnans komplexa miljö och funktionella dynamik.

Centret har nyligen erhållit ett anslag om 60 miljoner kronor från Stiftelsen för Strategisk Forskning (SSF) och kommer att verka genom noder i Uppsala, Linköping och Göteborg. Denna satsning möjliggör en integrerad forskningsmiljö där akademi och industri samverkar för att accelerera framtagandet av effektiva terapier för CNS-relaterade sjukdomar.

Hjärnmodeller i framkant

Kärnteknologin i CNSx3 är inriktad på att skapa funktionellt relevanta "minihjärnor" i laboratoriet, kända som organoider. Dessa är små, tredimensionella vävnadsmodeller som framställs från stamceller och härmar mänskliga hjärnstrukturer. Ett centralt problem med dagens modeller är att de saknar blodkärl, vilket begränsar deras mognad och därmed deras förmåga att återge hjärnans funktioner. För att lösa detta kombinerar vi bioteknik med avancerade material för att skapa vasculariserade (blodkärl-försedda) organoider. Med hjälp av mikroteknik och specialutvecklade hydrogeler kan vi bygga mer robusta och biologiskt realistiska hjärnmodeller.

Ett konkret exempel är vår framställning av "assembloider", där vi kombinerar hjärnorganoider med blodkärlslänkande strukturer. Dessa assembloider gör det möjligt att studera sjukdomsprocesser vid glioblastom

Sjukdomar i hjärnan och det centrala nervsystemet (CNS) utgör en av de största globala hälsoutmaningarna. Dessa tillstånd drabbar individer i alla åldersgrupper, från medfödda missbildningar och skador hos nyfödda, till hjärntumörer hos barn samt stroke och neurodegenerativa sjukdomar hos vuxna. CNS-relaterade sjukdomar står idag för en tredjedel av den totala sjukdomsburden i Europa och utgör den näst vanligaste dödsorsaken globalt. De samhällsekonomiska kostnaderna för dessa sjukdomar är i paritet med den sammanlagda burdenen av cancer, diabetes och hjärt-kärlsjukdomar. Detta understryker det akuta behovet av att utveckla nya och effektiva behandlingsstrategier för CNS-sjukdomar, en utmaning som visat sig vara särskilt komplex och utmanande.

Här spelar CNSx3 en central roll – ett nyetablerat

CNSx3 är mer än bara ett forskningscenter; det är också en plattform för samverkan och utbildning. Vi kommer att utbilda nästa generations forskare genom vårt forskarskola-program

tom – en aggressiv hjärntumör – i en miljö som efterliknar hjärnan. Vi har nyligen visat hur tumörceller i dessa modeller sprider sig längs blodkärlen, vilket ger oss ny kunskap om hur cancer utvecklas och invaderar omgivande vävnader.

Från biobank till behandling

En viktig styrka hos CNSx3 är kopplingen till Sveriges framstående biobanker, där vi har tillgång till patientprover från hjärntumörer och kärlmissbildningar. Vi kan använda dessa prover för att skapa personanpassade organoider, som gör det möjligt att testa nya behandlingar direkt på patientens egna celler. Detta kan ge läkare värdefull information om vilka terapier som är mest effektiva för varje enskild patient. Genom att använda patientens tumörceller i våra organoider kommer vi att snabbt kunna testa ett flertal läkemedel och identifiera potentiella terapier som kan användas för framtida patienter. Vid hjärncancer som drabbar barn förväntar vi oss att organoidtekniken kan vara särskilt effektiv för att testa olika behandlingar. Cellerna från dessa tumörer går inte att odla i laboratoriet utan kräver en CNS-liknande miljö. I praktiken har detta tidigare inneburit att cellerna injiceras i möss, vilket kräver många djur och tar lång tid. Genom att använda organoider kan tiden att testa läkemedel kortas från månader till veckor och utan behov av försöksdjur.

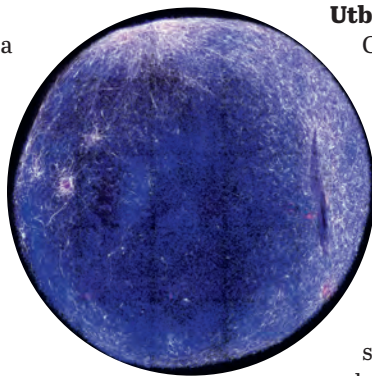
Mikrofluidikens roll

En central del av CNSx3:s framgångskoncept är användningen av mikrofluidiska chip. Dessa små, högteknologiska system gör det möjligt att simulera blodflöde och näringstillförsel till organoiderna, vilket är avgörande för att studera komplexa biologiska interaktioner. Tanken med chippen är att introducera läkemedel i realtid och för att observera deras effekt på blod-hjärnbarriären.

AI och avancerad statistik för nya behandlingar

Förutom biologiska och tekniska innovationer är datadriven forskning en viktig del av CNSx3. Genom att använda maskininlärning och statistiska metoder kan vi optimera våra experiment och identifiera läkemedelskombinationer som fungerar bäst över tid. Vår vision är att skapa så kallade dynamiska behandlingsregimer, där terapi anpassas löpande baserat på realtidsdata från organoiderna.

Ett särskilt spännande verktyg är "digitala tvillingar" – matematiska modeller som simulerar hur en patients tumör reagerar på olika behandlingar. Dessa digitala tvillingar gör det möjligt att förutse effekten av nya terapier utan att behöva utföra omfattande fysiska experiment. För ändamålet kommer vi att utveckla modeller vilka visar hur blodflödet i hjärnan påverkar tumörtillväxt och läkemedelsdistribution.



Assemble framställd av Magnusson och Swartlings laboratorier.

Utbildning och samverkan

CNSx3 är mer än bara ett forskningscenter; det är också en plattform för samverkan och utbildning. Vi kommer att utbilda nästa generations forskare genom vårt forskarskola-program, där doktorander får arbeta i en interdisciplinär miljö för att lära sig bioteknik och artificiell intelligens kombinerat med medicinska och etiska frågeställningar. Dessutom samarbetar vi med patientorganisationer och industripartners för att säkerställa att information om vår forskning når ut till olika aktörer i samhället och för olika tillämpningar.

Ett centrum med global ambition

Vårt mål är att etablera CNSx3 som ett internationellt nav för forskning om hjärnans olika sjukdomar. Genom att kombinera svensk biobankskompetens med banbrytande teknik och starka internationella samarbeten vill vi skapa nya möjligheter för både diagnostik och behandling. Vi är övertygade om att vår plattform kommer att bidra till stora genombrott inom området och med hopp om att förbättra livet för många människor.

Med CNSx3 tar vi ett viktigt steg mot en framtid där hjärnans sjukdomar kan behandlas mer effektivt och anpassat till patientens specifika behov.



Text SVEN NELANDER

Professor vid institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet och vetenskaplig föreståndare för CNSx3.
sven.nelander@igp.uu.se



Text PEETRA MAGNUSSON

Docent vid institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet och chef för CNSx3.
peetra.magnusson@igp.uu.se



Hela teamet från CNSx3 tagen just efter hearingen hos Stiftelsen för Strategisk Forskning under hösten 2024.

HyQvia

Humant normalt immunglobulin (10%)
Rekombinant humant hyaluronidas

Det enda faciliterade subkutana
immunglobulinet (fSCIG)^{1,2,3,†}

Immunmodulerande behandling

till vuxna, barn och ungdomar (0 till 18 år)
vid: Kronisk inflammatorisk
demyeliniserande polyneuropati (CIDP)
som underhållsbehandling efter initiering
med IVIG.²



Detta är HyQvia

- ✓ Underlättar (faciliterar) absorptionen och distributionen av subkutant administrerat immunglobulin²
- ✓ Möjliggör administrering av större volymer av immunglobuliner vid samma infusionstillfälle jämfört med konventionell SCIG¹⁻⁵
- ✓ Mindre frekventa infusioner och färre nålstick jämfört med konventionell SCIG^{*1-3}
- ✓ Anpassningsbart doseringsintervall upp till en gång i månaden med möjlighet till hembehandling²

*SCIG; Subcutaneous immunoglobuline, IVIG, Intravenous immunoglobuline.

**Det typiska doseringsintervallet för HyQvia är 3 till 4 veckor och 1 vecka för konventionell SCIG. Dosen kan administreras på upp till 3 infusionsställen för HyQvia och upp till 4 infusionsställen för konventionell SCIG^{1,3}

† HyQvia innehåller rekombinant humant hyaluronidas, som ökar permeabiliteten i den subkutana vävnaden genom tillfällig depolymerisering av hyaluronsyra. Detta gör att större volymer kan administreras jämfört med utan hjälpen från hyaluronidas, vilket underlättar infusionen av HyQvia.

Referenser: **1.** Riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling av primär immunbrist, version VII, 2021, SLIPI **2.** HyQvia produktresumé **3.** Hizenra produktresumé **4.** Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force- Second Revision. Eur J Neurol. 2021;28(11):3556–3583; **5.** Goyal NA, Karam C, Sheikh KA, et al. Subcutaneous immunoglobulin treatment for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle & Nerve. 2021;64:243–254

HyQvia (humant normalt immunglobulin [immunglobulin 10 % eller IG 10%] och rekombinant humant hyaluronidas [rHuPH20]), 100 mg/ml, infusionsvätska, lösning för subkutan användning. **Farmakoterapeutisk grupp:** Humant, normalt immunglobulin för extravaskulärt bruk. **ATC-kod:** J06BA01, **Rx, F. Indikationer:** Substitutionsterapi till vuxna, barn och ungdomar (0–18 år) vid: primära immunbristsjukdomar (PID) med försämrad antikropsproduktion (se produktresumés avsnitt 4.4); sekundära immunbristsjukdomar (SID) hos patienter som lider av svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen visad specifik antikropsbrist (PSAF)* eller en IgG serumnivå på < 4 g/l. *PSAF = oförmåga att uppbringa åtminstone en 2-faldig ökning av IgG-antikropsstiter för pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigenvacciner. Immunmodulerande behandling till vuxna, barn och ungdomar (0 till 18 år) vid: kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP) som underhållsbehandling efter initiering med intravenöst immunglobulin (IVIG). **Kontraindikationer:** HyQvia får inte ges intravenöst eller intramuskulärt. Överkänslighet mot den aktiva substansen (IgG) eller mot något hjälpämne. Överkänslighet mot humana immunglobuliner, speciellt vid sällsynta fall av IgA-brist när patienten har antikroppar mot IgA. Känd systemisk överkänslighet mot hyaluronidas eller rHuPH20. **Varningar och försiktighet:** Behandling ska initieras och övervakas under tillsyn av läkare med erfarenhet av behandling av immunbrist och CIDP. För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras. Infusionshastighet som anges i produktresumés avsnitt 4.2 ska följas. Patienter måste övervakas under hela infusionsperioden, och minst 20 minuter därefter. Vid biverkningar ska infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Lakta försiktighet hos patienter med riskfaktorer för tromboemboliska händelser. Säkerställ att patienten är tillräckligt hydrerad före administrering. Immunglobuliner kan i sällsynta fall orsaka hemolys. Aseptiskt meningitsyndrom har rapporterats. Innehåller natrium. Vaccinering med levande försvagat virusvaccin bör ske tidigast 3 månader efter HyQvia-administrering. Ska endast ges med försiktighet till gravida och ammande kvinnor. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämras av vissa biverkningar förknippade med här läkemedlet, t.ex. yrsel. Patienter som upplever biverkningar under behandlingen bör vänta tills dessa går över innan de framför fordon kör bil eller använder maskiner. För fullständig information och priser, se www.fass.se.

Datum för översyn av produktresumé: 05/2024. **Kontakt:** Takeda Pharma AB, infosweden@takeda.com.