



Laboratorieklinikken
Haukeland universitetssjukehus

2024

Årsrapport for forskning i Laboratorieklinikken



HELSE BERGEN
Haukeland universitetssjukehus

Forskning i Laboratorieklinikken

Det har vært et begivenhetsrikt år for Laboratorieklinikken (LK). Vi har feiret 10 år som egen klinikk i Helse Bergen, og forskningsaktiviteten i klinikken har jevnt over vært høy i alle disse årene. LK er en av klinikkene i Helse Bergen med størst forskningsproduksjon, og forskning er en sentral del av virksomheten vår. LK betjener essensiell forskningsinfrastruktur, og leverer analyse- og støtte-tjenester for forskere i og utenfor sykehuset. Forskningsmiljøene har også et godt etablert samarbeid med høyskole- og universitetsmiljøet. Vi har også mange gode forskningsgrupper og -sentre, og du kan lese om flere av dem i denne rapporten.

Rekruttering til forskning er noe vi vil ha økt søkelys på og ekstern finansiering av forskning vil bli enda viktigere i årene fremover. Vi er opptatt av at våre forskere når opp i konkurransen om forskningsmidler og derfor arbeider vi med tiltak for å styrke forskningsstøtten. Dette gjøres i samarbeid med LKs nye forsknings- og innovasjonsutvalg, som du kan lese mer om på side 4 i rapporten.

Hvert år lyser vi ut LKs interne forskningsmidler. Midlene skal gi mulighet for våre medarbeidere til å bygges seg opp til å få ekstern forskningsfinansiering. Nytt i år er at forsknings-



midlene for neste år vil bli lyst ut allerede før sommeren slik at man kan planlegge bedre.

I 2023 ble LKs nye forskningsstrategi lansert. Denne inneholder langsiktige mål og tiltak for forskning og innovasjon i LK frem til 2027. Ett av tiltakene i strategien er å publisere en denne årsrapporten for å synliggjøre forskningsaktiviteten vår. Dette er også viktig for å bygge og styrke nettverk på tvers av avdelingene i LK, og for å legge til rette for mer samarbeid i og utenfor sykehuset. Her får du et mangfoldig innblikk i forskningsnyheter i LK fra året som har gått. Blant annet kan du lese mer om status for viktige satsningsområder, nye utviklinger innen medisinsk forskning og -innovasjon, i tillegg til utvalgte publikasjoner og disputaser. God lesning!

Gunnar Mellgren
Direktør

Innhold

Forskning i Laboratorieklinikken	1
Forskning i Laboratorieklinikken 2014-2024	3
Forsknings- og innovasjonsutvalget i Laboratorieklinikken.....	4
Ny publikasjon fra Seksjon for Klinisk farmakologi.....	5
Ny pre-GMP infrastruktur tilknyttet Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin vil styrke utviklingen av avanserte terapier	7
Prediktorer for sykdomsaktivitet og langtidskomplikasjoner ved akutt intermitterende porfyri (PredPor)	10
Ny studie fra avdeling for patologi om brystkreft hos menn.....	13
Disputas i 2024: Ny forskning utforsker kunstig intelligens og biomarkører i kreftdiagnostikk.....	15
Centre for Cancer Biomarkers (CCBIO) 2013-2024	17
Betydningen av hurtigdiagnostikk i kampen mot antibiotikaresistens.....	20
Publikasjon fra Seksjon for kreftgenomikk om sirkulerende tumor DNA i tarmkreft.....	22
eHjerteRehab	24
– et digitalt multimodalt hjerterehabiliteringsprogram.....	24
Referanseverdier basert på tidligere rapporterte laboratorie-resultater: En ny modell som tar hensyn til normal biologisk og preanalytisk variasjon	27
IMPRESS Norway og InPreD	30
Ultrasensitiv LC/MS-MS metode utviklet ved Hormon-laboratoriet kan optimalisere brystkreftbehandling.....	32
Forskere ved avdeling for Patologi utvikler KI modeller for fremtidig bruk i nyrediagnostikk	35
Prosessforebetring av genetisk utredning ved akutte leukemiar	38

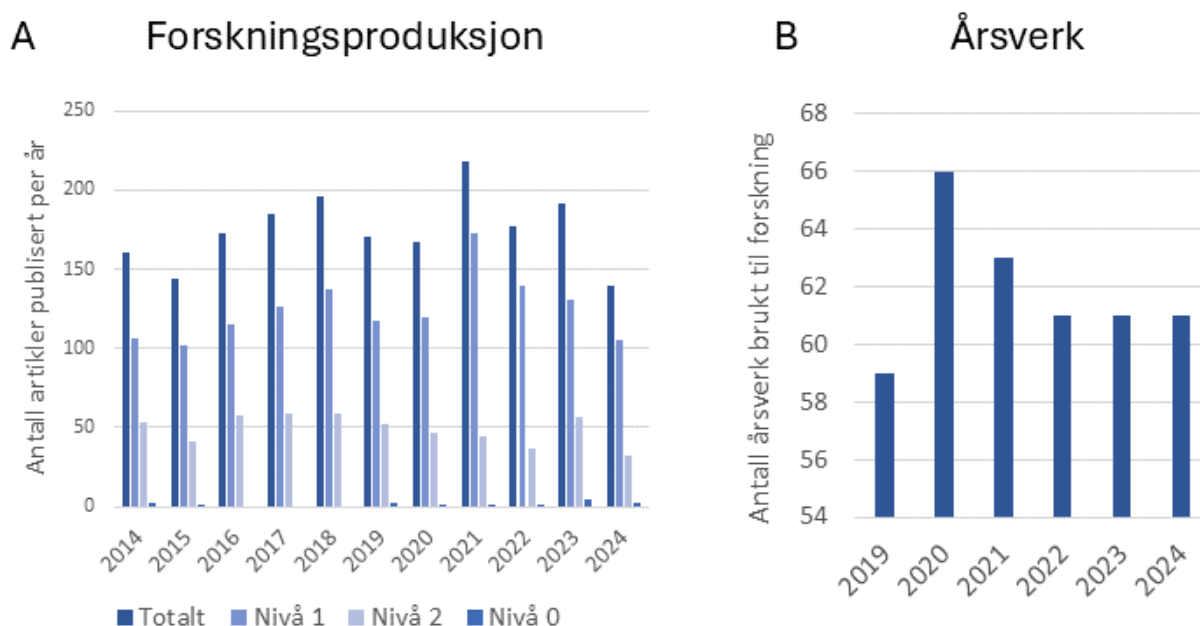
Forskning i Laboratorieklinikken 2014-2024

Ti år har gått siden Laboratorieklinikken ble etablert som egen klinikk i Helse Bergen. I anledning jubileumsåret og LKs første årsrapport for forskning presenteres her en oversikt over forskningsproduksjonen i LK i de første 10 årene som egen klinikk (Figur 1 A). LK er blant klinikkene i Helse Bergen som har størst forskningsproduksjon. Antallet publikasjoner har stort sett holdt seg stabilt over 150 per år. Toppåret var i 2021, da LK publiserte totalt 218 artikler. Dette kan ha sammenheng med pande-

mien. I 2024 hadde LK 139 publiserte artikler.

Antall årsverk brukt til forskning i LK har holdt seg relativt stabilt de siste seks årene, på rundt 60 per år (Figur 1 B). Dette inkluderer både utøvende forskning og forskningsstøtte.

I denne rapporten kan du lese om et utvalg av de mange forskningsprosjektene som har båret frukter, i form av bl.a. publikasjoner, PhD grader og ny finansiering, i året som har gått.



Figur 1 A Antall publiserte artikler med LK affiliering i perioden 2014-2024, totalt (mørk blå søyle) og inndelt i nivå 1, nivå 2 og nivå 3 tidsskrifter. B Antall årsverk brukt til forskning i LK i perioden 2019-2024. Tallene inkluderer både årsverk brukt til aktiv forskning og forskningsrelatert administrasjon og forskningsstøtte.

Forsknings- og innovasjonsutvalget i Laboratorieklinikken

På tampen av 2023 ble det etablert et Forsknings- og innovasjonsutvalg i Laboratorieklinikken, som et tiltak for å styrke og støtte opp om klinikkens forsknings- og innovasjonsaktivitet.

Utvalget fungerer som et rådgivende organ for klinikkdirektøren i spørsmål knyttet til forskning og innovasjon, og det overordnede formålet med utvalgets arbeid er å bidra til å realisere klinikkens og sykehusets gjeldende forskningsstrategi. Etter ett års arbeid er utvalget nå godt etablert.

Medlemmene i utvalget er utpekt av klinikkdirektøren, og er sammensatt av forskere og ledere med forskningskompetanse.. Hensikten med denne sammensetningen er å representere alle perspektiv og sørge for at alle behov i klinikken synliggjøres, både fra rene forskningsmiljø, innovasjonsmiljø og fra driften. Siden oppstart har medlemmene i utvalget vært Linda Sleire (LK, leder), Monica Hellesøy (LK, sekretær), Vidar M. Steen (MGM), Elisabeth Wik (PAT), Øyvind Kommedal (MIA) og Johan Fernø (MBF). Fra januar 2025 går Vidar Steen ut, og erstattes av Einar Kristoffersen (AIT).

Utvalgets mandat er å fremme høy kvalitet på forskningen i Laboratorieklinikken og



F. v: Johan Fernø, Elisabeth Wik, Vidar M. Steen, Monica Hellesøy, Øyvind Kommedal og Linda Sleire. Foto: Camilla Eide Jacobsen

stimulere til økt ekstern finansiering av forskningsprosjekter. Videre skal utvalget jobbe strategisk og målrettet for å øke innovasjonsaktiviteten i forskningsmiljøene.. Dette innebærer å gi råd om prioriteringer i forsknings- og innovasjonsspørsmål, bidra til utvikling av klinikkens forskningsstrategi, og støtte oppbyggingen av innovasjonsaktivitet. Utvalget har siden oppstart også fungert som evalueringskomite for tildeling av interne forskningsmidler i LK, og vil fremover også fungere som programkomite for forskningsdagen i LK. Forskningsdagen arrangeres annenhvert år, og vil derfor arrangeres for andre gang i 2025.

Utvalget møtes 4-5 ganger i året for å diskutere aktuelle saker. Utvalget vil i løpet av 2025 blant annet diskutere nye tiltak i klinikken for å øke andelen eksterntfinansiering av forskningsprosjekt. Følg med på Team LK alle i kanalen Forskning for nyheter om dette etter hvert!

Ny publikasjon fra Seksjon for Klinisk farmakologi

Seksjon for klinisk farmakologi publiserte flere vitenskapelige artikler i 2024. Den ene artikkelen, publisert i det veletablerte tidsskriftet *Analytica Chimica Acta*, beskriver et analytisk panel for biologiske legemidler og vil legge grunnlaget for analytikk av materiale fra en rekke kliniske studier i årene fremover.

Terapeutiske antistoffer er en raskt voksende gruppe av legemidler. Slike legemidler er i bruk ved en lang rekke lidelser, både kroniske inflammatoriske sykdommer (leddgikt, tarm-sykdommer) og kreft. Nye terapeutiske antistoffer kommer på markedet i høyt tempo. Terapeutiske antistoffer har revolusjonert behandlingen av mange alvorlige lidelser, men mange av disse legemidlene er svært kostbare. Serumkonsentrasjonsmålinger kan trolig bli et viktig verktøy for å styre doseringen, men dette er ikke etablert praksis i dag.

Forfatterne av publikasjonen én kjemiker og tre overleger fra seksjonen (Erik Hallin, Trond Trættemberg Serkland, Tormod Karlsen Bjånes og Silje Skrede), men forfatterne understreker

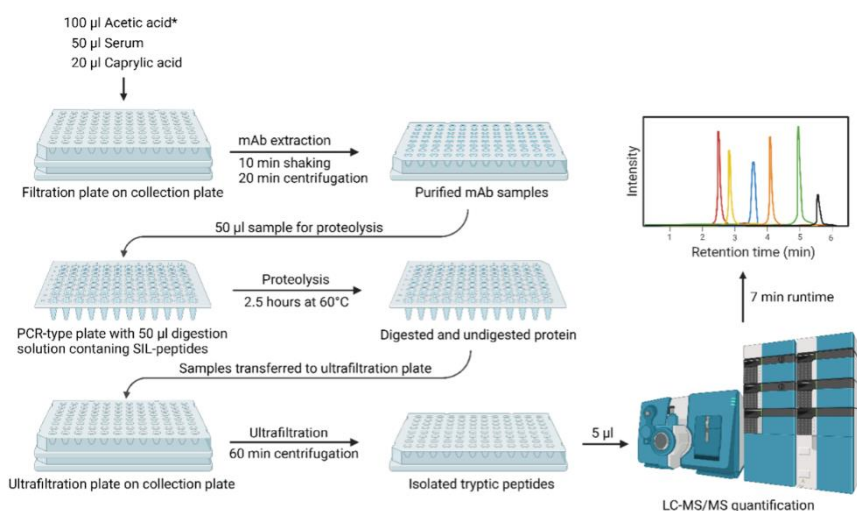
Om forskerne

Ved Seksjon for klinisk farmakologi er alle overleger og leger i spesialisering involvert i forsknings- og utviklingsprosjekter innen en rekke emner relatert til farmakologi. Mange av prosjektene involverer ny eller forbedret lege- eller rusmiddelanalytikk, som medfører naturlig tett samarbeid med Seksjon for lege- og rusmiddelanalyser, Laboratoriebygget 9. etg.

at mange kolleger i seksjonen har bidratt til at arbeidet kunne gjennomføres.

Metoder

Salgsstatistikker ble benyttet for å identifisere de mest brukte terapeutiske antistoffene i Helse Bergen. Det ble så utviklet en LC-MS/MS-protokoll der det først gjennomføres en felling med kaprylsyre for å fjerne uønskede proteiner og lipider. Etter filtrering og trypsin-behandling kvantiteres antistoffene, som identifiseres ved hjelp av et såkalt signaturpeptid, på LC-MS/MS-instrumenter som seksjonen mottok fra Trond Mohn Forskningsstiftelse for noen år siden. Kjemiker Kjell Ove Fossan har automatisert metoden, slik at pipetterings-roboter kan benyttes i alle



* 200 mM acetic acid containing 20 µg/ml infliximab as internal standard

Figuren viser eksperimentelt oppsett for den nye LC-MS/MS protokollen. Oppsettet er automatisert, og pipetterings-robot benyttes i alle trinn.

trinn. Figuren på side 5 viser en oversikt over fremgangsmåten.

Resultater

Det nye panelet teller hele 11 terapeutiske antistoffer – det største antallet som er publisert. Dersom pasienten bruker ett av de 11 legemidlene, kan metoden benyttes til å måle serumkonsentrasjonen. Metoden er validert i henhold til kriterier fra International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Den totale presisjonen til metoden varierer fra 2,7 til 7,3 % (5,1 % i gjennomsnitt) over kvantifiseringsområdet 4 til 256 µg/ml, med en gjennomsnittlig nøyaktighet på 96,3 %. Forberedelse av 96 prøver kan fullføres i løpet av noen timer, og LC-MS kjøretid er 7 minutter per prøve. Driftskostnaden (reagenser og utstyr) for hver prøve er omtrent 13 kroner.

Betydning og implikasjoner

Interessen for serumkonsentrasjons-analyser til bruk i veiledning for dosering er økende, men det er også hindringer som forsinker klinisk implementering. Det at vi nå har metoden etablert i laboratoriet gjør at seksjonen kan initiere kliniske prosjekter for å undersøke nytteverdien av serumkonsentrasjonsmålinger for individtilpasset dosering av terapeutiske antistoffer. Særlig innen kreftbehandling gir det økte behandlingstilbudet utfordringer med henblikk på bivirkninger, kostnader og prioriteringer, men det er avgjørende med et sterkt evidensgrunnlag for å kunne endre dosering. Seksjonen er nå involvert i flere observasjons-studier, og den nye metoden blir hjørnesteinen i denne forskningsvirksomheten. Metoden legger også til rette for at enkelt-analytter kan fjernes fra metoden og erstattes av analytter som er mer etterspurte, for



F.v: Erik Hallin, Kjell Ove Fossan, Trond Trættemberg Serkland, Kristin Hodneland Gundersen, Tormod Karlsen Bjanæs og Silje Skrede.

eksempel når nye legemiddel-anbud gjør at legemidler tas i bruk på forholdsvis kort varsel.

Konklusjon

Med etableringen av en rask og fleksibel kvantiteringsmetode for terapeutiske antistoffer i serumprøver kan Seksjon for klinisk farmakologi ha en sentral rolle i forskningsprosjekter som kartlegger konsentrasjonsmålingers rolle i dosering, og samtidig arbeide frem mot rutine-analytikk av slike legemidler.

Samarbeidspartnere og finansieringskilder

Prosjektet er finansiert av forskningsmidler fra MBF og LK.

Referanser

- 1 Hallin, E. I., Serkland, T. T., Bjanæs, T. K. & Skrede, S. *High-throughput, low-cost quantification of 11 therapeutic antibodies using caprylic acid precipitation and LC-MS/MS*. Anal Chim Acta 1313, 342789 (2024).
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003267024005907>

Ny pre-GMP infrastruktur tilknyttet Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin vil styrke utviklingen av avanserte terapier

Norges forskningsråd gir 50 millioner til prosjektet «ATMP Norway» for å etablere ny infrastruktur i Norge for å utvikle medisiner basert på gen, vev og celler. Dette inkluderer etablering av et nasjonalt kvalitetskontroll-laboratorium ved Oslo universitetssjukehus og et nytt pre-GMP laboratorium i Bergen.

Einar K. Kristoffersen, sjef for avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin (AIT) er nestleder i «ATMP Norway». Han vil ha ansvar for pre-GMP laboratoriet sammen med Kimberley J. Hatfield, seksjonsleder for Seksjon for cellebaserte medisinske produkt ved AIT. Forskere som utvikler nye avanserte terapier, som innovative celleterapier, kan bruke pre-GMP laboratoriet til prosessutvikling og testing i samarbeid med kompetent og kvalifisert personell som har kunnskap om produksjon av medisiner i samsvar med såkalt god tilvirkningspraksis (GMP). Dette vil sikre en bedre og raskere overgang fra forskningsstadiet til en klinisk studie som kommer pasientene til gode.

Flere forskningsgrupper ved Haukeland universitetssjukehus og Universitetet i Bergen arbeider med utvikling av avanserte terapier, «ATMP». ATMP er biologisk prosesserte medisiner, som celleterapier, genterapier, og vevsterapier. For å sikre produktenes kvalitet og trygghet, må biologiske medisiner produseres under kontrollerte omgivelser i et rentromslaboratorium, som tilfredsstiller kravene til GMP. Ved Laboratorieklinikken er det bygget et rentromslaboratorium, kalt *Ex-vivo* fasiliteten, der Seksjon for cellebaserte medisinske produkt (CMP) ved AIT skal produsere avanserte terapier til bruk i kliniske

Mohn forskningssenter for regenerativ medisin (MRCRM)

MRCRM er et strategisk samarbeid mellom HUS og det medisinske fakultetet ved UiB, og er støttet av Trond Mohn forskningsstiftelse over en femårsperiode (2021-2026). Les mer om de spennende prosjektene som foregår ved MRCRM [her](#)

studier. Den første planlagte celleproduksjonen er av mesenchymale stamceller (MSC) til et prosjekt tilknyttet Mohn forskningssenter for regenerativ medisin (MRCRM). Produksjonsprosessen skjer ved at MSC, høstet fra pasientens hoftekanal, blir ekspandert under kontrollerte forhold i rentromslaboratoriet, før de blir satt tilbake i pasienten som et biologisk legemiddel. Underveis og før frigjøring må celleproduktet gjennom mange kvalitetskontroller for å sikre at produktet oppfyller alle kvalitets- og trygghetskrav. Alle steg av produksjonen, inkludert kvalitetskontrollene, må være validert og godkjent før man kan starte med den kliniske studien.

Å bringe et ATMP-prosjekt fra basalforskning til en godkjent klinisk studie er en lang, komplisert og kostbar prosess. Det kan være særlig utfordrende å ta steget fra pre-kliniske studier til kliniske studier, da protokoller og instrumenter som brukes i forsknings- og innovasjonsfasene ikke nødvendigvis egner seg for klinisk bruk. Dette skjer gjerne fordi man mangler kunnskap om hva som kreves for



*Fagleder Petra Vogelsang i arbeid ved Ex-vivo fasiliteten
Foto: Øystein Fykse/HBE*

å få produksjonsprotokollen godkjent av styresmaktene, og medfører forsinkelser og høye kostnader.

ATMP Norway har fått tildelt 50 millioner kroner fra Forskningsrådet til å etablere ny ATMP infrastruktur i Norge, samt danne et unikt nettverk av regional ekspertise innen fagfeltet. Initiativet skal løse tre hovedutfordringer: 1) manglende infrastruktur for prosessutvikling, 2) manglende GMP-godkjent analytisk kvalitetskontroll (QC)-laboratorium for avansert kvalitetssikring, og 3) avgrenset produksjonskapasitet.

Av tildelingen går 10 millioner kroner til å etablere en pre-GMP fasilitet på Haukelandsområdet. Dette er infrastruktur for prosessutvikling som gjenspeiler en ekte GMP-lab. Her kan forskere få støtte til å overføre en forskningsprotokoll til en GMP-kompatibel protokoll, fra prosessutvikling og testing av nytt utstyr som brukes under en ATMP-produksjon, til rådgiving og opplæring. Laboratoriet skal etableres i 7. etasje på BB-bygget, som er en strategisk plassering i nærheten av relevant forskningsaktivitet på UiB og Haukeland universitetssjukehus, blandt annet det nyetablerte Bergen senter for medisinsk

stamcelleforskning (BSMS). En teknisk stilling dedikert til pre-GMP-arbeidet følger tildelingen.

Den nye pre-GMP fasiliteten skal ledes av Kimberley J. Hatfield, seksjonsleder ved CMP, som er takknemlig for tildelingen: –Vi er svært glade for at Norges forskningsråd vil bidra til å støtte og styrke utviklingen av avanserte terapier, slik at utviklingen går raskere og rimeligere.

Resten av tildelingen fra Forskningsrådet går til å bygge en ny GMP-godkjent fasilitet for kvalitetskontroll i Oslo, slik at Norge får en komplett ATMP-infrastruktur på plass og ikke lenger er avhengig av utenlandske eksterne leverandører av kvalitetskontroll-tjenester.

Pre-GMP laboratoriet vil bli utstyrt med de samme instrumentene som finnes i GMP-laboratoriet: LAF-benk, CO₂-inkubatorer, mikroskop, celleteller, forseglingsapparat, flow cytometer, vekt, sentrifuge, -20°C fryse- og kjøleskap og sterilsveis. Når pre-GMP



Kimberley Joanne Hatfield skal lede det nye pre-GMP laboratoriet. Foto: Helena Heimstad, Haukeland Universitetssjukehus

laboratoriet er i drift, skal forskere kunne bestille ulike tjenestepakker avhengig av behov og kompetanse. Det kan inkludere testing av instrument, bruk av cellelaboratoriet, rådgivning, opplæring, optimalisering av hele prosedyren mm. Arealet blir tilgangstyrt og bruk av laboratoriet vil følge en nasjonal prismodell.

Fasiliteten blir et samlingspunkt for prosessutvikling av nye ATMP-protokoller, med veiledning fra kvalifisert personell som har erfaring med å arbeide etter GMP-krav. Før man kan gå i gang med celleproduksjon til en klinisk studie, må forskere forberede en robust / standardisert protokoll som inneholder alle detaljer som trengs for produksjonen; GMP-reagenser (inkludert lot-nummer), alternative reagenser, hvilke kvalitetskontroller som skal gjøres og når de skal gjøres. Foreløpige frigivningskriterier skal også defineres. GMP-personalet har ansvar for å gjennomføre og dokumentere valideringsprosesser for den endelige produksjonen. Di skal også ta seg av kvalitetsavtaler og kvalifisering av leverandører, miljøkontroll og kvalifisering av rom, instrumenter og personell. Sammen må forskere og GMP-personalet definere kvalitetsattributtene for et produkt og råmaterialet. GMP-personalet skal forberede en produksjonsavtale og søke om tilvirkningstillatelse for produktet.

Einar K. Kristoffersen, sjef for avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin (AIT), er nestleder i «ATMP Norway»-prosjektet. Han ser frem til å utvide infrastrukturtilbudet i Bergen: – Med den nye infrastrukturen vil Haukeland universitetssjukehus kunne tilby en strømlinjeformet overføring av en tidligfase ATMP-protokoll til klinisk bruk som tilgjengeliggjør nye behandlingsformer som kommer pasientene til gode. Dette samlingspunktet kan derfor akselerere



Einar Kristoffersen, avdelingssjef ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin. Foto: Marius Løbø, Haukeland universitetssjukehus

utviklingen av nye ATMP-terapi, og bli en hub for nye prosjekt og samarbeid.

Samarbeidspartnere og finansieringskilder

ATMP Norway er et initiativ ledet fra Oslo universitetssykehus (OUS), med Haukeland universitetssjukehus og Universitetet i Oslo som partnere. Prosjektet er støttet gjennom Forskningsrådets Nasjonale satsing på forskningsinfrastruktur, og er det eneste prosjektet fra Haukeland som nådde opp i utlysningskonkurransen. Foruten Einar K. Kristoffersen og Kimberley J. Hatfield består leder-teamet i ATMP Norway av Anna Pasetto (PhD, førsteamanuensis ved UiO og direktør for Senter for avansert celleterapi (ACT) ved OUS), Karl-Johan Malmberg (MD, PhD, professor ved OUS og UiO, direktør ved Center of Excellence, Precision Immunotherapy Alliance (PRIMA), vitskapeleg leder av ACT-senteret, og leder av StatCell UOS, hovedsøker), Eli Taraldsrud (MD, PhD, leder av Ex-vivo laboratoriet ved ACT-RH noden) og Dag Josefsen (MD, PhD, seksjonsleder for celleterapi, OUS).

Prediktorer for sykdomsaktivitet og langtidskomplikasjoner ved akutt intermitterende porfyri (PredPor)

Akutt intermitterende porfyri er en sjelden metabolsk sykdom med variert naturlig forløp. I PredPor-studien leter vi etter markører som kan identifisere pasienter som vil utvikle alvorlig sykdomsfenotype eller langtidskomplikasjoner, med mål om å kunne tilby mer persontilpasset behandling og oppfølging. Etter et omfattende arbeid med inklusjon av deltagere over hele Norge, gir PredPor-studien et viktig fundament for forskning på sykdommen fremover.

Akutt intermitterende porfyri (AIP) er en sjelden, arvelig metabolsk leversykdom, som skyldes varianter i genet som koder for hydroksymetylbilan syntase (HMBS). AIP gir akutte anfall med gastrointestinale, psykiske og nevrologiske symptomer, som kan bli livstruende. Sykdomsforløpet varierer betydelig; noen opplever få anfall, mens andre har hyppige, alvorlige anfall og redusert livskvalitet. Langtidskomplikasjoner inkluderer primær leverkreft, høyt blodtrykk og kronisk nyresvikt.

Diagnosen stilles biokjemisk, ved påvisning av typiske mønstre av porfyrimetabolitter i forskjellige prøvematerialer. Sykdommen arves autosomal dominant, men har lav klinisk penetrans, og slektninger med risiko for sykdommen tilbys prediktiv genetisk testing for å unngå utvikling av symptomatisk sykdom.

PredPor-studien drives av Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) ved MBF, i samarbeid med flere avdelinger i LK, samt Avdeling for medisinsk biokjemi ved SUS og andre nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere.

Om forskerne

Forskningsgruppen holder til ved MBF og NAPOS og ledes av Aasne K. Aarsand (overlege MBF, PhD, og leder ved NAPOS). I tillegg har følgende forskere deltatt i studien: Marte H. Hammersland (genetisk veileder, spesialbioingeniør NAPOS), Janice Andersen (genetisk veileder, PhD NAPOS), Helene Bustad Johannessen (molekylærbiolog PhD, NAPOS/MGM), Jørild Haugen Villanger (registerkoordinator, NAPOS), Marta Vorland (sjefsingeniør AIT, molekylærbiolog PhD), Øyvind Skadberg (avdelingsoverlege SUS, overlege ved NAPOS), Carl Baravelli (PhD, forsker ved Folkehelseinstituttet)

Forskningsgruppen består av eksperter innen porfyrisykdommene, biokjemi, genetikk, og statistikk, som sammen arbeider for å forstå og forbedre oppfølgingen av AIP.

PredPor-studien har som mål å finne markører som kan bidra til å identifisere genetisk disponerte individer med høy risiko for alvorlig sykdom eller langtidskomplikasjoner. Dette vil muliggjøre mer persontilpasset behandling og oppfølging, samt redusere unødvendige forholdsregler for dem som aldri utvikler symptomatisk sykdom.

Metoder

Studien er en kombinert tverrsnitt- og prospektiv studie. Alle personer registrert med



F.v: Aasne K. Aarsand, Helene Bustad Johannesen, Åshild Rostad Enes, Marte Hammersland, Marta Vorland, Janice Andersen og Jørild Haugen Villanger. Foto: Irene Duinker

AIP i Norge ble i 2021 invitert til å delta. For å sikre høyest mulig deltagelse i studien, ble det etablert samarbeid med syv forskningsposter og sykehus rundt om i Norge. Ved inklusjon ble fysisk undersøkelse, gjennomgang av sykehistorie og kartlegging av helseplager ved hjelp av standardiserte skjemaer, samt innsamling av urin- og blodprøver utført. Rutineanalyser inklusiv porfyrianalyser er blitt utført ved MBF, og andre utprøvende analyser inkluderer blant annet mRNA og kjerne-magnetisk resonans. Det er også samlet materiale til Norsk porfyriobiobank i Biobank Haukeland sin lagringsfasilitet.

Resultater

Over 100 personer med AIP er inkludert i PredPor-studien. Flere prosjekter pågår:

Kartlegging av den norske AIP-populasjonen: Vi har innhentet strukturerte kliniske og biokjemiske data fra deltagerne og verifisert disse ved hjelp av journalopplysninger innhentet fra sykehus over hele landet. Deltagere omfatter pasienter med pågående og tidligere symptomatisk sykdom, pasienter med metabolsk aktiv sykdom, samt genetisk disponerte uten symptomer. Vi bruker

innhentede data til å beskrive deltagerne klinisk, biokjemisk og genetisk og klassifiserer dem i forskjellige sykdomskohorter. Deltagerne vil deretter følges videre i Norsk porfyriregister, et nasjonalt medisinsk kvalitetsregister.

HMBS-varianter og regulering: Vi har undersøkt HMBS-varianter som finnes i den norske pasientgruppen og studert egenskapene til variantene på proteinnivå i laboratorieforsøk. Dette arbeidet har resultert i flere publiserte artikler. Vi gjennomgår nå, i samarbeid med MGM, alle HMBS-varianter påvist i norsk populasjon og deres konsekvens for sykdom. Vi har også analysert uttrykk av alle gener i hemsyntesen (mRNA) og undersøker forskjeller i uttrykking mellom de ulike sykdomskohortene og friske personer.

Kronisk nyresykdom ved AIP: AIP pasienter har økt risiko for kronisk nyresvikt. Varianter i PEPT2-genet er i en fransk studie identifisert som risikomarkører for AIP-assosiert nyresykdom. Prosjektet har analysert etablerte nyremarkører og PEPT2-varianter og undersøker nå nye markører for tidlig nyreskade i samarbeid med SUS.

Nye sykdomsmarkører: Analyser som kjernemagnetisk resonans utført ved NTNU og metabolomikk ved OUS (planlagt 2025) gir

bredspektrede data. I dette delprosjektet leter vi etter metabolitter og mønstre som kan vise seg relevante som markører for alvorlig sykdomsforløp samt langtidskomplikasjoner. Kroniske symptomer: Mange pasienter med AIP rapporterer om kroniske symptomer som magesmerter og fatigue, men få studier har sammenlignet med forekomst i normalpopulasjon. Prosjektet har samlet data om kroniske helseplager og livskvalitet ved hjelp av validerte spørreskjema som også er benyttet i HUNT og vil sammenligne resultatene både mellom de forskjellige sykdomskohortene og opp mot HUNT normalpopulasjon.

Betydning og implikasjoner

Dagens AIP-relaterte sykdomsmarkører har begrenset diagnostisk nytteverdi, og det finnes ingen prognostiske markører for sykdomsforløp. Nye og bedre markører vil ha stor betydning for pasientoppfølging og behandling. Økt kunnskap om sykdomsmekanismer og utløsende faktorer kan føre til mer persontilpassede anbefalinger og nye behandlingsmuligheter. Identifisering av pasienter med høy risiko for alvorlig sykdom og langtidskomplikasjoner vil også bidra til bedre ressursbruk for både pasienter og samfunnet.

Konklusjon

PredPor-studien leter etter prediktorer for sykdomsaktivitet og langtidskomplikasjoner hos personer med AIP for å kunne forbedre behandling og oppfølging av pasienter med sykdommen. Med utfyllende kliniske og sykdomsrelaterte data, en generell forskningsbiobank og muligheten til å følge deltagerne videre i Norsk porfyriregister, gir PredPor-studien også et viktig fundament for fremtidig forskning på AIP.

Samarbeidspartnere og finansieringskilder

Studien er et samarbeid mellom flere avdelinger i LK, Avdeling for medisinsk biokjemi ved SUS, Institutt for biomedisin ved UiB, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk ved NTNU, Department of Chemistry ved University of Eastern Finland med flere. Brukerrepresentant er Merete Johansen fra Porfyriforeningen i Nordland/Landsforeningen for porfyri. PredPor har mottatt støtte fra Helse Vest, LK, MBF og Nasjonalt senter for sjeldne diagnoser.

Publikasjoner

Bustad HJ, Christie MS, Laitaoja M, Aarsand AK, Martinez A, Jänis J and Kallio JP, One ring closer to a closure: The crystal structure of the ES3 hydroxymethylbilane synthase intermediate. FEBS J. 2024 Feb;291(3):510-526. PMID: 37863644.

Christie MS, Laitaoja M, Aarsand AK, Kallio JP, Bustad HJ. Characterisation of a common hotspot variant in acute intermittent porphyria sheds light on the mechanism of hydroxymethylbilane synthase function. FEBS Open Bio. 2022 Dec;12(12):2136-2146. PMID: 36115019.

Bustad HJ, Kallio JP, Vorland M, Fiorentino V, Sandberg S, Schmitt C, Aarsand AK, Martinez A. Acute Intermittent Porphyria: An Overview of Therapy Developments and Future Perspectives Focusing on Stabilisation of HMBS and Proteostasis Regulators. Int J Mol Sci. 2021 Jan 12;22(2):675. PMID: 33445488.

**Nyhetsartikkelen er redigert med støtte fra Microsoft Copilot, en AI-teknologi som hjelper med tekstutforming. Innholdet er deretter vurdert og redigert av et menneske for å sikre korrekthet og kvalitet.*

Ny studie fra avdeling for patologi om brystkreft hos menn

Brystkreft hos menn er ufullstendig kartlagt, som kan skyldes at den opptrer sjelden og at det er vanskelig å få gode studier med tilstrekkelig antall pasienter. Brystkreft hos menn utgjør om lag 1% av all brystkreft som diagnostiseres. I 2023 ble 35 menn diagnostisert med denne sykdommen i Norge. Det er mangelfull kunnskap om kreftformen med behov for flere studier. På bakgrunn av dette har vi etablert en studie der studiepopulasjonen omfatter samtlige menn diagnostisert med brystkreft i tidsrommet 1954-2020 i Hordaland og ved Haukeland Universitetssykehus.

Prosjektets formål er å kartlegge biologiske, patologisk-anatomiske og kliniske markører ved brystkreft hos menn for økt kunnskap om sykdommen og dens prognose. Dette vil kunne gi bedret diagnostikk og definere potensielle behandlingsmål. Det er gjort en begrenset undersøkelse av materialet hvor man har kartlagt 53 kasus fra diagnostisk biobank i perioden 1996-2020. I denne studien har man klassifisert og gradert svulstene, samt kartlagt biomarkørene ER, PGR og HER2.

Brystkreft hos menn skiller seg noe fra samme sykdom hos kvinner. I vårt materiale var menn i gjennomsnittlig 70 år ved diagnosetidspunkt, og dette er nesten 10 år senere enn gjennomsnittlig debutalder hos kvinner.

Gjennomsnittlig tumordiameter var 27 mm hos menn i vårt materiale, tilsvarende tall for kvinner er 1,8 mm. De aller fleste svulstene uttrykte hormonreseptorer og var negative for HER2. Videre fant vi at så mye som 40 % av pasientene hadde metastaser til aksillen. Mange av svulstene som ses hos menn likner på brystkreft hos kvinner, men der er også en

Om forskerne

Ingvild Kathrin Lokøy (Lege i spesialisering i allmennmedisin, Austevoll kommune) og Inga Sofie Bakken (LIS1-lege, Haraldsplass diakonale sykehus) har skrevet studentoppgave om brystkreft hos menn som denne artikkelen bygger på.

Veiledere var Elisabeth Wik (spesialist i patologi, overlege, avdelingssjef og professor, Avd. for patologi og CCBIO UiB) og Ingunn Marie Stefansson (spesialist i patologi, overlege og professor, Avd. for patologi og CCBIO UiB).

del forskjeller som delvis kan forklares ut fra ulik anatomi i den mannlige brystkjertel. Histopatologisk finner man at nærmest all brystkreft hos menn er infiltrerende karsinom av uspesifikk type (invasive carcinoma of no special type, NST), mens det svært sjelden ses lobulær brystkreft, som hos kvinner utgjør ca. 20 %. Tilsvarende ser vi at papillært karsinom er hyppigere hos menn (vi fant 8%) mens hos kvinner utgjør de kun 1%. Hos menn er > 90 % av alle krefttilfeller østrogenreseptor (ER)-positive og human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negative. Molekylær klassifisering av brystkreft gjøres jo nå rutinemessig hos en stor andel av kvinnelige brystkreftpasienter. Det er gjort studier hos menn med brystkreft som viser at det er en høyere andel såkalt lumbinale, mens her2, basaloide og trippel negative svulster opptrer mye sjeldnere hos menn enn hos kvinner. Her gjenstår mye forskning. I fremtiden kan man håpe på økt fokus på denne pasientgruppen



F.v: Inga Sofie Bakken, Elisabeth Wik, Ingunn Marie Stefansson og Ingvild Kathrin Lokøy

både blant helsepersonell og i befolkningen generelt. Når det gjelder behandling av brystkreft hos kvinner så er det pr. i dag stort fokus på målrettet terapi basert på molekulære tester for å skreddersy behandlingen. Kartlegging av genprofil hos menn er også noe man kan se for seg i fremtiden.

Brystkreft hos menn kan være forbundet med tabu, både hos pasienten selv og føre til at menn søker lege senere, med den følgen at sykdommen har fått utvikle seg med potensielt dårligere utfall. Menn er ikke en del av screeningprogrammet, og det kan være stigmatiserende for menn å bli diagnostisert med en typisk «kvinnesykdom».

Vi ønsker å fortsette arbeidet med denne kreftformen, og utvide materialet samt inkludere overlevelsedata.

Referanser

Tidsskriftet:

<https://tidsskriftet.no/2024/03/kort-rapport/brystkreft-hos-menn-histopatologi-og-biomarkorer>

<https://tidsskriftet.no/2024/03/invitert-kommentar/ogsaa-menn-kan-fa-brystkreft>

Link til podcast:

<https://tidsskriftet.no/2024/04/podkast/podkast-brystkreft-hos-menn>

TV2:

<https://www.tv2.no/nyheter/innenriks/ny-studie-overrasker-storre-svulster-hos-menn/16583652/>

BT: <https://www.bt.no/helse/i/dwgzQq/ogsaa-menn-faar-brystkreft-ivar-77-tenkte-ikkje-at-kulen-i-brystet-var-kreft>

Disputas i 2024: Ny forskning utforsker kunstig intelligens og biomarkører i kreftdiagnostikk

“In medicine, digital pathology and AI is designed for the simple purpose of aiding a clinician; to relieve the burden placed on too few to help the many”

Dr. Emma Rewcastle har nylig fullført det første doktorgradsforsvaret i PiV-prosjektet ved Stavanger universitetssjukehus (SUS) og Universitetet i Stavanger (UiS). Hennes avhandling fokuserer på bruk av biomarkører og kunstig intelligens (KI) for å forbedre diagnostikk og prognostisering av brystkreft og endometriehyperplasi, med betydelige funn som kan bli brukt klinisk praksis i form av datamaskin-assistert diagnostikk.

Digital patologi og kunstig intelligens er i rask utvikling og har potensial til å forbedre diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter. Rewcastle sin forskning er en del av PIV-prosjektet (Patologi i Vest) som har fått forskningsstøtte fra Helse Vest strategiske forskningsmidler 2020-2024. PiV har som mål å utvikle presise og effektive metoder for kreftdiagnostikk, kronisk nyresykdommer, og prosessflyt optimalisering. Studien hennes inkluderer samarbeid mellom SUS, Haukeland Universitetssykehus (HUS), UiS, og DoMore-prosjektet ved Oslo universitetssykehus. Denne forskningen er særlig viktig fordi nåværende diagnostiske metoder ofte er tidkrevende og kan variere i nøyaktighet. Målet med arbeidet var å utvikle og validere biomarkører og KI-verktøy som kan forbedre diagnostiske prosesser og gi mer presise prognoser.

Du kan følge nyhetssaker fra PiV her: [PiV - We create tomorrow's pathology services - Helse Bergen HF](#).

Om forskerne

Forskningsgruppen Dr. Rewcastle jobber i tilhører PIV-prosjektet, med samarbeid mellom SUS, UiS, Universitetet i Bergen, HUS, Høgskulen på Vestlandet (HVL) og DoMore-prosjektet. Gruppen inkluderer postdoktorer, doktorgradsstudenter, patologer, og forskere med spesialkompetanse innen patologi, bioinformatikk og KI.

Metoder

I studien ble biomarkører som PAX2 og PTEN evaluert ved bruk av immunohistokjemi for å forutsi progresjon av endometriehyperplasi til kreft. En KI-basert applikasjon, ENDOAPP, ble utviklet for å analysere histologiske bilder og gi en risikoscore for kreftutvikling. Videre ble en dyp læringsmodell utviklet for automatisk gjenkjenning og kvantifisering av mitoser i kreftvev, basert på data fra flere krefttyper.

Resultater

Resultatene viste at PAX2 har prognostisk verdi for endometriehyperplasi. ENDOAPP presterte like godt som, eller bedre enn, tradisjonelle diagnostiske metoder. For brystkreft viste KI-basert telling av Ki67 høyere prognostisk verdi enn manuell vurdering. Dyp læring-modellen for mitosetelling viste lovende resultater for flere krefttyper, inkludert lunge- og blærekreft.



F.v: Dr. Einar Gudlaugsson (SUS, biveileder), Prof. Sabine Leh (UiB og HUS, biveileder), Dr. Ivar Skaland (SUS, biveileder), Prof. Mark Arends (University of Edinburgh,, 2. opponent), Dr. Emma Rewcastle, Prof. Elisabeth Wik (UiB og HUS, 1. opponent), Prof. Hanne Hagland (UiS, komiteleder), Dr. Ingunn Westvik Holma (UiS, instituttleder) og Prof. Emiel Janssen (UiS og SUS, hovedveileder).

Betydning og implikasjoner

Disse funnene indikerer at biomarkører og KI-verktøy kan bidra til å forbedre patologi ved å gi mer nøyaktige og objektive vurderinger. Dette kan føre til raskere diagnostikk, bedre risikostratifisering, og mer målrettet behandling. Forskningsresultatene gir også innsikt som er relevante for videre utvikling innenfor presisjonsmedisin og helsetjenester.

Konklusjon

Dr. Rewcastle sin forskning representerer et viktig steg fremover for digital patologi og bruken av KI i klinisk praksis. Arbeidet gir nye muligheter for både diagnostikk og behandling, samtidig som det peker på behovet for videre validering og implementering i kliniske settinger.

Samarbeidspartnere og finansieringskilder

Studien ble gjennomført i samarbeid med DoMore-prosjektet ved Oslo universitets-

sykehus og mottok støtte fra regionale helseforetak, og Helse Vest.

Referanser

- Rewcastle, E. (2023). *From Research to Clinical Diagnostics: Developing and Validating Biomarkers and Artificial Intelligence for Pathology*. UiS Brage: From Research to Clinical Diagnostics: Developing and Validating Biomarkers and Artificial Intelligence for Pathology
- Helse Bergen. (2023). *Congratulations Emma - First Defense in the PIV Project*. Congratulations, Emma! First Defense in the PiV Project - Helse Bergen HF

**Nyhetsartikkelen er skrevet med støtte fra ChatGPT, en KI-teknologi som hjelper med tekstutforming. Innholdet er etterfølgende vurdert og redigert av et menneske for å sikre korrekthet og kvalitet.*

Centre for Cancer Biomarkers (CCBIO) 2013-2024

Centre for Cancer Biomarkers CCBIO ble etablert 01.07.2013 med finansiering hovedsakelig fra UiB (forankring) og Forskningsrådet, som et senter for fremragende forskning (SFF). Det ble også gitt utstyrsstøtte fra Helse Bergen. Den NFR-baserte perioden ble avsluttet 30.06.24. Senteret videreføres nå som CCBIO 2.0, med strategisk støtte fra UiB, og forskningsaktiviteten baseres på ekstern finansiering. CCBIO har fra oppstarten vært ledet av Lars A. Akslen.

CCBIO hadde sitt idémessige utgangspunkt i patologifaget, og grunnkonseptet var å fokusere på vevsbaserte biomarkører. Hvordan kunne studier av biomarkører belyse nye mekanismer for kreft, der særlig tumors mikromiljø ble analysert? Hvordan kunne biomarkører gjøre diagnostikk og klassifisering av svulster mer presis? Hvordan kunne de gjøre behandlingen enda mer treffsikker? Og hvordan kunne biomarkører bidra til mer kostnads-effektiv og ansvarlig kreftbehandling? 11 år etter oppstarten kan det konstateres at mange oppgaver er løst, og stadig nye problemstillinger og utfordringer er avdekket.

CCBIO ble organisert som et senter med ganske bred aktivitet innenfor translasjonell kreftforskning. Rundt 220 personer har de siste årene vært tilknyttet senteret, og den faglige aktiviteten har vært organisert i fire programmer: basale studier, identifisering og validering av nye biomarkører, kliniske studier, og samfunnsrelaterte biomarkør-prosjekter relatert til finansiering, prioritering og etiske problemstillinger. Aktiviteten har foregått på syv institutter ved fire fakulteter. Vår



Fv.: Overingeniør May Britt Kalvenes, forsker Heidrun Vethe, senterleder Lars A. Akslen

administrasjon har vært slank men svært effektiv.

Senteret har gjennom disse årene produsert mer en 1000 vitenskapelige rapporter og nøyaktig 100 PhD-grader. Det kan nevnes at gjennom årene, også i tiden forut for CCBIO, har mange av patologene i Laboratorie-klinikken tatt sin doktorgrad i dette miljøet, og for mange ble det starten på flere studier.

CCBIO har etablert en lang rekke aktiviteter for å styrke det vitenskapelige miljøet på campus og karriereutvikling for yngre kolleger. Det siste har vært svært viktig. Her kan nevnes etableringen av en egen kreftfokuset forskerskole med 12 basiskurs innrettet mot biomarkør-prosjekter. Det ble tidlig etablert et masterclass-program for særlig lovende kandidater og fremtidige forskningsledere. Et annet viktig element har vært etableringen av et «international faculty» bestående av 15 internasjonale toppforskere. Deres tilstedeværelse ved kurs og møter, særlig det årlige symposiet, har vært særdeles inspirerende for mange.

Senteret etablerte fra starten månedlige forskningsseminarer, og 4 ganger årlig arrangeres halvdags «junior scientist symposium» som organiseres og gjennomføres av de yngre kandidatene. Høydepunktet i løpet av året er CCBIO Annual Symposium som arrangeres i mai hvert år på Solstrand med rundt 200 deltakere. Disse møtene har vært et arnested for vitenskapelige interaksjon, med foredrag i internasjonal toppklasse, nettverksbygging, og trivelige treff. Mange mer sporadiske temamøter er organisert, og CCBIO etablerte i 2015 ScanPath, et nordisk nettverksmøte med fokus på patologi og vevsbaserte forskningsstudier. Møtet har blitt en suksess og arrangeres årlig med rundt 100 deltakere.

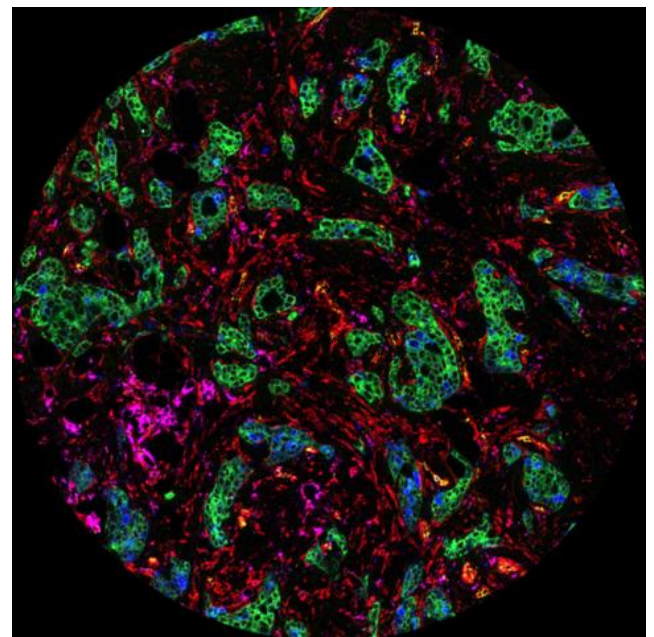
Senteret har også deltatt i metodeutvikling. For en del år tilbake etablerte CCBIO som det første laboratoriet i Nord-Europa «imaging mass cytometry» - en teknikk som gjør det mulig med dypere og mer sensitiv vevsanalyse på enkeltcellenivå. Instrumentet ble etablert med støtte fra UiB, Trond Mohn Foundation, og Helse Bergen. Kanskje dette er en metode for fremtidens presisjonsdiagnostikk til rutinebruk?

Hvilke resultater har CCBIO oppnådd så langt? Vi har produsert mange topparbeider og flotte doktorgrader. Disse har bidratt til økt forståelse av kreftsykdommene, og resultater har blitt trukket inn i pasientrettet virksomhet. Vi har også satt fokus på karriereutvikling og bidratt til god forskerutdanning for fremtidige forskningsledere.

CCBIO har prioritert god kommunikasjon både internt og eksternt. Vi har popularisert endel av det vi arbeider med, og deltatt på debattmøter, forskningsdagene, og i eksterne miljøer for å drøfte målrettet kreftbehandling. Bøker er publisert, både debattbøker og lærebøker om

biomarkører som blant annet benyttes som pensum i forskerskolen. Vi utgir et nyhetsbrev 4-6 ganger årlig, og årsrapporten har vært en fylldig oppsummering av våre prosjekter og andre aktiviteter.

Hvordan er veien videre? CCBIO 2.0 fortsetter som senter med strategisk støtte fra UiB og ellers basert på ekstern finansiering. Det er motiverende at nye aktører kommer med i senteret og bidrar til fornying, og stadig flere aktuelle temaer fra forskningsfronten løftes frem. Som et eksempel er det etablert en satsning på «cancer neuroscience» (Akslen & Vethe) som støttes av både Kreftforeningen og nylig fra NFR (FRIPRO). Mange av forskningsgruppene har lignende støtte og ikke minst midler fra Helse Vest som gjennom mange år har finansiert en lang rekke prosjekter i CCBIO.



Bilde av brystkreft tatt med utstyr for «imaging mass cytometry» (40-plex). Utstyret ble etablert ved CCBIO i 2019 som det første laboratoriet i Nord-Europa, med støtte fra UiB, Trond Mohn Foundation, og Helse Bergen. Bildet viser kreftkjertler omgitt av et komplekst mikromiljø – langt mer detaljert enn det vi ser i et vanlig mikroskop.

CCBIO ønsker i videreføringsfasen å fokusere i økende grad på anvendelse av forskningsresultater og innovasjon. Mange resultater er patentert, og forskerne ønsker å se at deres funn kan komme til praktisk nytte. Fremover bør det ligge vel til rette for enda mer interaksjon med sykehusavdelingene, både i Laboratorieklinikken og i de kliniske avdelinger som håndterer kreftsykdommer.

Fra et lederperspektiv har det vært en fascinerende reise å bidra til å utvikle CCBIO fra sin tidlige begynnelse til den organismen senteret er i dag - lærerikt og svært motiverende for videre arbeid.

For mer informasjon: se www.ccbio.no

Betydningen av hurtigdiagnostikk i kampen mot antibiotikaresistens

Antibiotikaresistens utgjør en alvorlig trussel mot global helse, og rask diagnostikk er avgjørende for å bekjempe denne utfordringen. Uten hurtigdiagnostikk blir antibiotikabehandlingen i de første timene og dagene av en infeksjon basert på kvalifisert gjetting, noe som kan føre til feilbehandling og forverring av pasientens tilstand. Dette understreker behovet for å utvikle og implementere effektive diagnostiske verktøy som kan gi raske og presise svar.

En realistisk situasjon for helsepersonell er når en pasient med infeksjon ikke responderer på antibiotika, og det viser seg at behandlingen var rettet mot feil bakterie. Dette kan skje fordi prøvesvarene fra laboratoriet tar tid. På Haukeland universitetssykehus har vi testet en løsning som gir presise diagnoser innen to timer, noe som vil være et nyttig verktøy i implementeringen av Norges nasjonale én-



Avdelingssjef ved Mikrobiologisk avdeling og professor ved UiB, Elling Ulvestad. Foto: Jørgen Barth, UiB.

Om forskerne

RESPNOR er et forskningsprosjekt ved Mikrobiologisk avdeling, Mottaksklinikken og K2 ved Universitetet i Bergen.

helse strategi mot antimikrobiell resistens 2024-2033.

Forskning og resultater

Gjennom forskningsprosjekter finansiert av Norges forskningsråd, Trond Mohn forskningsstiftelse, Universitetet i Bergen og Haukeland universitetssykehus, har vi testet pasienter med mistanke om lungebetennelse. Ved å bruke en ny hurtigdiagnostikkmetode, fikk vi presise svar innen to timer, sammenlignet med flere dager ved tradisjonelle metoder. Dette har vist seg å være en betydelig forbedring i diagnostisk prosess og behandlingseffektivitet.

Fordeler med rask diagnostikk

Rask diagnostikk gir leger tilgang til relevante resultater raskt, noe som muliggjør tidlig målrettet antibiotikabehandling og reduserer unødvendig bruk av antibiotika ved virus-infeksjoner. Dette er viktig for å redusere antibiotikabruken og dermed utviklingen av resistente mikrober. Ved å utvikle rask diagnostikk vil vi dermed oppnå to gevinster – antibiotikabruken i samfunnet blir lavere, og pasienten behandles riktig fra starten av.

Implementering i helsevesenet

For å kunne implementere hurtigdiagnostikk effektivt, er det nødvendig med investeringer i infrastruktur og teknologi. Dette inkluderer rask prøvetransport fra fastleger og sykehjemsleger til mikrobiologisk laboratorium, samt rask elektronisk formidling av prøvesvar tilbake til den som rekvirerer. Dette vil gjøre det mulig for leger og pasienter i allmennhelsetjenesten å få korrekte prøvesvar i løpet av et døgn, noe som igjen muliggjør rask behandling med riktig antibiotikum.

Nødvendige investeringer

Selv om det er kostnadskrevenende å implementere hurtigdiagnostikk døgnet rundt, er det et nødvendig tiltak for å begrense antibiotikaresistens. Vi oppfordrer departementer og helseforetak til å inkludere hurtigdiagnostikk i sine handlingsplaner for å følge opp den nasjonale strategien. Særlig siden det nesten ikke utvikles nye antibiotika, vil hurtig og presis diagnostikk være en viktig strategi i kampen mot resistente bakterier.



Overlege ved Mottaksklinikken og phd-stipendiat ved Universitetet i Bergen og Mikrobiologisk avdeling, Dagfinn Markussen.



Professor og overlege ved UiB og Mikrobiologisk avdeling
Harleen Grewal

Nasjonalt program mot antibiotikaresistens

RESPNOR er ett av fire forskningsprosjekter som i 2019 fikk finansiering gjennom Trond Mohn forskningsstiftelses nasjonale program mot antibiotikaresistens. Prosjektene har gjennom forskningsnettverket AMR BRIDGE forsket på hurtigdiagnostikk, utvikling av nye antibiotika, og bakteriene *E. coli* og *Klebsiella pneumoniae*. Disse prosjektene har bidratt til å fremme forståelsen av antibiotikaresistens og utvikle nye strategier for å bekjempe denne trusselen.

**Nyhetsartikkelen er basert på en [publikasjon](#) i publisert 20.11.2024 i [Dagens Medisin](#) av Elling Ulvestad, Harleen Grewal og Dagfinn Magnussen. Artikkelen er omskrevet ved hjelp av Microsoft Copilot, en AI-teknologi som hjelper med tekstutforming. Innholdet er deretter vurdert og redigert av et menneske for å sikre korrekthet og kvalitet.*

Publikasjon fra Seksjon for kreftgenomikk om sirkulerende tumor DNA i tarmkreft

I en studie fra forskere bl.a ved Seksjon for kreftgenomikk undersøkes muligheten for å bruke deteksjon av sirkulerende tumor-DNA etter operasjon som en markør for tilbakefall av tarmkreft.

Ved tarmkreft viser det seg at kreftens plassering er av betydning. Høyresidig tarmkreft skiller seg fra venstresidig med ulikt embryologisk utgangspunkt, mer aggressiv tumorbiologi, utfordrende karanatomi og krevende lymfeknutedisseksjon. Høyresidig tarmkreft har dårligere prognose enn venstresidig tarmkreft og rektalkreft. Det vil dermed være nyttig å bedre prognosen for denne pasientgruppen. For ikke metastasert kreft er kirurgi er hovedbehandling, og forbedret kirurgi kan gi gevinst.

Dagens seleksjonskriterier for adjuvant kjemoterapi er grovmasket, og basert på patologisk evalu-ering av preparat i hht TNM-systemet. Det er kjent at bare 30 % av pasienter med stadium 3 har effekt av adjuvant kjemoterapi mens for pasienter med høyrisiko stadium 2 er det enda færre som har effekt av systemisk behandling (ca 5 %). Adjuvant kjemoterapi er assosiert med toksisitet. Mellom 20 og 30 % av pasientene opplever bivirkninger grad 3-4. Dagens risikostratifisering er ikke presis nok, og mange pasienter overbehandles med potensiale for bivirkninger og redusert livs-kvalitet. Behandling med adjuvant kjemoterapi er kostbart og ressurskrevende, og en mer presis utvelgelse av pasienter til tilleggsbehandling

Om forskerne

Forskningsgruppen består at gastrokirurgene Kristin Lygre og Frank Pfeffer ved hhv Haraldsplass og Haukeland, Rakel Forthun, Trude Høyseter og Randi Hovland ved Kreftgenomikk LK og forskere i Bjørn Tore Gjertsens forskningsgruppe. Biobank Haukeland har bistått med biobanking og forskningsstøtte ved Haraldsplass og Haukeland mht den kliniske studien.

vil ha enorme positive konsekvenser både for den enkelte pasient og for samfunnet. Vi har derfor koblet en klinisk, randomisert studie som sammenligner åpen og laparoskopisk colectomi for pasienter med ikke-metastatisk høyresidig tarmkreft (ClinicalTrials.govID: NCT03776591), med en biomarkørstudie. Sirkulerende kreft-DNA (ctDNA) fra tumoren kan påvises i blodplasma og har kort halveringstid. Dersom operasjonen fjerner tumor vil det ikke være mulig å påvise ctDNA i blodprøve. Ved å undersøke genetiske biomarkører i svulst og lete etter samme mutasjon i blodplasma ønsker vi å undersøke hvorvidt ctDNA er en mer sensitiv markør for sykdomsprogresjon enn tradisjonell diagnostikk. Sammen med single-celle immun-profilering ønsker vi å undersøke hvorvidt disse biomarkørtypene kan inngå i en fremtidig risikostratifisering og være grunnlag for en revisjon av retningslinjer for adjuvant kjemoterapi.

Metoder

Vi har samlet ferskfrosset tumorvev ved operasjon og plasma før og etter operasjon i inntil 5 år på ca 100 pasienter. Ved Kreftgenomikk utføres rens av cellefritt DNA og DNA fra ferskfrosset prøvemateriale, identifikasjon av mutasjoner ved bruk av nestegenerasjonssekvensering panel på blodplasma og tumormateriale, samt påvisnings av kjent mutasjon ved digital dråpe PCR.

Resultater

Resultatene fra undersøkelse av de 50 første pasienter er publisert i British Journal of Surgery Open. På tidspunktet prosjektet ble planlagt var det uvisst hvorvidt ctDNA kunne påvises i ikke-metastasert kreft (stadium 1-3) og vi påviste ctDNA i 31 av 47 pasienter med identifisert målbar mutasjon i tumor. ctDNA analyse av første postoperative blodprøve bekreftet at positiv ctDNA er en markør for tidlig tilbakefall (5/5 pasienter (100 %)). Det er likevel slik at pasienter med negativ ctDNA i første prøve kan få tilbakefall (5/42 pasienter (12 %)). Ved å undersøke plasma ila behandlingsforløpet påviste vi ctDNA i 3 av 5 pasienter hvor 2 av dem var før radiologisk undersøkelse påviste tilbakefallet. Pasienter med positiv ctDNA i første post-operative blodprøve fikk tilbakefall 180 dager etter operasjon, mens de som var negativ i første operative blodprøve fikk tilbakefall 2,3 år etter operasjon. Våre undersøkelse tyder på at ctDNA i første post-operative alene ikke er en presis nok markør for å detektere pasienter som IKKE vil få tilbakefall, og som dermed ikke vil ha nytte av adjuvant kjemoterapi. Undersøkelsen utvides nå med de neste 50

pasienter og vil også inneholde 5 års oppfølningsdata på hele kohorten.

Betydning og implikasjoner

Formålet med studien er å undersøke hvorvidt disse biomarkørtypene kan inngå i en fremtidig risikostratifisering og være grunnlag for en revisjon av retningslinjer for adjuvant kjemoterapi. Vi håper at resultatene vil være basis for å designe en nasjonal behandlingsstudie med biomarkørstyrte behandlingsbeslutninger.

Dersom ctDNA analyse innføres for å måle behandlingseffekt vil det kunne medføre en betydelig økt nytte av presisjonsdiagnostikk og utvidelse av virksomheten vår.

Samarbeidspartnere og finansieringskilder

HelseVest Strategiske midler, HelseVest og LK prosjektmidler.

Referanser

1. Forthun RB, Nordgård O, Lapin M, Grønberg BH, Kalland KH, Kopperud RK, Thomsen LCV, Tjensvoll K, Gilje B, Gjertsen BT, Hovland R. (2021) Liquid biopsies in solid cancers: implementation in a Nordic health care system. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 13;13(8):1861. doi: 10.3390.
2. Forthun RB, Lygre KB, Høysæter T, Hjelle, SH, Eide GE, Gjertsen BT, Pfeffer F, Hovland R (2024) Assessment of postoperative circulating tumour DNA to predict early recurrence in patients with stage I–III right sided colon cancer: prospective observational study DNA. *BJS Open*. 2024 Jan 3;8(1) doi: 10.1093

eHjerteRehab

– et digitalt multimodalt hjerterehabiliteringsprogram

Hjerterehabilitering er en klasse 1A anbefaling ifølge European Society of Cardiology. Forskere fra MBF har i 2024 deltatt i planlegging av et prosjekt hvor hjertepasienter kan følge rehabilitering hjemme i sin egen stue over 12 uker.

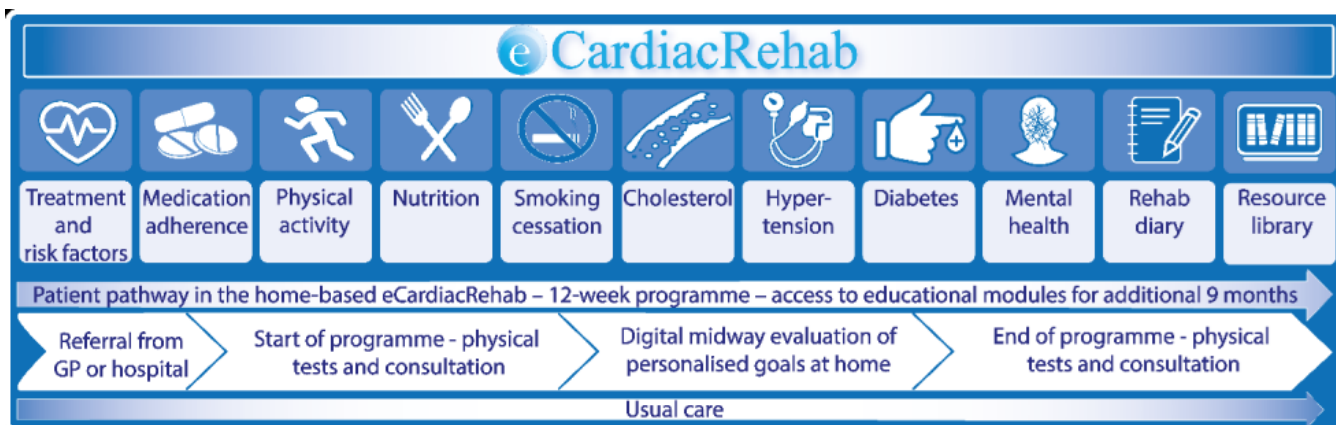
Kardiovaskulære hendelser er den ledende årsaken til dødelighet og funksjonsnedsettelser globalt. De siste 50 årene har det skjedd betydelige fremskritt i behandling og forebygging, og opptil 80% av alle hjerteinfarkt og slag kan forebygges gjennom tilpassede medisinske tiltak og livsstils intervensjoner. Dette gjør forebygging til en viktig strategi for å redusere dødelighet og forbedre livskvalitet.

Hjerterehabilitering (HR) er av Verdens Helseorganisasjon (WHO) definert som summen av aktiviteter og intervensjoner som er nødvendig for å sikre fysiske, mentale, og sosiale forhold slik at pasienter med kronisk eller post-akutt hjertesykdom (CHD og/eller hjertesvikt) kan komme tilbake til tidligere plass i samfunnet og leve et aktivt liv (1). Deltakelse i hjerterehabilitering er et viktig tiltak for sekundærforebygging av hjertekarsykdom.

Om forskerne

Prosjektet utgår fra Procard forskningsgruppe ledet av professor Tone M. Norekvål med en rekke medlemmer, stipendiater, samt nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere (9). Pasienterfaringer hos pasienter med kronisk hjertesykdom er sentralt i forskningsgruppen.

Hjerterehabilitering er en klasse 1A anbefaling ifølge European Society of Cardiology (2). En registeranalyse fra Norge med over 37.000 hjerteinfarktoverlevende, viser at bare 14 prosent får sterkt anbefalt oppfølging etter utskrivelse (3). En utfordring for pasienter er lang reiseavstand til rehabiliteringstilbud som gjerne er lokalisert nær de større sykehusene. eHjerteRehab er et digitalt rehabiliteringstilbud hvor hjertepasienter kan følge rehabilitering hjemme i sin egen stue over 12 uker. Programmet er et multimodalt og tverrfaglig innovasjons- og forskningsprosjekt, med ulike arbeidspakker og mange aktører i arbeid (4).





Overlege og professor Jan Schjøtt, RELIS Vest, MBF (5) er en av flere arbeidspakkeledere i prosjektet. Jan har spesielt ansvar for etterlevelse i prosjektet som omfatter en rekke moduler.

Metoder

Deltakernes interaksjon med modulene i eHjerteRehab (se figur 1) måles elektronisk i samarbeid med Youwell (Youwell | e-helseplattform for digitale helsetjenester), og blir viktig for å monitorere etterlevelse. Dette åpner for bruk av KI-teknologi som maskinlæring, chatbot og persontilpasset rehabilitering. Bruk av digitale oppfølgings-samtaler som intervensjon i programmet er basert på prinsipper om educational outreach/academic detailing (7, 8), og vil bli testet i feasibility-studien i 2025. Prosjektet følger deltakere gjennom bl.a. spørreskjema, fysiologiske resultater, biomarkører og registerdata. Deltakere skal følges i 10 år for kliniske hendelser. Kvinner og komorbide pasienter er av spesiell interesse, og et langsiktig mål er at programmet skal motivere deltakere til fortsatt sekundærforebyggende adferd.

Betydning og implikasjoner

I Norge blir det behandlet ca. 12 000 pasienter årlig med utblokking av hjertets kransårer (PCI). Tross i bedre behandlingsmetoder lever disse pasientene med en kronisk hjertesykdom med konsekvenser for individ, helsevesen og samfunn. Et innovativt eHjerteRehab er et digitalt behandlingstilbud som kan møte rehabiliteringsbehov til store pasientgrupper, uavhengig av tilgang til tradisjonell hjerterehabilitering.

Konklusjon

Målsetningen med eHjerteRehab er å styrke hjertepasienters evne til å ta styring over egen helse og gjøre nødvendige livsstilsendringer for å forebygge nye hjertehendelser. Prosjektet kan bli en plattform for master- og PhD-søknader f.eks. i forhold til studier av medikamentetterlevelse, bivirkninger, legemiddelanalyser, og biomarkører.



Overlege og professor Kristin Aakre, MBF (6) leder et miniteam med ansvar for biomarkører i prosjektet.

Samarbeidspartnere og finansieringskilder

Prosjektleder for eHjerteRehab er professor Tone M. Norekvål. Prosjektperiode: 2023 – 2027 Budsjett: 24 millioner. Finansiering: Norges Forskingsråd, Helse Vest, og InnoMed. Samarbeidspartnere er en rekke kommuner på Vestlandet, lokale og regionale sykehus, Universitetet i Bergen, og kommersielle aktører som Youwell (4). International Scientific Advisory Board for eHjerteRehab ledes av by Professor Heather Allore fra Yale University (10).

Referanser

1. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries: report of a WHO Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1993; 831: 1–122.
2. Visseren FLJ, Mach F, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021;42: 3227–3337.
3. Norekvål TM, Bale M, et al. Cardiac rehabilitation participation within 6 months of discharge in 37 136 myocardial infarction survivors: a nationwide registry study. European Journal of Preventive Cardiology 2024; 31: 1977–1980.
4. eHjerteRehab - Helse Bergen HF
5. Jan Schjøtt - RELIS
6. Kristin Moberg Aakre | UiB
7. Schjøtt, Steen IL, et al. Self-perceived learning outcomes of virtual and in-person academic detailing among general practitioners in Norway. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2024;134:284–289.
8. Garcia BH, Langaas HC et al. Exploring virtual delivery of academic detailing to general practitioners compared with in-person delivery: a qualitative study. BMJ Open Qual 2024;13(4): e002444.
9. PROCARD - Helse Bergen HF
10. <https://medicine.yale.edu/profile/heather-alore/>



Referanseverdier basert på tidligere rapporterte laboratorieresultater: En ny modell som tar hensyn til normal biologisk og preanalytisk variasjon

I en ny publisasjon i Clinical Chemistry 2024 (1) presenterer vi en innovativ metode for å etablere referanseverdier for endringer i laboratorieresultater basert på prøvesvar hentet fra laboratoriets informasjonssystem. Ved å bruke «real-life»-data tar metoden hensyn til variasjoner i rutinepraksis, som preanalytisk usikkerhet og varierende tidsintervaller mellom prøvetakinger. Dette kan forbedre den kliniske tolkningen av analyseresultater. Studien er et samarbeid mellom forskningsmiljøer i Norge, Sverige, Storbritannia og Australia.

Å vurdere om endringer i laboratorieresultater skyldes naturlig biologisk variasjon eller en sykdomsprosess, er en viktig del av klinisk fortolkning. Reference change values (RCV) er et verktøy som kombinerer biologisk variasjon og analytisk usikkerhet for å vurdere om en endring mellom to prøvesvar er statistisk signifikant. Dette gir klinikere en kvantitativ



Stipendiat ved Hormonlaboratoriet, Eirik Åsen Røys, er førsteforfatter på studien

Om forskerne

Studien er den andre publikasjonen i doktorgradsarbeidet til Eirik Åsen Røys, bioingeniør ved MBF. Prosjektet ledes av prosjektleder Kristin Moberg Aakre og hovedveileder Kristin Viste ved Hormonlaboratoriet. Prosjektet inkluderer også biveilederne Elvar Theodorsson fra Sverige og Graham Jones fra Australia, samt flere samarbeidspartnere lokalt, ved AHUS og fra Storbritannia.

referanse for å identifisere endringer som går utover normale tilfeldige svingninger.

Tradisjonelle metoder for å beregne RCV bygger på formler som baserer seg på idealiserte forhold. Disse formlene kombinerer biologisk variasjon, basert på forskningsstudier der variasjonen er kartlagt gjennom gjentatte målinger av friske deltakere over tid, med analytisk variasjon fra laboratoriets kvalitetskontroller. Beregningene tar imidlertid ikke hensyn til variasjoner som er vanlige i rutinemessig laboratoriepraksis, slik som: 1) variasjoner i prøvehåndtering, 2) ulike tidsintervaller mellom prøvetakinger, og 3) langtids analytisk variasjon i pasientmateriale. Som et resultat kan disse RCV-ene avvike fra klinikerens erfaringer, noe som begrenser nytteverdien i kliniske beslutninger (2-4).

Denne studien hadde som mål å etablere RCV-er basert på tidligere rapporterte prøvesvar fra laboratoriets informasjonssystem (LIS). Disse prøvesvarene vil reflektere den lokale

laboratoriepraksisen, inkludert preanalytisk variasjon, og dermed gi mer realistiske referanseverdier. Dette er også en kostnadseffektiv tilnærming, ettersom eksisterende data i laboratoriesystemet benyttes.

Metoder

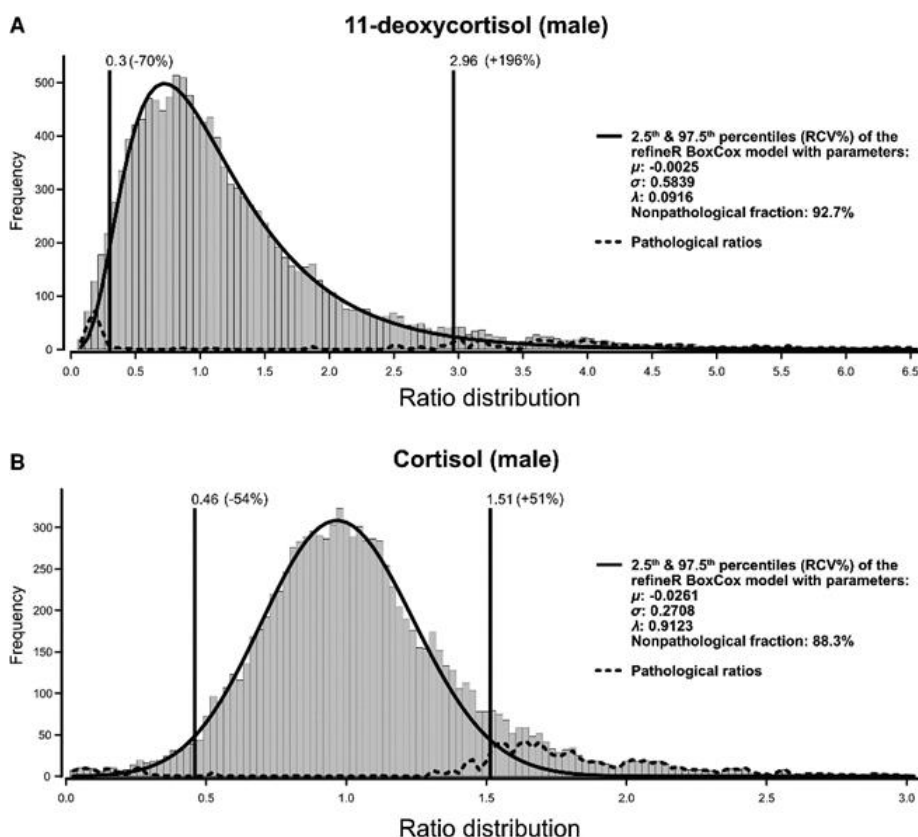
Prøvesvar fra pasienter med to eller flere målinger ble hentet fra laboratoriesystemene Unilab700 og SpecBase. En rekke biomarkører med ulik biologisk variasjon ble inkludert: 11-deoksykortisol, 17-hydroksyprogesteron, albumin, androstendion, fosfat, kortison, kortisol, kreatinin og testosteron. For å etablere grenser for normal forskjell mellom gjentatte målinger ble ratioer beregnet mellom nye og tidligere resultater fra samme pasient. Antall ratioer varierte fra 1.600 for testosteron til 950.000 for albumin. For å isolere ratioer

som reflekterer normal biologisk og analytisk variasjon, ble algoritmen «refineR» (5) benyttet. Denne algoritmen er mye brukt for å etablere klassiske referanseområder. Algoritmen isolerer hovedfordelingen i datasettet og ekskluderer avvikende verdier. I våre data representerte disse patologiske eller andre ikke-tilfeldige endringer i prøvesvarene. Den identifiserte hovedfordelingen av ratioene ble brukt til å etablere RCV. For å validere metoden ble resultatene sammenlignet med RCV beregnet ved formler. Her ble biologisk variasjon fra en lokalt utført studie (6) kombinert med analytisk variasjon fra kvalitetskontroller. I tillegg ble det gjennomført Monte Carlo-simuleringer for å bekrefte at algoritmen refineR var egnet til å isolere ratioer som reflekterer normal biologisk variasjon.

Resultater

RCV estimert fra LIS-data var: 11-deoksykortisol (menn): -70%/+196%, 17-hydroksyprogesteron (menn): -49%/+100%, albumin: -10%/+11%, androstendion (menn): -47%/+96%, kortisol (menn): -54%/+51%, kortison (menn): -32%/+51%, kreatinin: -16%/+14%, fosfat (kvinner): -23%/+29%, fosfat (menn): -27%/+29% og testosteron (menn): -38%/+60%. RCV-ene beregnet med formelbaserte metoder viste lignende, men noe snevrere grenser.

MonteCarlo-simuleringene bekreftet at refineR-metoden er egnet til å isolere ratioer som reflekterer normal biologisk variasjon.



Figur : 2.5 og 97.5 percentilene (og de tilsvarende RCV%-verdiene) fra refineR-modellen tilpasset resultatfordelingen for (A) 11-deoksykortisol, som inkluderer 6.469 ratioer, og (B) kortisol, som inkluderer 4.983 ratioer.

Betydning og implikasjoner

Funnene fra denne studien har betydelige implikasjoner for laboratoriemedisin og klinisk praksis. Ved å bruke refineR-modellen til å etablere RCV direkte fra eksisterende data i laboratoriets informasjonssystem, kan laboratorier etablere mer realistiske og lokalt relevante referansegrenser for forventede endringer. Dette inkluderer preanalytisk variasjon og gjenspeiler den faktiske variasjonen i klinisk praksis, noe som tradisjonelle formelbaserte metoder ikke tar hensyn til.

En praktisk implikasjon er at klinikere kan få mer pålitelige og realistiske vurderinger av endringer i pasientresultater, noe som styrker beslutningsgrunnlaget ved oppfølging av pasienter. Dette er spesielt relevant i lys av økende fokus på persontilpasset medisin.

For forskningsaktiviteten i LK understreker denne studien betydningen av samarbeid mellom ulike forskningsmiljøer og utnyttelsen av allerede eksisterende data. Det at tidligere rapporterte svar kan brukes som referanseverdier, legger til rette for ny forskning på normal variasjon i rapporterte resultater i en rutinepraksis, både på tvers av biomarkører og mellom forskjellige laboratorier.

Konklusjon

Denne studien introduserer en innovativ metode for å estimere RCV direkte fra LIS-data ved hjelp av refineR-modellen. Ved å inkludere preanalytisk variasjon og kliniske rutiner gir denne metoden mer realistiske og praktisk anvendelige referansegrenser for endringer mellom gjentatte målinger. Dette gjør den bedre egnet enn tradisjonelle formelbaserte metoder.

Finansieringskilder

Studien ble finansiert av forskningsmidler fra Haukeland Universitetssjukehus, Universitetet i Oslo, British Heart Foundation (FS/18/78/33902) og Guy's and St Thomas' Charity (London, Storbritannia; R060701, R100404). Artikkelen ble finansiert av Helse Vest gjennom tildeling av doktorgradsstipend til E.Å. Røys (F-12821-D10484/4800007771).

Referanser

1. Røys EÅ, Viste K, Kellmann R, Guldhaug NA, Alaour B, Sylte MS, et al. Estimating Reference Change Values Using Routine Patient Data: A Novel Pathology Database Approach. *Clinical Chemistry* 2024;hvae166.
2. Haeckel R, Carobene A, Wosniok W. Problems with estimating reference change values (critical differences). *Clin Chim Acta* 2021 Dec;523:437-40. Epub 20211013 as doi: 10.1016/j.cca.2021.10.006.
3. Ko DH, Park HI, Hyun J, Kim HS, Park MJ, Shin DH. Utility of Reference Change Values for Delta Check Limits. *Am J Clin Pathol* 2017 Oct 1;148:4:323-9 as doi: 10.1093/ajcp/aqx083.
4. Kim S-K, Chung J-W, Lim J, Jeong T-D, Chang J, Seo M, et al. Interpreting changes in consecutive laboratory results: clinician's perspectives on clinically significant change. *Clinica Chimica Acta* 2023 2023/08/01;548:117462 as doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117462>.
5. Ammer T, Schützenmeister A, Prokosch H-U, Rauh M, Rank CM, Zierk J. refineR: A Novel Algorithm for Reference Interval Estimation from Real-World Data. *Scientific Reports* 2021 2021/08/06;11:1:16023 as doi: 10.1038/s41598-021-95301-2.
6. Røys EÅ, Guldhaug NA, Viste K, Jones GD, Alaour B, Sylte MS, et al. Sex Hormones and Adrenal Steroids: Biological Variation Estimated Using Direct and Indirect Methods. *Clinical Chemistry* 2022;69:1:100-9 as doi: 10.1093/clinchem/hvac175.

IMPRESS Norway og InPreD

Haukeland universitetssjukehus med Laboratorieklinikken og Kreftgenomikk deltar gjennom InPreD (nasjonal INFrastruktur for PREsisjonsDiagnostikk-kreft) i den nasjonale, kliniske kreftstudien IMPRESS Norway som gir kreftpasienter tilgang på ny behandling ut fra funn av molekulære biomarkører.

IMPRESS Norway (1, 2) er en forskerinitiert, klinisk multisenterstudie der målet er å tilby målrettet behandling til flere pasienter med kreftsykdom som har få eller ingen behandlingslinjer igjen. Pasientene i studien får gjennom InPreD (3) utført utvidet molekulær profilering med et stort genpanel som inneholder over 500 gen, både DNA og RNA. Eventuelle genendringer vil bestemme om det kan finnes ny behandling for pasienten med bruk av studiemedikament godkjent for andre krefttyper (off-label). Studien har inngått samarbeid med flere legemiddelfirma og dermed fått tilgang til medikamenter. Kreftgenomikk (SKG) i Laboratorieklinikken utfører genpanelsanalysen med tolkning av resultatene for dette store genpanelet kalt TruSight Oncology 500 (Illumina, TSO500). Arbeidet med genpanelsanalysen og IMPRESS krever tett samarbeid fra koordinator, bioingeniører, bioinformatikarar, molekulærbiologer, patologer og kreftleger, både InPreD og IMPRESS, i tillegg til kreftleger og studiesykepleiere ved alle avdelingene som behandler kreft. Påvisning av molekulære funn til IMPRESS og andre biomarkørdrevne studier er en viktig del av InPreD-strukturen som er en nasjonal struktur for presisjonsdiagnostikk innen kreft der det er bygd opp tett samhandling, både regionalt og nasjonalt. Haukeland Universitetssjukehus med Laboratorieklinikken i spissen er definert som

Om forskerne

InPreD omfatter hele Haukeland universitetssjukehus, både støtteavdelingEr og kliniske avdelingaE. InPreD koordinator for Helse Bergen er Randi Hovland (MSc, PhD, klinisk laboratoriegenetiker), avdelingssjef ved Kreftgenomikk.

Sponsor for IMPRESS Norway er Oslo Universitetssykehus med Åslaug Helland som PI. PI for IMPRESS Bergen er Line Bjørge (MD, PhD) UiB og Helse Bergen. I Trial Management Committee er Helse Bergen representert ved Randi Hovland (Kreftgenomikk), Per Eystein Lønning (Mohn Kreftforskningslab, UiB, Kreftklinikken) og Bjørn Tore Gjertsen (Medisinsk avdeling HUS og UiB).

nivå 1 sykehus sammen med OUS og skal være med på å drive utviklingen fremover.

Metoder

Inklusjon av pasienter til IMPRESS-studien gjennom InPreD-strukturen krever tett samarbeid og god logistikk mellom behandlende avdeling og Laboratorieklinikken. I tillegg har vi gjennom InPreD bygd opp logistikk, struktur og kompetanse for både regionale og nasjonale molekulære multi-disiplinære møter (molMDT). Behandlende lege melder opp pasienter til molekulær screening etter nasjonale retningslinjer, prøvemateriale blir innhentet og opparbeidet før analyse med TSO500 og tolking av resultater, som først blir vurdert i regionalt mol-MDT for eventuelt å bli videre diskutert i det nasjonale mol-MDT der både kreftleger innen de ulike spesialitetene, patologer og molekulærbiologer deltar i diskusjonen. Pasienter med funn av biomarkør som

IMPRESS har målrettede medikamenter mot kan få tilbud om behandling. InPreD vil også vurdere om det finnes andre studier som kan være aktuelle for pasienten.

Resultater

Siden oppbyggingen av InPreD og IMPRESS-studien startet i 2022 har InPreD ved HUS svart ut over 550 analyserte prøver. I den første IMPRESS Norway-publikasjonen fra mai 2024 er det rapportert at nasjonalt var det i IMPRESS inkludert 1 167 pasienter frem til oktober 2023 der 30% av disse hadde funn av biomarkør for medikament (4). IMPRESS Norway har også samarbeid med lignende studier internasjonalt for å kunne utføre robuste analyser på klinisk nytte og helseøkonomi (5). Molekylære data samlet inn i IMPRESS-studien vil også kunne inngå i flere studier, blandt annet NorCUP-prosjektet som er ledet av Bergensmiljøet (se eget oppslag).

Betydning og implikasjoner

Satsingen på InPreD og IMPRESS har ført til at infrastruktur, kunnskap og prosedyrer for utvidet molekulær screening av kreftpasienter har kommet på plass ved Haukeland Universitetssjukehus og hele Norge. Fagmiljø for molekulære kreftanalyser ulike steder i landet har blitt knyttet tettare sammen samtidig som samspillet mellom kliniske avdelinger som behandler kreftpasienter og laboratoriene har blitt bedret. Deltakerne i IMPRESS har gjennom denne studien fått tilgang til analyser og behandling som de ellers ikke ville fått i det offentlige helsevesenet i dag. Studien har en sentral biobank der materiale fra alle deltakere blir samlet sammen med klinisk informasjon og data fra utførte analyser. Dette vil gi grunnlag for videre analyser og nye studier. IMPRESS Norway har et særskilt mål om å samle materiale og data fra sjeldne

kreftdiagnoser og vil gi verdifull kunnskap og lærdom om disse.

Konklusjon

IMPRESS og InPreD har ført til etablering av bruk av store genpaneler til analyse av kreftprøver som kan kvalifisere pasienter til inklusjon i studier. IMPRESS har kunnet gi tilbud om ny behandling til studiepasienter.

Samarbeidspartnere og finansieringskilder

IMPRESS er finansiert som et samarbeid mellom de fire helseføretakene, Klinbeforsk, Kreftforeningen, Roche, Novartis, Foundation Medicine, Eli Lilly, Illumina, Incucyte og Radiumhospitalet. Tumordiagnostikken er dekket som en del av offentlig helsetjeneste i Norge gjennom den nasjonale InPreD-Norge infrastrukturen.

Referanser

1. Om studien - IMPRESSNorway
2. Helland, Å., Russnes, H.G., Fagereng, G.L. et al. Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway: IMPRESS-Norway. *J Transl Med* 20, 225 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03432-5>
3. No kan kreftpasienter ved Haukeland få tilbud om presisjonsdiagnostikk - Helse Bergen HF
4. Puco K, Fagereng GL, Brabrand S, Niehusmann P, Støre Blix E, Samdal Steinskog ES, Haug Å, Fredvik Torkildsen C, Oppedal IA, Meltzer S, Flobak Å, Johansson KAM, Bjørge L, Hjortland GO, Dalhaug A, Lund JÅ, Gilje B, Grønlie Cameron M, Hovland R, Falk RS, Smeland S, Giercksky Russnes HE, Taskén K, Helland Å; InPreD Consortium; IMPRESS-Norway Consortium. IMPRESS-Norway: improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway; inclusion rates and preliminary results. *Acta Oncol.* 2024 May 23;63:379-384. doi: 10.2340/1651-226X.2024.28322. PMID: 38779911; PMCID: PMC11332498.
5. IMPRESS med i et europeisk nettverk for kliniske studier støttet av EU (PRIME-ROSE) - IMPRESSNorway

Ultrasensitiv LC/MS-MS metode utviklet ved Hormonlaboratoriet kan optimalisere brystkreftbehandling

Haukeland og Akershus Universitetssykehus har samarbeidet om å sammenligne to sentrale legemidler i behandling av østrogenfølsom brystkreft: letrozol og eksemestan. Arbeidet har demonstrert at letrozol gir betydelig bedre suppresjon av østrogennivåer enn eksemestan [1]. Studien benyttet verdens mest følsomme metode for måling av østrogener [2] og utgjør et viktig skritt i å forstå og optimalisere behandlingen av brystkreft. Funnene ble presentert på ESMO Breast Cancer 2024 [3].

Metoder

Studien var designet som en randomisert intrapasient crossover-studie, der hver pasient mottok begge medikamentene i ulike behandlingsperioder. Totalt 102 postmenopausale brystkreftpasienter ble randomisert til to kohorter for neoadjuvant endokrin behandling: Gruppe 1 mottok letrozol (2,5 mg daglig) i tre måneder etterfulgt av eksemestan (25 mg daglig) i tre måneder, mens Gruppe 2 fikk behandlingen i motsatt



Bjørn-Erik Bertelsen, koordinerende kjemiker ved Hormonlaboratoriet er førsteforfatter på studien. Bertelsen disputerte for PhD graden i Januar 2025. Foto: Ralf kellmann

Om forskerne

Studien er et samarbeid mellom Haukeland Universitetssykehus og Akershus Universitetssykehus. Hovedansvarlige for arbeidet er Bjørn-Erik Bertelsen ved Hormonlaboratoriet på Haukeland, som har utviklet den ultrasensitive LC-MS/MS-metoden brukt i studien, og professor Jürgen Geisler fra Akershus Universitetssykehus, som ledet den kliniske delen av forskningen. Studien inngår som en del av Bertelsens doktorgradsarbeid, som fokuserer på utvikling og anvendelse av ultrasensitive østrogenanalyser. Forskningsgruppen inkluderer også andre bidragsytere fra begge sykehus og representerer et tverrfaglig samarbeid mellom klinikere, analytikere og forskere.

rekkefølge. Blodprøver ble samlet inn før behandlingsstart og ved faste intervaller for å måle konsentrasjonene av østrogener (østron og østradiol) samt de to aromatasehemmerne (letrozol og eksemestan).

En ultrasensitiv LC-MS/MS-metode, utviklet ved Hormonlaboratoriet, ble brukt for å måle østrogennivåer ned til sub-pikomolære nivåer. Denne sensitiviteten var nødvendig for å fastslå de svært lave østrogenkonsentrasjonene hos pasienter på aromatasehemmerbehandling. Samme metode ble benyttet til å bestemme medikamentkonsentrasjoner, noe som bekreftet pasientenes etterlevelse av behandlingen. Dette sikret at de observerte forskjellene

mellom medikamentene reflekterte deres faktiske farmakologiske effekter fremfor variasjon i etterlevelse.

Resultater

Studien demonstrerte at letrozol gir betydelig bedre suppresjon av begge østrogener sammenlignet med eksemestan. Hos pasienter som startet behandlingen med letrozol, sank østrogennivåene til udetekterbare nivåer for 90 % av pasientene, men steg igjen når behandlingen ble byttet til eksemestan (Fig. 1). For pasienter som begynte med eksemestan, ble det observert en reduksjon i østrogennivåene, men disse forble målbare hos de fleste. Ved bytte til letrozol sank nivåene ytterligere og ble udetekterbare for 97 % av pasientene.

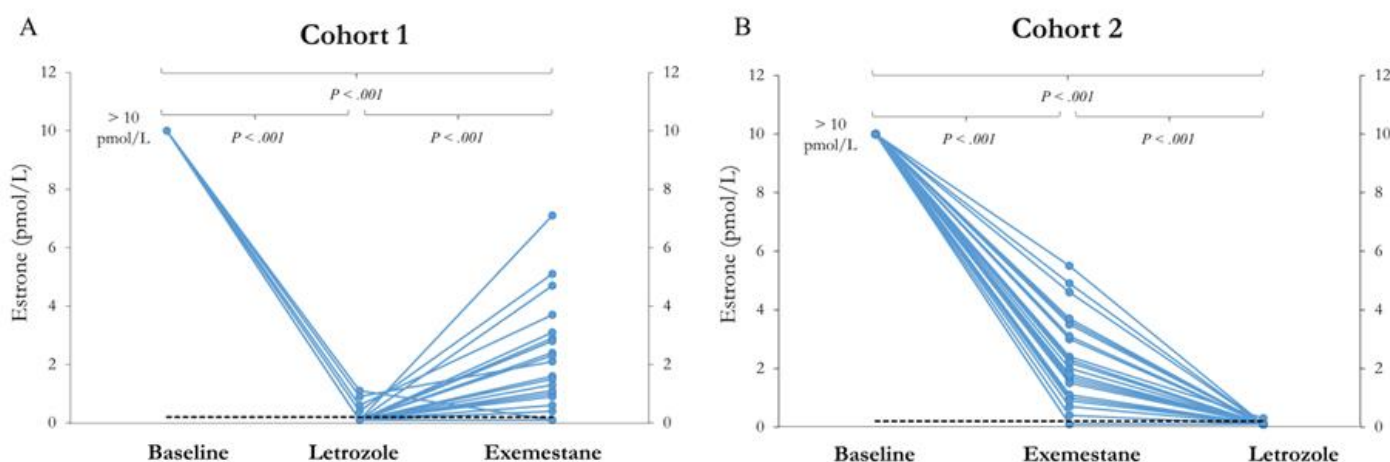
Medikamentene viste også noe ulik effekt på Ki-67, en markør for tumorproliferasjon. Hos pasienter med høyere BMI ble det observert en større reduksjon i Ki-67 blant de som avsluttet behandlingen med eksemestan. Dette indikerer at eksemestan kan ha en ekstra fordelaktig effekt for overvektige kvinner, i tråd med tidligere observasjoner [4].

Betydning og implikasjoner

De to medikamentene vurderes i dag som likeverdige i klinisk praksis, men denne studien avdekker tydelige forskjeller når det gjelder deres primære funksjon: å supprimere østrogennivåene.

En betydelig andel av pasienter som utvikler resistens mot letrozol som førstelinjebehandling, opplever effekt ved bytte til eksemestan i andrelinjebehandling [5]. Dette fremstår som paradoksalt, da eksemestan åpenbart er mindre effektiv enn letrozol i å supprimere østrogennivåer. Dette antyder at vi mangler tilstrekkelig forståelse for nyansene i medikamentenes virkningsmekanismer. Studien peker på tre viktige implikasjoner:

- Dersom østrogensuppresjonen som oppnås med eksemestan er tilstrekkelig, kan det være mulig å redusere medikamentdosen for svært mange pasienter, spesielt de som behandles med letrozol.
- Vi har muligens ikke tilstrekkelig forståelse av forskjellene mellom pasientgrupper; det kan være at enkelte pasientgrupper, som overvektige pasienter, opplever bedre effekt av eksemestan.
- Eksemestan kan ha tilleggsmekanismer, som påvirkning på leptin og



Figur 1. Endring i østronnivåer (pmol/L) hos brystkreftpasienter behandlet med letrozol og eksemestan.

androgenreseptorer, som bidrar til behandlingsresponsen.

Å avdekke disse forskjellene har kun vært mulig gjennom bruk av den ultrasensitive LC-MS/MS-metoden utviklet ved LK. Analyseinstrumentet som muliggjorde dette arbeidet, ble finansiert av Trond Mohn, og gjennom dedikert satsing fra LK og MBF har Haukeland Universitetssykehus etablert seg som et av svært få miljøer i verden som kan gjennomføre denne typen studier.

Funnene fra studien forfølges nå i andre prosjekter ved LK. Et eksempel er prosjektet «Improving breast cancer treatment outcomes - Assessing estrogen suppression, adherence, and androgenic effects of endocrine therapy», ledet av Gunnar Mellgren, som nylig ble tildelt Helse Vest forskningsmidler.

Konklusjon

Letrozol gir betydelig bedre suppresjon av østrogennivåer sammenlignet med exemestane hos postmenopausale brystkreftpasienter. Funnene har viktige kliniske implikasjoner og legger et solid grunnlag for videre forskning på persontilpasset behandling av brystkreft.



Forskergruppen ved Hormonlaboratoriet, MBF. F.v: Bjørg Almås, Bjørn-Erik Bertelsen og Kristin Viste. Foto: Ralf Kellmann.

Finansieringskilder

Studien ble finansiert gjennom forskningsmidler fra MBF og Akershus Universitetssykehus, med begge som likeverdige bidragsytere.

Referanser

1. Bertelsen, Bjørn-Erik et al. "Superior suppression of serum estrogens during neoadjuvant breast cancer treatment with letrozole compared to exemestane." *Breast cancer research and treatment* vol. 206,2 (2024): 347-358.
2. Bertelsen, Bjørn-Erik et al. "Simultaneous Quantification of Aromatase Inhibitors and Estrogens in Postmenopausal Breast Cancer Patients." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 107,5 (2022): 1368-1374.
3. J. Geisler, B. Almås, K. Fjermeros, K. Viste, S.B. Geisler, T. Sauer, K. Selsås, B-E. Bertelsen, 24P Letrozole and exemestane as serum estrogen suppressors during neoadjuvant therapy in breast cancer patients: A head-to-head comparison, *ESMO Open*, Volume 9, Supplement 4, 2024, 103032, ISSN 2059-7029.
4. Bahrami, Nazli et al. "Lack of cross-resistance between non-steroidal and steroidal aromatase inhibitors in breast cancer patients: the potential role of the adipokine leptin." *Breast cancer research and treatment* vol. 190,3 (2021): 435-449.
5. Lønning, P E et al. "Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 18,11 (2000): 2234-44.

Forskere ved avdeling for Patologi utvikler KI modeller for fremtidig bruk i nyrediagnostikk

Digital patologi har revolusjonert diagnostikken ved å legge grunnlaget for bildebaserte KI-løsninger som kan hjelpe patologene i det daglige arbeidet¹. Opplæring av slik KI krever imidlertid tusenvis av merkede data, som i sin tur må merkes og kurteres nøye av patologen. Dette preprintet av en artikkel fra gruppen for computational pathology i Helse-Bergen, som er en del av den strategiske satsingen «Patologi er Vest», viser at klinisk meningsfulle distinksjoner mellom biopsibilder kan oppnås med kunstig intelligens uten en slik omfattende merking. Artikkelen er for tiden under vurdering i vitenskapelige tidsskriftet «Computers in biology and medicine».

Kronisk nyresykdom (CKD) er ett av de raskest voksende globale helseproblemene. Den rammer 10 % av befolkningen, er rangert som den tiende største dødsårsaken og medfører behandlingskostnader som er like høye eller høyere enn for diabetes eller kreft². For å stille diagnosen CKD kreves det ofte en histopatologisk evaluering av en nyrebiopsi, noe som er en svært vanskelig og tidkrevende oppgave. En av de viktigste histologiske strukturene som evalueres under diagnostikken, er glomeruli, nyrene som er ansvarlige for blodfiltreringen, og som kan ha et utall sykdomsrelaterte morfologiske lesjoner³. Det har blitt foreslått løsninger med kunstig intelligens for å hjelpe patologer med diagnostisk karakterisering av slike strukturer⁴⁻⁸, men utviklingen av slike løsninger hemmes i stor grad av mangel på merkede treningsdatasett. Følgelig er

Om forskerne

Dette er gruppen for data-behandlingspatologi ved Helse Bergen, som ledes av Sabine Leh, MD, PhD, og med Hrafn Weishaupt, PhD, som medleder. Gruppen fokuserer på utvikling av bildeanalyse og KI-løsninger og integrering av disse i rutinemessige arbeidsflyter for å hjelpe patologer i den daglige diagnostikken, hovedsakelig innen kronisk nyresykdom. Gruppen har for tiden én ph.d.-kandidat, to spesialingeniører og én hovedfagsstudent.

forskning på alternative metoder for merking av data eller opplæring av KI-modeller svært relevant, men mangler for øyeblikket i stor grad for karakterisering av glomeruli. For å overvinne dette problemet evaluerte denne studien muligheten for ikke-veiledet læring, dvs. spørsmålet hvis clustering av glomeruli ville muliggjøre en inndeling i klinisk relevante kategorier av lesjoner. Det er vårt håp at man ved å etablere slike metoder for å skille glomerulær lesjoner på et rent datadrevet grunnlag kan omgå den betydelige barrieren med merkede data, slik at man kan utvikle AI-løsninger uten det tungvinte og tidkrevende behovet for manuell merking av patologer.

Denne studien ble utført av Hrafn Weishaupt (hovedforfatter, biomedisinsk dataforsker, patologiavdelingen, HUS), Sabine Leh (nefropatolog, patologiavdelingen, HUS), og Justinas Besusparis (nefropatolog, patologi-

avdelingen, HUS). Prosjektet involverte flere internasjonale samarbeids-partnere for innsamling av datasett.

Metoder

Oppsummert ble evalueringene utført gjennom clustering av glomerulære bilder ved hjelp av dyplæringsavlede bildeegenskaper⁹, og deretter sammenligne clusteretikettene med den grunnleggende sannheten, det vil si glomerulære lesjonskategorier tildelt av nefropatologer. Vi fokuserte på de to mest utpregede klassene, ikke-globalt sklerosert og globalt sklerosert. Så vidt vi vet, er denne artikkelen den første storskalaevalueringen av klyngedannelse av glomerulosklerose, inkludert en av de største samlingene av merkede testdatasett (over 15 000 glomeruli fra 10 kilder)^{5,8,10-13}, inkludering av flere histologiske farger, evaluering av totalt 34 ulike dyplæringsmodeller for utvinning av bildeegenskaper, og innlemmelse av farge-normalisering som en avgjørende faktor under evalueringen av clustering.

Resultater

De viktigste funnene i denne artikkelen er

- Clustering påvirkes sterkt av bildefarge, fargenormalisering og strategi for ekstraksjon av bildeegenskaper.
- Sammenligningen av modeller for ekstraksjon av bildeegenskaper og clusteringsteknikker resulterte i identifiseringen av én enkelt, generelt anvendelig strategi, som oppnådde en nøyaktighet på over 95 % i de fleste datasett.
- Bilder med feilclustering representerer ofte feilmerking under generering av datasett eller borderline-glomeruli, som er vanskelige å merke selv for patologer, noe som ytterligere styrker nøyaktigheten til den påviste clusteringstrategien.

-De fleste borderline-glomeruli kan oppdages ved å stemme over flere runder med clustering, noe som øker nøyaktigheten ytterligere.



Forsker ved Avdeling for patologi Dr. Hrafn Weishaupt (t.v). Foto: Monica Hellesøy

Konklusjon

Oppsummert muliggjør clustering en svært nøyaktig og reproducerbar merking av globalt skleroserte glomeruli. Vi tror at metodene og resultatene som er illustrert i artikkelen vår, vil være til stor hjelp for fagmiljøet i utviklingen av strategier for uovervåket merking av biopsibilder. Forskingen vår kan bidra til å (i) etablere mer omfattende glomerulære datasett for KI-trening, og/eller (ii) trene fremtidige nefropatologiske KI-applikasjoner på en mindre etikettavhengig måte.

Betydning og implikasjoner

Funnene er viktige, fordi de baner vei for etablering av lokale dataassisterte diagnostiske systemer. I dag er det mye data tilgjengelig, men lite av disse dataene er merket, og merking er i sin tur svært kostbart og tidkrevende, og krever domeneekspertise

fra en nefropatolog. Resultatene i denne artikkelen viser at det er mulig å tilnærme seg KI-løsninger uten å kreve slik merking, og forskningsgruppen arbeider allerede med å integrere slike metoder i uovervåket opplæring av KI-modeller til bruk i daglig diagnostikk.

Samarbeidspartnere og finansieringskilder

Gruppen har mange internasjonale og nasjonale samarbeidspartnere. Det nåværende prosjektet ble gjennomført i samarbeid med Stefan Porubsky (University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Tyskland), Cleo-Aron Weis (University Medical Centre Mannheim, Tyskland) og Arvydas Laurinavicius (Center of Pathology, Affiliate of Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Vilnius, Litauen).

Prosjektet ble finansiert av Helse Vest RHF (strategisk forskningsfond F-12563). Gruppen har videre sikret seg åpen prosjektf finansiering fra Helse-Vest for å utvide forskningsområdene ytterligere.

Resultatene her er delvis basert på data fra (i) Kidney Precision Medicine Project (<https://www.kpmp.org>), (ii) HuBMAP-programmet (<https://hubmapconsortium.org>) og (iii) Norsk nyreregister (<https://www.nephro.no/nnr.html>).

Referanser

1. Büllow RD, Marsh JN, Swamidass SJ, Gaut JP, Boor P. The potential of artificial intelligence-based applications in kidney pathology. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2022;31(3):251-257.
2. Vanholder R, Annemans L, Bello AK, et al. Fighting the unbearable lightness of neglecting kidney health: the decade of the kidney. *Clinical kidney journal* 2021;14(7):1719-1730.
3. Haas M, Seshan SV, Barisoni L, et al. Consensus definitions for glomerular lesions by light and electron microscopy: recommendations

from a working group of the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 2020;98(5):1120-1134. DOI: 10.1016/j.kint.2020.08.006.

4. Uchino E, Suzuki K, Sato N, et al. Classification of glomerular pathological findings using deep learning and nephrologist-AI collective intelligence approach. *Int J Med Inform* 2020;141:104231. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2020.104231.
5. Weis C-A, Bindzus JN, Voigt J, et al. Assessment of glomerular morphological patterns by deep learning algorithms. *Journal of Nephrology* 2022;35(2):417-427.
6. Yamaguchi R, Kawazoe Y, Shimamoto K, et al. Glomerular Classification Using Convolutional Neural Networks Based on Defined Annotation Criteria and Concordance Evaluation Among Clinicians. *Kidney International Reports* 2021;6(3):716-726. (In English). DOI: 10.1016/j.ekir.2020.11.037.
7. Yang C-K, Lee C-Y, Wang H-S, et al. Glomerular disease classification and lesion identification by machine learning. *Biomedical Journal* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.08.011>.
8. Besusparis J, Morkunas M, Laurinavicius A. A Spatially Guided Machine-Learning Method to Classify and Quantify Glomerular Patterns of Injury in Histology Images. *J Imaging* 2023;9(10):220.
9. Sato N, Uchino E, Kojima R, et al. Evaluation of Kidney Histological Images Using Unsupervised Deep Learning. *Kidney Int Rep* 2021;6(9):2445-2454. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.06.008.
10. de Boer IH, Alpers CE, Azeloglu EU, et al. Rationale and design of the Kidney Precision Medicine Project. *Kidney international* 2021;99(3):498-510.
11. Snyder MP, Lin S, Posgai A, et al. The human body at cellular resolution: the NIH Human Biomolecular Atlas Program. *Nature* 2019;574(7777):187-192.
12. Bueno G, Gonzalez-Lopez L, Garcia-Rojo M, Laurinavicius A, Deniz O. Data for glomeruli characterization in histopathological images. *Data in brief* 2020;29:105314.
13. Gallego J, Swiderska-Chadaj Z, Markiewicz T, Yamashita M, Gabaldon MA, Gertych A. A U-Net based framework to quantify glomerulosclerosis in digitized PAS and H&E stained human tissues. *Comput Med Imag Grap* 2021;89:101865.

Prosessforebetring av genetisk utredning ved akutte leukemiar

Kreftgenomikk og samarbeidspartnere skal i et nytt prosjekt undersøke om helgenom- og heltranskripsjonsanalyser (WGS/WTS) er egnet til diagnostikk av akutte leukemier. Forskingsmiljøene internasjonalt peker på WGS/WTS som den metoden som mest sannsynlig kommer til å bli brukt i diagnostikk av leukemier i nær framtid. Prosjektet vil undersøke om metodene gir de svarene som trengs, raskt nok og med god helseøkonomi.

Akutte leukemier blir behandlet stratifisert ut fra biomarkører for prognose og behandlingsrespons. For å dekke nødvendige genetiske biomarkører ved utredning av akutt leukemi blir det i dag brukt sju ulike laboriemetoder med opptil ti ulike analyser. Krav til svartid er kort og nært opp til det som er teknisk mulig. Alle laboriemetodene må derfor startes samtidig slik at utredningen krever store ressurser både med tanke på personale og instrument. For hver oppdatering av WHO klassifikasjonen, retningslinjer og behandlingsprotokoller blir det gjerne lagt til nye genetiske biomarkører og dette fører til at nye genetiske analyser må utvikles og implementeres innenfor eksisterende ressurser. Dette gjør at dagens strategi med målrettede analyser er lite bærekraftig og det er nødvendig med metodikk som kan påvise flere avvik samtidig, der også fremtidige biomarkører enkelt kan implementeres. Helgenom- og heltranskriptomanalyser kan teoretisk påvise alle nåverende og framtidige genetiske biomarkører.

Helgenomanalyser og heltranskriptomanalyser har fram til nå vært å finne i forskningsmiljø i Norge, ikke i diagnostisk

virksomhet. Nå er instrument og nødvendig kompetanse tiltede i stor nok grad til at vi ønsker å undersøke i prosjekt om disse metodene kan forbedre vår måte å jobbe med utredning av akutte leukemier. Ikke bare for å oppfylle dagens krav til biomarkører, men også for å være bedre rustet til å møte fremtidige krav og nye biomarkører.

Nye internasjonale valideringsstudier konkluderer med at dette er fremtidens diagnostikk [1-5]. Innføring av denne teknologien i diagnostisk virksomhet er krevende fordi det trengs omfattende infrastruktur og høyspesialisert kompetanse, teknologien har høye innføringskostnader og en kost-nytteverdi som vil være forskjellig mellom ulike land og finansieringsmodeller. Krav om et økende tall på genetiske tester sammen med lavere reagenskostnader og bedre bioinformatiske verktøy har gjort helgenomanalyser til en løsning man tenker har god kost-nytte verdi i moderne kreftomsorg, trass høy kostnad i innføringsfasen.

Metoder

Helgenomanalyser og heltranskriptomanalyser er brukt i flere studier innen maligne blodsjudommer, der alle konkluderer med at dette er diagnostikk vi vil se i nær fremtid [1-5]. Fleie vestlege land, blant annet Sverige, har innført eller er i gang med å innføre helgenomanalyser og heltranskriptomanalyser i rutinediagnostikk for akutte leukemier og barnekreft [5]. WGS/WTS er allerede en etablert metode ved Mohn Kreftforskningslaboratorium, som er samarbeidspartner i prosjektet. Prosjektet kan derfor dra nytte av denne kunnskapen og ha

fokus på integrasjon og bruk av metoden i en diagnostisk lab og de krav som blir stilt til svartid og god bruk av ressurser. Helgenomanalyser er analyser som produserer svært store mengder data og krever avansert bioinformatikk for å kunne brukes. Prosjektet skal etablere nødvendige pipelines og forberede integrasjon mot laboratorie-systemene som brukes i diagnostisk virksomhet.

Prosjektet vil være delt i to deler, der første del vil inkludere fem pasienter med materiale i generell kreftbiobank eller diagnostisk biobank som har avvik som ny metode må kunne påvise. I andre del er det planlagt å inkludere 15 pasienter, og denne delen skal gjennomføres som en slags sanntidsanalyse der analyse i prosjektet blir utført med tidtaking for å simulere rutinediagnostikk av pasienter med akutt leukemi. Utredning og diagnostikk vil skje etter dagens metodikk i rutine og være uavhengig av prosjektet. Prosjektet vil innhente disse resultatene fra journal for å sammenligne med resultat fra prosjekt-analysene.

Resultater

Prosjektet er i oppstartsfasen og holder på å utarbeide prosedyrer for inklusjon av de første pasientene og starte analyse i laboratoriet i første del av 2025. Bioinformatisk pipeline er planlagt og under utarbeidelse.

Betydning og implikasjoner

Prosjektet er tjenestinnovasjon innen presisjonsdiagnostikk for kreftområdet. Ideen er at helgenom sammen med heltranskriptom kan erstatte dagens metodikk og er mulig å innføre i rutinediagnostikk i Norge innenfor eksisterende ressurser. Medfødt predisposisjon for maligne myeloide sykdommer, hemoglobinopati og farmakogenetiske avvik

relevante for behandling av pasienten vil også kunne undersøkes i samme analyse ved bruk av helgenomanalyser [6]. I tillegg venter vi at metoden vil gi økt diagnostisk utbytte og kan påvise andre avvik enn de som er brukt i diagnostikk i dag. Resultat og erfaringer fra prosjektet vil først og fremst bli brukt til å utvikle prosedyrer for eventuell framtidig bruk av teknologien i utredning av akutte leukemier. Erfaring fra prosjektet vil dessuten bli delt i nasjonale og internasjonale fagnettverk. Vi ønsker også å publisere resultat fra prosjektet i internasjonale, vitenskapelige tidsskrift.

Konklusjon

Diagnostikk og utredning av akutte leukemier blir i dag utført med et helt sett med ulike laboratorieanalyser som er ressurskrevende å drifte. Prosjektet skal sette opp rutiner og prosedyrer for prøvetaking og laboratorieanalyser i tillegg til bioinformatiske pipelines som kreves for å i framtiden kunne ta i bruk helgenomanalyser i diagnostikk. Prosjektet vil finne svar på om helgenomanalyser faktisk er egnet som rutinediagnostikk for leukemier i nær framtid ved Haukeland Universitetssjukehus.

Samarbeidspartnere og finansieringskilder

Prosjektet er et samarbeid mellom Kreftgenomikk (SKG), Avdeling for Medisinsk Genetikk (MGM) og Seksjon for Hematologi ved HUS. Andre viktige samarbeidspartnere er Seksjon for Bioinformatikk, Mohn Kreftforskningslaboratorium og representanter for de hematologiske miljøene i Helse Vest. Prosjektet er ledet av Kreftgenomikk med Randi Hovland som prosjektleder.

Prosjektet har fått innovasjonsmidler fra Helse Vest og prosjektmidler fra Laboratrieklinikken i 2024.

Referanser

1. Ryan, S.L., et al., Whole genome sequencing provides comprehensive genetic testing in childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia*, 2023. 37(3): p. 518-528.
2. Duncavage, E.J., et al., Genome Sequencing as an Alternative to Cytogenetic Analysis in Myeloid Cancers. *N Engl J Med*, 2021. 384(10): p. 924-935.
3. Meggendorfer, M., W. Walter, and T. Haferlach, WGS and WTS in leukaemia: A tool for diagnostics? *Best Pract Res Clin Haematol*, 2020. 33(3): p. 101190.
4. Klintman, J., et al., Clinical-grade validation of whole genome sequencing reveals robust detection of low-frequency variants and copy number alterations in CLL. *Br J Haematol*, 2018. 182(3): p. 412-417.
5. Berglund, E., et al., A Study Protocol for Validation and Implementation of Whole-Genome and -Transcriptome Sequencing as a Comprehensive Precision Diagnostic Test in Acute Leukemias. *Front Med (Lausanne)*, 2022. 9: p. 842507.
6. Huang KL, Mashl RJ, Wu Y, et al. Pathogenic Germline Variants in 10,389 Adult Cancers. *Cell*. 2018;173:355–370.

