



VINNOVA INFORMATION
VI 2011:10

PROJEKTKATALOG

INNOVATIONER FÖR FRAMTIDENS HÄLSA



Titel: Projektkatalog - Innovationer för framtidens hälsa
Serie: VINNOVA Information VI 2011:10
ISSN: 1650-3120
Utgiven: Oktober 2011
Utgivare: VINNOVA –Verket för Innovationssystem
VINNOVA Diariernr: 2009-02187

VINNOVA utvecklar Sveriges innovationskraft för hållbar tillväxt

VINNOVA är Sveriges innovationsmyndighet och ska öka konkurrenskraften hos forskare och företag i Sverige.

Vår uppgift är att främja hållbar tillväxt i Sverige genom finansiering av behovsmotiverad forskning och utveckling av effektiva innovationssystem. För att göra detta har vi cirka 2 miljarder kronor att investera i nya och pågående projekt varje år.

En viktig del av VINNOVAs verksamhet är att öka samarbetet mellan företag, högskolor och universitet, forskningsinstitut och andra organisationer i innovationssystemet. Vi gör det på flera sätt, bland annat genom långsiktiga investeringar i starka forsknings- och innovationsmiljöer, genom att investera i projekt som ska öka kommersialiseringen av forskningsresultat eller genom att skapa katalyserande mötesplatser.

VINNOVA är ett statligt verk under Näringsdepartementet och nationell kontaktkommission för EU:s ramprogram för forskning och utveckling. Sammanlagt arbetar drygt 200 personer på VINNOVAs kontor i Stockholm och Bryssel. Generaldirektör är Charlotte Brogren. VINNOVA bildades 1 januari 2001.

I serien VINNOVA Information publiceras informations- och presentationsmaterial som beskriver VINNOVAs verksamhet samt programbeskrivningar, projektkataloger, verksamhetsberättelser etc.

Projektkatalog

INNOVATIONER FÖR FRAMTIDENS HÄLSA

Förord

Hälsoområdet står inför stora utmaningar. En åldrande befolkning och problem med bland annat livsstilssjukdomar och svårbehandlade infektioner kan öka påfrestningarna på sjukvården. Samtidigt ger ny forskning en allt mer grundläggande medicinsk förståelse av sjukdomsförlopp och nya innovationer kan erbjuda bättre möjligheter att förebygga och behandla olika sjukdomar. VINNOVA inrättade därför programmet Innovationer för framtidens hälsa.

Syftet med programmet är att nyttiggöra svensk forskning av hög vetenskaplig och/eller teknisk kvalitet genom att finansiera nyskapande (banbrytande) idéer. Utgångspunkten är de behov som kan tänkas finnas inom hälsoområdet med sikte på 2015-2025. Hur kommer behoven att se ut för prevention, diagnostik, behandling och vård av sjukdom? Vad kommer att karaktärisera en framtida patient/brukare/kund? Vilka nya innovativa produkter och tjänster används? Hur ser den globala marknaden ut för dessa produkter och tjänster?

I denna projektkatalog presenteras de projekt som beviljades medel inom de två utlysningarna, 2008 och 2009, i programmet Innovationer för framtidens hälsa. Alla utom ett projekt pågår fortfarande och man har hunnit olika långt.

Projektkatalogen är framtagen till VINNOVAs heldagskonferens för programmet Innovationer för framtidens hälsa som äger rum i Stockholm den 20 oktober 2011. Under konferensen hålls seminarier med forskare och entreprenörer som lyckats. På plats kommer även kompetens från svenskt näringsliv, avtals- och immaterialrätt och industri att finnas.

VINNOVAs ambition med denna dag är att deltagarna skall träffas och dela med sig av kunskaper och erfarenheter till varandra. Speciell kompetens har bjudits in för att täcka ämnen som efterfrågats. Tillfälle kommer att ges att lyssna och diskutera. Kanske kommer nya samarbeten att startas och idéer omsättas till tjänster/produkter för bättre hälsa?

VINNOVA i oktober 2011

Johanna Adami
Direktör
Avdelningschef för Hälsa

Eva Pålsgård
Handläggare

Innehåll

Ny immunologisk terapi och diagnostik vid hjärtkärlsjukdom	7
Förutsäga, förhindra och diagnostisera antibiotikaresistens - Predicting, preventing and diagnosing antibiotic resistance	9
Ny selenbaserad PET-teknologi för funktionell cancerdiagnostik.....	11
Trigger of suicidal cell death: development of novel antibacterials	12
Lamininmatrix – Operativsystem för stamcellsodling, celldifferentiering och human cellterapi.....	14
Inflammation och angiogenes: ny behandlingsstrategi - Behandling av ögonsjukdom med kroppseget ämne, HRG	16
En ny implanterbar hörapparat – Bone Conduction Implant (BCI)	18
TeleCoach™ – automatiserat telefonstöd i psykiatri med fokus på alkohol	20
Multifunktionella Nanoprober för Medicinsk Avbildning - Multifunctional Nanoprobes for Biomedical Visualization	21
Innovativa verktyg för drug discovery.....	22
Riskminder – ett visualiseringssystem för genmiljö interaktioner	24
The future Insulin-maker: spider silk scaffolds for growth of functional islets of Langerhans – Framtidens Insulin-maker: funktionaliserad spindeltråd som optimerad miljö för Langerhanska cellöar	25
Tillväxt och utveckling med modersmjölksersättning.....	27
Miljö för medföljande canserdiagnostik – Companion Diagnostics Initiative (COMDIA).....	29
Naturliga antikroppar mot fosforylkolin vid hjärtkärlsjukdom och Alzheimers sjukdom.....	31
Ökad livskvalitet och hälsa hos prematurfödda – diagnostik och prevention av synhotande retinopati.....	33
Vivoline.....	35
Diagnostik och behandling av virus-inducerad fetma och typ 2 diabetes	37
Nytt koncept och teknik för rening av luft från virus/nanopartiklar som fyller otillfredställt behov	39

Nanomaterial för stamcellsdelning, migrering och differentiering till neuronal fenotyper - Scaffolding nanomaterials for stem cell proliferation, migration and neural differentiation	41
Identifiering och utveckling av nya drug targets vid stroke och andra CNS skador	43
Klinisk akustophores Cell-CARE	45
Generic Sensor Devices for Diagnostics and Drug Screening.....	47
Global Proteome Survey (GPS): Converting affinity proteomics into a discovery tool	49
Therapeutic cancer vaccine for test in human	51
Avancerad kontroll för Robotic Protes.....	53
The Breast Cancer Initiative.....	54
Ny molekylär behandlingsstrategi för svår astma och KOL	56
Photon counting dual energy X-Ray detector for tomosynthesis mammography.	58
DNA reparation som mål vid behandling av prostatacancer	59
Cell therapies – Cellterapier.....	61
Ny diagnostik och behandling av inflammatoriska tarmsjukdomar	63
AXP 107-11; Clinical phase Ib/IIa trials in oncology	65
Terapi och Diagnostik baserat på Organisk Bioelektronik	67
Skin cancer diagnostic tool based on micromachined interface for high-resolution THz spectroscopy (MTSSC).....	69
Utveckling av en ny ögonbottenkamera med adaptiv optik; nya möjligheter inom näthinne-diagnostik.....	71
Icke-invasivt diagnosverktyg vid hjärnskada	73
Development and clinical microdose study of an albumin-binding PET imaging agent for blood flow measurement	74
Att göra verklighet av behandlande vaccination av kronisk virushepatit	76
Andnöd inspiratorisk diagnostik och prevention - Novel methods to Screen, Detect and Protect against life threatening Respiratory Dysfunction	77

Ny immunologisk terapi och diagnostik vid hjärtkärlsjukdom

Diarienummer 2009-00164

Jan Nilsson – Lunds Universitet

Ateroskleros är den viktigaste bakomliggande orsaken till uppkomst av hjärtinfarkt och stroke. Det är en sjukdom som karaktäriseras av lipidinlagring, inflammation och ärrbildning (plack) i kroppens artärer. Genom behandling av riskfaktorer för ateroskleros som höga blodfetter, högt blodtryck och diabetes hos individer med hög risk kan dödligheten i hjärtkärlsjukdom minska med upp till 40 % men ett mer fullständigt skydd tycks inte möjligt genom enbart riskfaktorbehandling. Det saknas idag läkemedel som verkar direkt på den aterosklerotiska sjukdomsprocessen i kärlväggen. Utveckling av sådana läkemedel är en förutsättning för att kunna uppnå en mer effektiv prevention och behandling av hjärtkärlsjukdom.

Vi kunde för flera år sedan visa att aterosklerotiska plack innehåller aktiverade T lymfocyter. Upptäckten fick stor uppmärksamhet för den pekade på möjligheten att ateroskleros skulle kunna vara en autoimmun sjukdom där immunsystemet angriper blodfett som fastnat i kärlväggen och oxiderats. Vi och andra har senare visat att immunsystemet spelar en central roll i utvecklingen av ateroskleros men att det inte rör sig om en autoimmun sjukdom i klassisk mening eftersom både skyddande och sjukdomsdrivande immunsvår aktiveras. Det är balansen mellan dessa båda typer av immunsvår som avgör om sjukdomen stabiliseras eller blir mer aggressiv.

Vårt projekt fokuserar på att kartlägga immunsvår som skyddar mot ateroskleros-utveckling och att på den kunskapen utveckla läkemedel som selektivt kan aktivera dessa immunsvår. Vi arbetar också med att utveckla diagnostik som kan användas för att identifiera individer med immunologisk risk för hjärtkärlsjukdom och som också kan användas för att följa effekten av insatt behandling. Vår tidigare forskning har lett fram till utvecklingen av ett vaccin innehållande fragment från LDL partikelns bindningsprotein apolipoprotein B som i djurförsök minskar utveckling av ateroskleros med upp till 60 %. De första kliniska studierna med detta vaccin kommer att påbörjas inom kort. Vi har även tillsammans med ett bioteknikföretag (Bioinvent) utvecklat ett antikropps-baserat läkemedel med samma effekt. Effekten av detta läkemedel undersöks nu i en stor randomiserad multicenter studie i USA. I vårt VINNOVA projekt arbetar vi med att närmare kartlägga de mekanismer genom vilka denna första generation av immun-baserade läkemedel verkar och med hjälp av den kunskapen utveckla en andra generation av mer specifika och effektiva läkemedel. De resultat vi fått talar för att

aktivering av så kallade regulatoriska T celler är en central effekt och vi arbetar därför med att utveckla vaccin och annan immun-modulerande behandling som mer specifikt riktar sig mot dessa celler.

Vi har sedan tidigare väl etablerade samarbeten med såväl mindre bioteknikföretag som större läkemedelsbolag. Ansökningar om patent görs genom universitetens holdingbolag alternativt genom gemensamt eget bolag. Samarbete med företag sker främst genom licensiering av patent och samordnat tidigt utvecklingsarbete. Licensiering erbjuds i första hand företag med vilka etablerad samverkan finns sen tidigare. Det är vår erfarenhet att det är en fördel att driva tidiga utvecklingsprojekt tillsammans med mindre företag för att först i senare stadier söka samarbete med större företag. De senare är en förutsättning då utveckling av nya läkemedel inom hjärtkärlområdet är mycket kostsamt och det idag bara är ett fåtal stora multinationella läkemedelsbolag som har kapacitet att ta ett utvecklingsprojekt hela vägen till marknadsintroduktion.

Förutsäga, förhindra och diagnostisera antibiotikaresistens - Predicting, preventing and diagnosing antibiotic resistance

Diarienummer 2009-00169

Dan I Andersson – Uppsala Universitet

Background

The intensive use and misuse of antibiotics has resulted in antibiotic resistance among many human and animal pathogens and the loss of therapeutic options might soon present us with a post-antibiotic era where present and future medical advances are negated. Resistant bacteria dramatically reduce the possibilities of treating infections effectively and increase the risk of complications and fatal outcome. For example, individuals with compromised immune defences (e.g. cancer and HIV patients) rely on antibiotic therapy to prevent and treat infections and these drugs are essential for their survival. Furthermore, antibiotic resistance jeopardises advanced medical procedures such as organ transplantation and prosthetic surgery, where antibiotics are necessary to prevent or treat complications. Thus, antibiotic resistance represents a major public health concern and economic problem both within Sweden and globally.

Need

Antibiotics are clearly the single most important procedure or treatment ever introduced into medical practice with regard to reducing human morbidity and mortality. However, antibiotic resistance has resulted in drastically increased costs for treatment of infectious diseases as well as increased morbidity and mortality. In addition there is a serious decline in development of new antibacterial agents, mainly because the expected return of investment for pharmaceutical companies is much lower than for most other drugs. The reasons for this are several-fold but the intrinsic scientific difficulties in developing antibiotics as compared to other drugs and the risk of resistance development after market introduction of the drug are some major factors. To respond to this need, this research environment aims to take a broad approach and bring different complementary fields and researchers together to provide solutions to the increasing problem of antibiotic resistance.

Objectives and deliverables

To reduce antibiotic resistance we need to be able to:

- I. *predict* under which conditions it develops and identify the risk factors that determine the rate of resistance development
- II. develop treatment strategies to *prevent* resistance development in clinical settings
- III. develop and implement methods to rapidly *diagnose* resistance patterns in bacteria.

The expected deliverables of this research are the following:

- i. Generation of the knowledge required for performing risk analysis for emergence of resistance.
- ii. Generation of tools to assess the potential risk for resistance development and aid in the selection of new drug candidates and dosing regimes to minimize resistance.
- iii. Generation of antibiotic dosing protocols that reduce the rate of resistance development.
- iv. Development of a rapid diagnostic test for determination of bacterial species and antibiotic resistance profile usable in any clinical setting.

Ny selenbaserad PET-teknologi för funktionell cancerdiagnostik

Diarienummer 2009-00179

Elias Arnér – Karolinska Institutet

Som målsökande molekyler för "functional imaging" är proteiner utmärkta då de med hög specificitet kan binda unika strukturer i kroppen. Genom bindning till cancercellers yta kan tumörers och metastasers utbredning kartläggas. Exempel kan vara igenkänning av HER2 för vissa former av bröstcancer, eller PSMA för prostatacancer. Döende (s.k. apoptotiska eller nekrotiska) cancerceller kan avbildas genom bindning av annexin till cellytan för att möjliggöra uppföljning av effekterna vid cancerbehandling. Nybildning av blodkärl (s.k. angiogenes) kan också tänkas avbildas, vilket ger möjlighet att följa tumörer genom att studera deras blodförsörjning. För dessa olika undersökningar är avbildning med s.k. Positron Emissions Tomografi (PET) en mycket kraftfull teknik. Trots detta har proteiner som markörer för PET ännu inte utvecklats så som cancer-vården kräver. En övervägande orsak är att det är kemiskt svårt att märka in proteiner med s.k. positronstrålände radionuklider (t.ex. ^{11}C , ^{18}F) på ett snabbt, stabilt och säkert sätt. I detta projekt utnyttjas dock en ny s.k. Sel-tag, vilken genom att utnyttja kemisk reaktivitet hos aminosyran selenocystein möjliggör snabb och stabil inmärkning av proteiner för PET-undersökningar. Redan föreligger lovande resultat för avbildning *in vivo* av HER2-uttryckande celler respektive apoptos. Deltagarna håller ett flertal patent inom fältet och samarbetar med företag som har intressen inom forskningsfältet. De grupper som härmed går samman har en unik kompetenssammansättning inom funktionell cancerdiagnostik baserad på ny spännande och innovativ teknik. Målet är att utveckla produkter som möjliggör bättre cancerbehandling genom bättre cancerdiagnostik.

Trigger of suicidal cell death: development of novel antibacterials

Diarienummer 2009-00184

Staffan Normark – Karolinska Institutet

Antibiotics represent some of our most valuable pharmaceuticals. Infectious diseases contribute at least 25% to the annual deaths world-wide. The global increase in antibiotic resistance especially the recent emergence of multi-resistance, to virtually all available antibiotics, raises concerns that we may return to a situation prevailing before antibiotics were available. Many large pharmaceutical companies have stopped their antimicrobial development due to an expected low return on invested capital.

Streptococcus pneumoniae is major respiratory tract pathogen causing 1,5-2 million deaths every year. This bacterium is the major cause of common infections such as otitis media, sinusitis and community-acquired pneumonia but is also a most common cause of severe infections i.e. septicæmia and meningitis. Resistance to antibiotics for this pathogen is increasing and resistance has been found to all antibiotics available except for vancomycin so far.

In this project we aim at finding novel targets for development of new drugs in the battle against pneumococcal infections. We target suicidal death or programmed cell death and specifically the major pneumococcal autolysin LytA that triggers suicidal death of bacterial populations. Suicidal death or programmed cell death usually occurs when bacteria reach the stationary phase. At this stage, autolysins (cell wall degrading enzymes are activated) disintegrate/lyse the bacteria. However, the mechanisms that activate the autolysins have not been elucidated. Suicidal death is also initiated when bacteria are exposed to bacteriocidal antibiotics such as penicillin and vancomycin. Typically, these antimicrobial agents not only stop growth, but also activate autolysins that lyse the bacteria. Suicidal bacterial death (autolysis) is induced in certain bacteria to enable the spread of genes and release of virulence factors. The spread of antibiotic resistance genes between strains of *Streptococcus pneumoniae*, for example, is enabled by the autolytic response. The executors of suicidal bacterial death, the autolysins, are cell wall degrading enzymes that are under tight regulation by mechanisms that to a large extent are unknown. We have data suggesting that both spontaneous and penicillin and vancomycin triggered lytic death is due to a sensitization of the bacterial cell wall to the released lytic enzymes thereby activating suicidal lysis. If the trigger mechanism for suicidal bacterial death can be elucidated totally new avenues for development of a novel class of antibacterials will be opened.

In this project we will also screen chemical libraries with the aim at finding novel drug candidates that affect lysis. Preliminary data have revealed a number of compounds that sensitizes pneumococci to suicidal death caused by its major autolytic enzyme, LytA. These hits will now be further evaluated.

Lamininmatrix – Operativsystem för stamcellsodling, celldifferentiering och human cellterapi

Diarienummer 2009-00185

Kristian Tryggvasson – BioLamina AB

BioLamina fokuserar på att utveckla verktyg som gör cellodling av svåra celler som primära celler och stamceller lättare. Målet för BioLamina är att våra lamininer ska bli standardverktyg vid stamcellsodling globalt.



Bakgrund

Regenerativ medicin är ett särskilt lovande terapiområde som baseras på möjligheten att utnyttja humana stamceller för utveckling av vävnadsspecifika celler för behandling av ärftliga och förvärvade sjukdomar.

Cellterapi baserad på stamceller har dock ännu inte etablerat sig som en behandlingsmetod för mänskliga sjukdomar pga några centrala problem. Dessa inkluderar:

- 1 Humana stamceller är svåra att odla in vitro. Cellerna växer dåligt och man kan inte kontrollera cellernas differentiering. För att minimera dessa problem odlar man stamceller idag på olika typer av matrixproteiner

- 2 Inga kommersialiserade matrixmaterial för stamcellsodling i dagsläget är rena eller biologiskt relevanta
- 3 De matriser som idag används ger varierande forskningsresultat som har nästan omöjliggjort kliniska prövningar i området

BioLaminas humana rekombinanta lamininer löser alla dessa problem och gör stamcellsodling lika lätt som att odla vilka lätta celler som helst. BioLamina har skapat en teknisk revolution inom fältet.

Historik

Med hjälp av VINNOVAs medel har BioLamina utvecklat produktionsmetoder och byggt en infrastruktur, vilket möjliggör tillverkning av lamininer till alla våra kunder i 24 länder. Under dessa två år har vi också analyserat proteiner framgångsrikt i syfte att skapa ta fram ännu fler användningsområden. Försäljning från lamininer har ökat stadigt och vi har därför lyckats attrahera finansiering från flera olika håll.

Nuvarande utmaningar

Stora läkemedelsbolag vill försäkra tillgången till våra proteiner enligt GMP. Detta är ett dyrt och långt projekt som vi delvis har påbörjat. Vi förbereder också vår produktion för industriell skala.

Vi har en överlägsen produkt, men bara en bråkdel av alla världens forskare vet om och använder sig av denna. Vi måste basunera ut detta budskap till alla och få dem att bli våra kunder.

Det finns många medelmåttliga produkter och lösningar för våra kunder som vi anser att vi kan göra bättre. Långsiktigt måste vi utöka vår produktportfölj med nya högkvalitativa produkter som gör livet lättare och resultaten bättre för våra kunder.

Inflammation och angiogenes: ny behandlingsstrategi - Behandling av ögonsjukdom med kroppseget ämne, HRG

Diarienummer 2009-00189

Lena Claesson-Welsh – Uppsala Universitet

Bakgrund

Många drabbas av nedsatt synfunktion på grund av blodkärlsnybildning i ögat, till exempel vid våt makuladegeneration och diabetesretinopati. Den ökade kärlnybildningen leder till svullnad, blödningar, och ärrbildning i gula fläcken och betydande försämring av synskärpan och risk för invalidiserande synnedsättning och blindhet. Våt makuladegeneration är den vanligaste orsaken till svår synnedsättning hos personer över 60 år. Ungefär femtio procent av insulinbehandlade typ2 diabetiker har retinopati och omkring tjugo procent av dessa patienter har synnedsättning.

Erfarenhet från existerande retinopati-behandling visar att behandling mot blodkärlsnybildning med neutraliserande antikroppar mot blodkärls-stimulatorens VEGF, kan stoppa upp syn-nedsättning och ibland leda till förbättrad synskärpa. Behandlingen är dock dyr och kräver injektion in i ögats glaskropp. Långvarig behandling kan leda till resistens på grund av ökad produktion av andra stimulatorer.

Projektet

Vid Uppsala Universitet har vi identifierat ett kropps-eget protein, Histidin-rikt glykoprotein (HRG). HRG verkar på inflammatoriska celler som då slutar producera blodkärlsstimulerande ämnen, exempelvis vid behandling av cancer. Cancer karakteriseras av inflammation och överdriven blodkärlsnybildning, dåligt blodflöde och läckande kärl, vilket förvärrar sjukdomen och underlättar spridning. Retinopati har ett liknande förlopp med inflammation, blodkärlsnybildning och läckage. Vid behandling av cancer med HRG blir blodkärlen mer normala, leder blod bättre och slutar läcka. Att ”normalisera” istället för att slå ut blodkärlen som vid den existerande retinopatibehandlingen, kan förutsättas ge metabol balans i vävnaden och bättre förutsättningar för en stabil effekt. Se Olsson et al., 2004 and Rolny et al., 2011 för mer information. Se även artikel i Nature Reviews Drug Discovery.

HRG produceras i levern och finns i serum, till del fritt och till del i blodplättar. HRG är därför inte toxiskt. Reningsprocedur av rekombinant material är etablerad och stor erfarenhet finns av HRGs effekter i prekliniska modeller.

Utveckling

Målet med projektet är att utveckla HRG som en produkt för behandling av sjukdomar som karakteriseras av inflammation och nybildning av blodkärl, som retinopati. HRG har fördelen jämfört med existerande behandlingar, att blodkärlen inte förstörs av behandlingen, utan tvärtom stabiliseras och uppvisar en rad kännetecken på normal funktion.

Referenser

- Olsson et al. 2004. A fragment of histidine-rich glycoprotein a potent inhibitor of tumor vascularization. *Can Res* 64:599-605.
- Rolny et al. 2011. HRG inhibits tumor growth and metastasis by inducing macrophage polarization and vessel normalization through downregulation of PlGF. *Cancer Cell* 19:31-44.
- Fleming A. 2011. Cancer: Re-educating tumour-associated macrophages. *Nature Reviews Drug Discovery* 10, 177 (March 2011)

En ny implanterbar hörapparat – Bone Conduction Implant (BCI)

Diarienummer 2009-00190

Bo Håkansson – Chalmers Tekniska Högskola

Bakgrund

Projektet handlar om en ny typ av implanterbar hörapparat som leder ljudet genom skullbenet, sk benledning, direkt till innerörat till skillnad för som i ”vanliga” hörapparater där ljudet går igenom hörselgång och mellanörat. Benledningshörapparater ordinerar till patienter som antingen inte har ett fungerande mellanöra eller där mellanörat har nedsatt funktion från kroniska inflammationer.

Ny lösning med implanterbar högtalare

Den nya implanterbara hörapparaten BCI är en sedan länge efterfrågad vidareutveckling av den idag internationellt väletablerade benledande hörapparaten som går under namnet ”Bone Anchored Hearing Aid” (BAHA) eller på svenska ”Benförankrad hörapparat”.

BAHA är en Göteborgsuppfinning och 80000 patienter har blivit behandlade. Trots att BAHA blivit en internationell succé finns några nackdelar som hänger ihop med att den permanenta hudgenomföringen kan drabbas av infektion eller ibland lossnar implantatet helt. Kännetecknande för den nya apparaten BCI är att:

- den inte kräver en permanent och hudpenetrerande titanskruv i benet samt att
- ljudnivån kan bli högre och ljudkvalitén bli bättre än BAHA.

Projekt mål och lägesrapport

Målet inom ramen för det tre åriga Vinnova projektet är att utveckla BCI systemet från en fungerande prototyp i laboratoriemiljö till ett fungerande system för långtidsbruk implanterad på en första patient. Självfallet innefattas också en rad studier för att visa att systemet är säkert för patienten, ljudkvalitén tillräckligt bra och att kirurgin är minimalt invasiv.

Efter drygt 2 projektår håller vi på att avsluta de flesta laboratorietester och tillverkar just en BCI version som uppfyller de krav som vi ställt på apparaten för långtidsbruk på patient som vi planerar att implantera på en första patient under sista projektåret.

Ett övergripande projekt mål är att BCI projektet skall kommersialiseras. För att nå en internationell marknad och att möta krav på kliniska studier för regulatoriska

godkännanden så måste utvecklingsbolaget Osseofon AB som äger IP kring BCI samverka med större etablerad aktör på marknaden eller söka riskvilligt kapital. Kontinuerligt förs sådana diskussioner med presumtiva samarbetsparter och under sista projektårets senare del räknar vi med att ha en lämplig lösning och affärsplan på plats.

TeleCoach™ – automatiserat telefonstöd i psykiatrin med fokus på alkohol

Diarienummer 2009-00192

Anne H Berman – Karolinska Institutet

Mer än 15% av de vuxna i den svenska befolkningen har ett problematiskt bruk av alkohol. Individer med riskbruk finns såväl utanför sjukvården som i riskgrupper inom sjukvården, t ex inom psykiatrin där ca 22% av patienterna har ett problematiskt alkoholbruk. Enkla frågor om alkoholkonsumtionen för att identifiera eventuella problem och korta riktade samtal har visat sig ofta vara tillräckliga för att individen ska minska sitt riskbruk.

Vi har utvecklat ett interaktivt system med automatiserad telefoni (Interactive Voice Response, IVR) som ger löpande stöd till egen förändring av alkoholvanor. I vårt TeleCoach™ system ingår två typer av korta interventioner, den ena en enklare intervention som tar ca 3 minuter att genomföra en gång i veckan och den andra en mer terapeutisk intervention som tar ca 5-10 minuter att genomföra minst en gång i veckan. Den terapeutiska interventionen anpassar sig efter användarens mål: att reducera alkoholkonsumtionen eller sluta helt. Vi testar interventionerna i tre miljöer: bland patienter inom den allmänpsykiatriska öppenvården på flera håll i landet, bland patienter som skrivs ut från akut alkoholavgiftningsenhet inom beroendevården och bland anonyma hjälpsökande som får information om projektet via internetannonser.

Tidigare forskning pekar på att automatiserat telefonstöd kan vara ett effektivt stöd till personer med riskbruk av alkohol men för individen tillgängliga telefonsystem saknas idag. Det aktuella samarbetet mellan Karolinska Institutet och Lunds universitet syftar till att personer med riskbruk av alkohol på sikt lätt får tillgång till ett testat hjälpmedel.

Multifunktionella Nanoprober för Medicinsk Avbildning - Multifunctional Nanoprobes for Biomedical Visualization

Diarienummer 2009-00194

Kajsa Udval – Linköpings Universitet

Syftet är att utveckla nya redskap för biomedicinsk avbildning och MRI-baserad diagnostik, vilket kommer att erhållas genom design av funktionaliserade nanopartiklar med unik kombination av magnetiska, luminescenta och neutronuppfångande egenskaper, baserat på nanoteknologi.

Dessa multifunktionella nanopartiklar kommer att generera högre kontrast vid lägre doser och genom nano- och bioinspirerad design lokalt resultera i extrem signalförstärkning och detta kommer i framtiden att ge oss ett kraftfullt verktyg för cell och molekylär avbildning. Dessa material kommer att kunna utrustas med biospecifika taggar/känselspröt och användas för målsökning för att finna cancer celler och kännetecken för demenssjukdomar.

Denna approach öppnar för nya möjligheter att detektera sjukdomar på ett tidigt stadium. Kombinationen av visualisering och terapi vid användning av multifunktionella nanopartiklar skulle kunna möjliggöra samtidig visualisering och behandling, för en rimlig kostnad.

Huvudsökande är innovatör av flera patent och har initierat bolagsbildning av ett nytt litet företag SPAGO ImagingAB 2007.

Kraftfull utrustning och infrastruktur finns tillgänglig vid IFM, Linköpings Universitet och vid Centrum för Medicinsk Avbildning och Visualisering, LiU.

Vi har pågående samarbete med farmakologi och klinisk kompetens genom Hälsouniversitetet, Linköping, och expertis för taggning och målsökning genom Astra Zeneca Vi har också stöd gällande kommersialisering och IPR genom både SPAGO Imaging AB och Astra Zeneca.

Innovativa verktyg för drug discovery

Diarienummer 2009-00201

Per Artursson – Uppsala Universitet

En stor andel av alla läkemedelsutvecklingsprojekt avbryts i kliniska studier på grund av substansens felaktiga och oförutsägbara farmakokinetiska eller toxikologiska egenskaper (ADMET; Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination, Toxicitet). Kunskapen om detta har gjort att man nu vill introducera undersökningar av ADMET-egenskaper mycket tidigare i läkemedelsutvecklings-processen. För att bearbeta dessa egenskaper behövs system som kan förutsäga t ex de enzym och transportproteiner som substanserna interagerar med, samt effektiva läkemedelskemiska metoder varmed ADMET-egenskaper kan förbättras utan att de goda farmakologiska egenskaperna äventyras. Speciellt viktigt är att förstå samspelet mellan olika genetiska varianter av enzymer och transportörer.

I projektet samverkar internationellt ledande svensk expertis inom ADMET-forskning med läkemedelsföretaget Actar AB för att utveckla nya principer och system för undersökningar och förbättringar av läkemedelskandidaters ADMET-egenskaper. Genom att syntetisera och klassificera varianter av ofördelaktiga fragment av läkemedelsmolekyler, sk bioisosterer, efter deras ADMET-egenskaper kan läkemedelskemister välja de varianter med bäst möjlighet att lyckas. Alternativt kan funktionella element med besvärliga ADMET-egenskaper kemiskt maskeras med hjälp av nyutvecklad syntesmetodik. Genom att utveckla nya syntesmetoder t ex för fluorsubstituering i läkemedelslika molekyler kan nya effektiva molekyler tas fram. Genom att utveckla cellmodeller där bidraget av olika transportörer och enzymer tydliggörs kan bättre prediktioner av molekylnas framtida öde i människokroppen förutsägas.

Vårt projekt har redan lett till ökade konkurrensfördelar i pågående mycket lovande läkemedelsprojekt vid Actar AB, vilket kommer att exemplifieras i presentationen. Exempelvis har det VINNOVA finansierade projektets utvecklade ADMET-verktyg starkt bidragit till att Actars Gli-projekt (behandling av vissa cancerformer via småmolekyl inhibitorer för Gli i den endogena "Hedgehog pathway") kunnat föras vidare.

Vidare har struktur-ADMET samband för ett stort antal modellföreningar med karboxylsyraisosterer kunnat etableras, resultat vilka planeras för publikation i den vetenskapliga litteraturen. En sådan grundläggande studie har ännu ej publicerats tidigare av någon vetenskaplig grupp. Slutligen är den första cellmodellen för studium

av samspelet mellan transport och metabolism utvecklats och testats med referenssubstanser.

Den tydliga kopplingen mellan nya verktyg och innovativa läkemedelsprojekt väntas ge unika kommersialiseringsmöjligheter och ökad konkurrenskraft inom svensk läkemedelsutveckling.

Riskminder – ett visualiseringsystem för genmiljö interaktioner

Diarienummer 2009-00202

Lars Alfredsson – Stiftelsen Gapminder

Syftet med projektet är att skapa ett analys- och visualiseringsystem som gör det möjligt att på ett helt nytt sätt förstå hur arv och miljö samverkar för att ge upphov till sjukdom eller till hälsa. De nya möjligheterna att studera betydelsen av olika gener vad gäller risken att utveckla olika sjukdomar innebär förbättrade möjligheter att bättre förstå sjukdomsmekanismer, förbättrade möjligheter till skraddarsydd behandling av patienter samt även förbättrade möjligheter till prevention. För de allra flesta sjukdomar, inklusive de stora folksjukdomarna, står det klart att orsakerna till sjukdom står att finna i en samverkan mellan miljö/livsstil och genetik. Den genetiska revolution som ägt rum de senaste åren innebär en dramatiskt ökad möjlighet att använda genetik för att förstå sjukdomsrisk och sjukdomsmekanismer. För att kunna dra full nytta av detta, för sjukdomsförståelse, för prevention och för individriktad medicin, krävs dock att man samtidigt kan förstå och förklara hur genom samverkar med livsstil och miljö.

Det nya systemet ”**Riskminder**” avses kunna vara till nytta i flera olika sammanhang, i synnerhet för:

- **Individen** som har mycket begränsad nytta av att veta sin genetiska risk för olika sjukdomar, men har mer glädje av att veta hur han/hon kan förändra sitt liv (miljö, livsstil) för att främja hälsa och undvika sjukdom. Detta kräver en begriplig information om hur gener och miljö/livsstil samverkar för just denna individ.
- **Den biomedicinske forskaren** som behöver förstå hur arv och miljö samverkar när nya biologiska hypoteser skapas för sjukdomsuppkomst.
- **Sjukvården**, som vill skapa preventionsprogram och program för individualiserad läkemedelsbehandling, och som behöver begriplig information om arv och miljö hos grupper av individer/patienter.
- **Samhället**, som behöver information om hur olika miljöfaktorer påverkar hälsa och sjukdom i såväl hela befolkningen som i olika subgrupper av befolkningen.

Vi har hittills använt sjukdomen reumatoid artrit (RA) som ”modellsjukdom” för utvecklingen av de första prototyperna av systemet, men behoven och idén är lika giltig för en rad andra tillstånd, och vår idé har därmed en stor ”skalbarhet”.

The future Insulin-maker: spider silk scaffolds for growth of functional islets of Langerhans – Framtidens Insulin-maker: funktionaliserad spindeltråd som optimerad miljö för Langerhanska cellöar

Diarienummer 2009-00208

My Hedhammar – Sveriges Lantbruksuniversitet

Inom detta projekt använder vi det rekombinanta spindeltrådsprotein 4RepCT för att utveckla optimerade matriser för odling av Langerhanska cellöar med funktionella beta-celler. Syftet är att möjliggöra studier av betaceller *in vitro* samt att, i förlängningen, möjliggöra *in vitro* expansion och donation av insulinproducerande beta-celler till patienter med diabetes. Projektet är ett samarbete mellan två forskargrupper (på SLU och KI) samt ett nystartat företag (Spiber Technologies AB).

Bakgrund

Diabetes är samlingsnamnet för sjukdomstillstånd som ger förhöjd glukos-nivå i blodet, vilket ofta ger svåra följsjukdomar. En framtidsvision är att kunna bota diabetiker genom att ge dem friska, insulin-producerande beta-celler. Transplantation har dock visat sig vara svårt eftersom beta-cellerna fungerar dåligt i den nya miljön. En trolig orsak är att de Langerhanska cellöarna, där beta-cellerna finns, är beroende av sitt naturliga stöd av extracellulärt matrix som förstörs vid isoleringen från donatorn. Beta-cellernas behov av fäste och stöd gör även att de är mycket svåra att odla, och därmed svåra att studera, vilket för närvarande hämmar diabetesforskningen.

Spindeltråd är naturens starkaste material, men det har tidigare varit omöjligt att tillverka på konstgjord väg. Med rekombinant teknik har vi nu lyckats framställa ett spindeltrådsprotein, 4RepCT, som spontant bildar solida matriser. Dessa matriser fungerar som stöd för celler, som gärna växer längs materialet. Dessutom kan 4RepCT enkelt funktionaliseras med olika cell-bindande motiv.

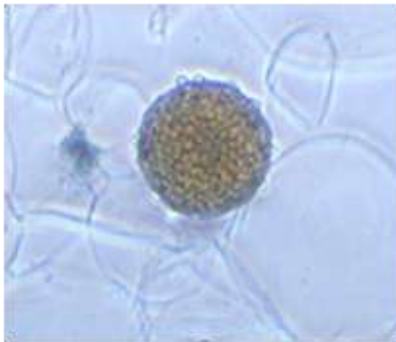
Strategi

Vi använder 4RepCT för att utveckla ett artificiellt stöd runt Langerhanska cellöar under odling *in vitro*, så att cellöarna kan återhämta sig och bibehålla sin funktion. Av 4RepCT formar vi ett tredimensionellt poröst skum som gynnar infästning av cellöarna. För att efterlikna det naturliga extracellulära matrisen funktionaliserar vi 4RepCT, med

hjälp av rekombinant teknik, med olika peptidmotiv som celler binder in till. Vi optimerar miljön för cellöarna genom att studera deras:

- 1 inbindning
- 2 insulin respons
- 3 kalciumfrisättning
- 4 morfologi.

Figur 1 Human cellö på skum av 4RepCT



Resultat

Det har visat sig att den flexibla strukturen hos skummet gör att Langerhanska cellöar kan bibehålla sin tredimensionella struktur utan att bli nekrotisk. Morfologiskt ser cellöar som växt på skum av 4RepCT ut att ha bibehållen ö-struktur. Funktionella tester visar att varken närvaron av 4RepCT eller infästningen till materialet stör cellöarnas förmåga att svara koncentrationsberoende på glukos med insulin frisättning. Denna funktion är även bibehållen under långtidsodling *in vitro*. Det verkar alltså som om ett poröst och flexibelt skum av 4RepCT är lämpligt stöd för cellöarna.

Tillväxt och utveckling med modersmjölksersättning

Diarienummer 2009-00209

Olle Hernell - Umeå Universitet

De senaste decennierna har hypotesen att fostrets och spädbarnets miljö, t ex nutrition, inte bara har direkta effekter på det lilla barnets tillväxt och hälsa utan också programmeringseffekter som påverkar hälsan i vuxen ålder fått alltmer stöd. En riskgrupp är barn som inte kan ammas utan får modersmjölksersättning under det första levnadshalvåret. Dessa barn har som grupp en ökad risk för negativa riskfaktorer för typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdom. Skillnaderna är små och i många fall ointressanta på individnivå men det har tidigare visats att även små ändringar i riskfaktorer på populationsbasis kan ge stora hälsomässiga vinster i befolkningen. Det vore därför önskvärt att minska skillnaderna mellan ammade och modersmjölksersättningsuppfödda barn.

En orsak är skillnader i sammansättningen mellan bröstmjolk och modersmjölksersättning. Under det senaste seklets utveckling av modersmjölksersättning har sammansättningen vad gäller makronutrientier som kolhydrater, protein, fett och energiinnehåll successivt närmat sig bröstmjölksens och uppfödning med modersmjölksersättning idag är på så sätt ett säkert alternativ för barn som inte kan ammas. Bröstmjölksens sammansättning kan dock aldrig imiteras fullständigt. Sammansättningen varierar mellan olika mödrar, under amningsperioden och till och med under varje matningstillfälle. Dessutom skiljer sig human mjölk från råvaran, oftast komjölk, som modersmjölksersättning görs av. Allt fler bröstmjölksfaktorer identifieras som skulle kunna ha betydelse för barnets hälsa. Såväl djurstudier som in vitro-studier kan ge information om olika faktorer betydelse, men stora, randomiserade kontrollerade studier på barn med tillräckligt lång uppföljningsperiod är nödvändiga för att utvärdera faktorernas verkliga betydelse och den fortsatta utvecklingen av modersmjölksersättning måste baseras på sådana studier. Därför är ett nära samarbete mellan industri och forskare mycket viktigt.

Vår forskargrupp har i samarbete med Semper AB designat en modersmjölksersättning med en modifierad sammansättning som ligger närmare bröstmjölksens sammansättning och med faktorer som inte tidigare studerats i modersmjölksersättning. Vi testar hypotesen att barn som får vår modifierade modersmjölksersättning ska skilja sig mindre från ammade barn jämfört med barn som får konventionell modersmjölksersättning i en dubbelblind, randomiserad studie med 160 barn som inte ammas där hälften får modifierad ersättning, hälften konventionell ersättning, samt 80 helammade

barn som referensgrupp. Rekrutering av barn blir färdig under hösten 2011 och uppföljningstiden är planerad till 5 år.

Studien genomförs självständigt av forskargruppen vid Umeå Universitet/University of Davis, California. Semper AB stöder studien ekonomiskt, står för tillverkning av modersmjölksersättningarna samt äger rättigheter till kommersiellt utnyttjande av den modifierade ersättningen. Vår forskargrupp har mångårig erfarenhet av translationell och klinisk forskning inom spädbarnsnutrition. Vi har gjort studier som varit normgivande för internationella rekommendationer samt direkt bidragit till nya produkter på marknaden, senast gröt med probiotika i samarbete med Semper AB. Den nya innovativa modersmjölksersättningen har potential att bidra till ett förbättrat hälsoläge för ersättningsuppfödda barn på kort och lång sikt. Projektet bidrar till att behålla forskning och utveckling av modersmjölksersättningar och andra barnmatsprodukter inom landet. Sverige har traditionellt haft en ledande roll inom området men det senaste decenniet har mycket av denna verksamhet flyttat ut ur landet.

Miljö för medföljande canserdiagnostik – Companion Diagnostics Initiative (COMDIA)

Diarienummer 2009-00215

Mats Nilsson – Uppsala Universitet

En del nya, i vissa fall mycket dyra cancerläkemedel, hjälper endast 10 – 20 procent av patienterna och effekten kan vara kortvarig. Det finns därför ett stort behov av att identifiera de patienter som har störst nytta av en cancerbehandling, och att undvika att någon utsätts för onödiga biverkningar från ett läkemedel som ändå inte kommer att vara effektivt för att behandla deras sjukdom. Vår forskningsmiljö ”Companion diagnostics initiative (COMDIA)”, avser utveckla bättre diagnostik för att effektivisera och förbättra behandlingen av cancer med molekylärt riktade terapier. I miljön ingår flera forskargrupper från discipliner som kirurgi, onkologi, patologi, tumörgenetik och molekylär bioteknologi vid Uppsala universitet, samt de två Uppsalabaserade bioteknologiföretagen Olink Bioscience och Halo Genomics.

Vi utnyttjar en unik kombination av kompetenser, teknologier och provsamlingar i Uppsala som ger oss förutsättningar att utveckla skräddarsydda behandlingslösningar för enskilda cancerpatienter. Siktet är inställt på att uppnå bättre behandlingseffekter, och till lägre kostnad för samhället.

Inom miljön, som startade 1 September 2009, använder vi nya metoder som utvecklats vid vår institutionen för att undersöka tumörcellernas DNA och proteiner. Företagens deltagande i miljön ger förutsättningar att snabbt göra de nya diagnostiska verktygen tillgängliga för bred tillämpning inom vården. Målet är att inom fem år ha utvecklat och även utvärderat de nya diagnostiska möjligheterna.

Vi använder två ansatser till förbättrad diagnostik: Riktad massivt parallell sekvensering av hundratals gener som ofta är muterade i cancer, samt analys av proteinaktivitetsmarkörer i cancervävnad. Tanken är att analysera pathways som utgör mål för riktad cancerterapi för att undersöka om det finns mutationer i dessa pathways som kan antas kunna påverka utfall av en terapi riktad mot denna pathway. Mutationsanalysen bygger på kostnadseffektiv anrikning och sekvensering av cancergener där vi använder Halo Genomics selektor-baserade amplifieringsteknik (HaloPlex). Under projektets gång har vi hittills utfört ett pilotexperiment där vi amplifierat och sekvenserat 28 gener i 20 lung- och tjockcancer vävnader och utvecklat en analyspipeline för att rapportera ut de identifierade mutationerna. Piloten har sett såpass lovande ut att vi under början av

hösten kommer sekvensera 563 gener i 220 patientprover. Proteinaktivitetsmarkörerna utgör proteininteraktioner eller proteinmodifieringar som kan tänkas avspegla aktivitetsnivåer av undersökta pathways. Proteinaktivitetsmarkörerna analyseras direkt i vävnadsnitt från tumörer med hjälp av Olink Bioscience PLA-baserade teknik. Assays har utvecklats för ett tiotal aktivitetsmarkörskandidater och dessa utvärderas för närvarande.

Naturliga antikroppar mot fosforylkolin vid hjärtkärlsjukdom och Alzheimers sjukdom

Diarienummer 2009-00217

Johan Frostegård – Karolinska Institutet

En utgångspunkt i projektet är vår nya hypotes enligt vilken det naturliga immunsystemet i form av naturliga antikroppar mot fosfolipidrelaterade antigen spelar en viktig roll vid kroniska inflammatoriska sjukdomar som ateroskleros och hjärtkärlsjukdom, men även vid reumatiska sjukdomar, diabetes och demens. Låga nivåer leder till ökad risk, och höga nivåer till minskad. Studier av antikroppar mot fosforylkolin (anti-PC), som känner igen PC som exponeras på oxiderade lipoproteiner (OxLDL), apoptotiska celler och vissa mikroorganismer har varit i fokus i forskningen, men våra helt nya upptäckter har visat att även antikroppar mot andra fosfolipider är högeligen relevanta, främst mot oxiderat cardiolipin och mot oxiderat fosfatidylserin.

Epidemiologiska studier vad gäller anti-PC, ateroskleros och hjärtkärlsjukdom (CVD) har verifierat och vidareutvecklat tidigare publikationer i betydligt större kohorter, enligt vilka det finns ett negativt samband, där låga nivåer predicerar ökad risk och höga nivåer minskad risk. Denna nya markör är oberoende av andra riskfaktorer, och är hittills starkare än t ex blodfetter och högkänsligt CRP. Vid AD är förekomst av låga nivåer ökad, däremot predicerar inte låga nivåer uppkomst av sjukdom, vilket talar för att antikropparna spelar en mindre roll än vid CVD/ateroskleros.

Ett resultat av mycket stort intresse gäller anti-PC vid reumatoid artrit (RA). Vid RA svarar 30% av patienterna inte på biologics (världens mest sålda mediciner) och 30-40% svarar bara delvis. De som inte svarar har signifikant lägre anti-PC nivåer och med tanke på att vi själva visat att anti-PC är antiinflammatoriskt, så kan enligt vår nya hypotes behandling med anti-PC vara ett komplement vid RA-behandling. Dessa data är accepterade för publicering, och vi har nu in vitrodata (se nedan) som styrker och kompletterar fynden.

Helt nya fynd är att aOxCL och aOxPS är skyddsfaktorer mot CVD/ateroskleros. antikroppar mot dessa fosfolipider är starkt förknippade med CVD vid fr a reumatisk sjukdom. Men om de oxideras skiljer sig antikropparna helt vad gäller egenskaper och specificitet, bl a är de oberoende av plasmaproteiner som co-factors, i motsats till aCL och aPS som är beroende av dessa (beta2-glycoprotein I främst).

Vi har analyserat data från tvillingregistret och har kunnat se att heretabiliteten för anti-PC är 37% och nu för anti-OxCL 39%. Det finns utrymme för en tydlig genetisk influens, men även för olika omgivningsfaktorer, när det gäller bägge antikropparna.

Ett fynd som knyter an till det epidemiologiska fyndet, att anti-PC kan komma att användas i kombination hos non-responders är att TNF hämmar anti-PC produktion in vitro. Vi har visat att en faktor från monocyter står för effekten och analyserar nu vilken denna faktor är.

Annexin A5, ett plasmaprotein med antitrombotiska egenskaper, hämmar effekterna av inflammatoriska fosfolipider och förbättrar endotelfunktion samt aterosklerosutveckling hos apoE k/o möss. Immunisering med oxCL minskar prediabetes hos dess möss.

Aterosklerosgraden analyseras för närvarande

Vi har identifierat tre mekanismer som kan förklara varför anti-PC kan ha en skyddande effekt mot ateroskleros, CVD och andra kroniska inflammatoriska sjukdomar. Anti-PC är anti-inflammatoriskt, hämmar effekten av inflammatoriska fosfolipider vilket vi tror är en central mekanism, detta gäller även effekter på celldöd, ett fynd som kan vara av stor betydelse eftersom döda celler är dominerande komponenter av aterosklerotiska plack. Vidare hämmar anti-PC upptaget av lipider i makrofager i kärlväggen. aOxCL och aOxPS har likartade effekter i preliminära studier.

Ökad livskvalitet och hälsa hos prematurfödda – diagnostik och prevention av synhotande retinopati

Diarienummer 2009-00221

Ann Hellström – Göteborgs Universitet

Att födas för tidigt innebär en ökad risk för sjuklighet i flera livsviktiga organ såsom hjärnan, lungorna, tarmarna, ögonen och synsystemet. Detta kan ge upphov till följd-sjukdomar och besvär senare i livet, såsom kardiovaskulär sjukdom, lungsjukdom, skolsvårigheter och grava synstörningar.

Risken att födas för tidigt har ökat dramatiskt och aktuell statistik visar att i Sverige föds ca 5000 barn om året för tidigt. I USA har man uppskattat life-time costs till 2.5 miljarder dollar/år för barn med synstörningar, där ROP (den kärlsjukdom i ögat som drabbar för tidigt födda barn) är den vanligaste orsaken till svår synnedsättning. Det är därför nödvändigt för framtida hälsa hos vuxna och barn i Sverige, att man prioriterar förståelsen av den komplexa sjukdomsbild som drabbar dessa för tidigt födda individer efter födelsen. Av denna orsak vore en metod att förebygga ROP och möjligen även sjuklighet i andra organ, av stort värde.

Att födas för tidigt innebär att man under en mycket känslig period av utvecklingen förlorar naturlig tillgång på näring (från navelsträng, moderkaka och fostervatten) vilket medför att, för utvecklingen, viktiga faktorer minskar eller försvinner. Vissa av dessa faktorer är inblandade i nerv och kärlutvecklingen och är kända, medan andra är okända. Vår forskargrupp har nyligen identifierat en viktig länk mellan för tidig födelse och kärlsjukdom i ögat, nämligen tillväxtfaktorn IGF-I. Våra studier har avslöjat att de barn som har låga nivåer av tillväxtfaktorn IGF-I i blodet, efter födelsen, är de som utvecklar den allvarliga formen av kärlsjuka i ögat som kan leda till blindhet-en upptäckt vi har tagit "från ax till limpa". Som ett första steg har vi avslutat en så kallad fas I prövning, och den första fasen i en fas II prövning, där vi givit mycket för tidigt födda barn IGF-I och sett att vi kan normalisera IGF-I nivåerna. Det långsiktiga målet med våra studier är att förbättra behandlingen av för tidigt födda barn genom att i möjligaste mån efterlikna miljön i fosterlivet.

Dagens diagnostiska ROP undersökningar har tydliga nackdelar då man för att upptäcka synhotande ROP undersöker tusentals mycket sköra för tidigt födda barn i upp till ett 10-tal veckor för att identifiera de få (5-10%) som behöver behandling. Vi har utvecklat ett webbaserat screeningverktyg kallat WINROP som är enkelt att använda, lättill-

gängligt och möjliggör för både ögonläkare och neonatologer att direkt se vilka barn under deras ansvar som identifierats att ha risk för att utveckla synhotande ROP. WINROP kan i dagsläget komplettera, och i vissa fall ersätta, nuvarande rutin för att upptäcka synhotande ROP. WINROP används idag i ett tjugotal länder som beslutsstöd vid ROP screeningen.

Det aktuella projektet avser således att studera grundläggande orsaker till ROP liksom nya diagnostiska verktyg och en ny behandlingsmetod. Detta sker i två delprojekt: (1) Undersöka om tillförsel av tillväxtfaktorn IGF-I kan minska ROP och annan sjuklighet hos prematurfödda barn i en fas II prövning. (2) Kartlägga nya riskfaktorer och utvärdera nya diagnostiska metoder i nationella och internationella studier.

Forskningsprojektet består dels av kliniska studier, där vi idag har startat en fas II studie med tillförsel av IGF-I för att studera effekterna på nerv- och kärlutvecklingen hos för tidigt födda barn. Parallellt utför vi studier, med senaste teknologin, på navelsträngsblod, fostervatten och bröstmjölk för att identifiera nya faktorer av betydelse för utvecklingen av nerv- och kärlvävnad. I mycket nära samarbete med Harvard Medical School i Boston, prövar vi även våra hypoteser i djurexperimentella studier.

Traditionell behandling förhindrar inte långsiktiga handikapp hos majoriteten av barnen. För att förebygga dessa besvär och hitta nya behandlingar krävs fördjupade kunskaper om hur nerv- och kärlrelaterade sjukdomar uppkommer hos denna mycket utsatta, ökande grupp barn.

Vivoline

Diarienummer 2009-00222

Peter Sebelius – Vivoline Medical AB

Bakgrund

Utvecklingsprojektet började som en fortsättning på ett flerårigt forskningsprojekt med professor Stig Steen i spetsen. Den stora frågan som han ämnade lösa genom sin forskning var att finna ett sätt att göra fler lungor tillgängliga för transplantation för att på så sätt kunna hjälpa fler människor på väntelistan och minska antalet döda till följd av organbrist. Forskningen resulterade i en metod som gör det möjligt att utvärdera och förbättra donerade lungor som annars kasseras och minska andelen organ som förkastas på grund av osäkerhet kring deras duglighet.

Utvecklingsprojektet

Målet för utvecklingsprojektet som pengar söktes för var att ta fram ett system som skulle göra metoden lättillgänglig för världens transplantationscentra. Ett system som är intuitivt och säkert att använda och samtidigt lätt att sätta upp.

Att kunna utveckla en idé till färdig produkt på så kort tid som möjligt var av hög vikt för att nå marknaden med begränsade resurser. Detta lyckades Vivoline åstadkomma genom att arbeta i projektform med en liten projektgrupp med handplockade anställda och konsulter. Organisationen var platt med korta beslutsvägar och stort delegerat ansvar för deltagarna. Samtidigt fanns ett nära och givande samarbete mellan forskare och ingenjörer.

Projektet och bolaget initierades med ett fåtal nyckelpersoner som startade upp ett prototypbygge och en förstudie för att fastställa tekniska krav och lösningar. Parallellt med projektet etablerades ett kvalitetsledningssystem internt som gjorde att utvecklingen utfördes i enlighet med krav i MDD och QSR vilket ledde till att projektet kunde avslutas med CE-märkning av produkten. Av projekttiden lades några månader på att definiera kraven, vilket gjorde konstruktionsarbetet mycket kort.

Bolaget växte med ytterligare några personer under tiden utvecklingen pågick. Viktiga nyckelkompetenser knöts även till olika stadier av projektet genom användandet av ett fåtal tidsbegränsade konsulter. Genom hela projektet var fokus på den kritiska linjen.

Produktion av engångsartikeln lades ut till en kontraktstillverkare i regionen medan hårdvaran monteras av Vivoline. Konstruktionen och tillverkningsprocessen verifierades och validerades för att kunna säkerställa tillverkningen av produkter med rätt kvalitet och säkerhet. Allt ifrån förpackningar och sterilisering till biokompatibilitet,

rengöring av komponenter och renrumshantering utvärderades för att kunna garantera en säker produkt.

Resultat och framtid

Projektet resulterade i att ett unikt system som används för att evaluera, rekonditionera och preservera lungor, togs fram på rekordtid. Behovet av systemet är välkänt världen över och hos intressenter, kunder och framtida kunder har reaktionerna varit mycket positiva.

Systemet CE-märktes i juni 2010, drygt ett år efter att projektet startat . Strax efter detta gick första försäljningen till Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Flera system har sålts till Europa och Australien, däribland några system som kommer att användas i en omfattande multicenter-studie i Storbritannien. Avtal om användning av systemet har slutits med ett par av de största transplantationscentren i USA.

Det är Vivolines förhoppning att inom en snar framtid spela en avgörande roll i förbättrandet av statistiken över lungtransplantationer världen över. Det som startade som ett utvecklingsprojekt under 2009 är nu ett företag med nästan 10 medarbetare och internationell försäljning.

Diagnostik och behandling av virus-inducerad fetma och typ 2 diabetes

Diarienummer 2009-00223

Catharina Lavebratt – Karolinska Institutet

Bakgrund

Adenovirus är en grupp virus som oftast orsakar förkylning. Infektion med adenovirus-36 har tidigare visats förorsaka kraftig fettupplagring hos kyckling, gnagare, apor samt i fettceller från människa. Vuxna och barn med fetma i USA, Sydkorea och Italien har oftare infekterats med Ad36 än normalviktiga. Vid projektets start var det okänt huruvida Ad36 hade infekterat individer i Sverige. Diagnostiken av Ad36 krävde då ett cell-baserad test som tar två veckor att utföra.

Ide'

Utveckla diagnostiskt test med vilket det är enkelt och snabbt att utföra analys av Ad36 infektion. Sälja detta test (köparen utför själv analysen) alternativt sälja analystjänsten (analys av kundens inskickade prover). Utveckla behandling av Ad36 virusets effekter på människa.

Resultat

Ett diagnostiskt test har utvecklats där en person kan analysera 300 prover per dag med standardutrustning på medicinskt laboratorium. Testet innefattar specifika reagens som vi utvecklat och som ingen utomstående har tillgång till. Deltagare i projektet äger patenträttigheter för diagnostik av Ad36 vid fetma och relaterade sjukdomar hos människa samt patent för screening av djurbestånd. Med detta diagnostiska test har vi studerat mer än ca 3000 kliniskt välkaraktäriserade vuxna och barn boende i Stockholm och Uppsala. Vid mitten av 1990-talet hade ca 7% friska normalviktiga infekterats med Ad36 vilket fördubblades till mitten av 2000-talet. Ad36-förekomsten var densamma hos normalviktiga barn och vuxna. Barn och vuxna med fetma har 2-3 gånger oftare Ad36 infektion jämfört med normalviktiga barn och vuxna. Sålunda medverkar Ad36-infektion till fetma i Sverige.

Fetma innebär en mycket förhöjd risk för typ 2 diabetes eftersom fetma minskar upptaget av insulin och därigenom socker i bl a muskler. Vissa personer med fetma utvecklar dock inte denna insulinresistens. Vi har funnit att hos diabetes-resistenta feta individer är Ad36-infektion 5 gånger vanligare än hos övriga med fetma. Endast 4% av de med fetma som utvecklar typ 2 diabetes har Ad36-infektion. Ad36 infektion förklarar 6% av variationen i typ 2 diabetes hos de feta vilket innebär nästan lika stor

populationseffekt som samtliga kända typ 2 diabetesgener tillsammans. Sålunda har vi funnit en förklaring till, och modell för, hur man kan skydda mot metabolt syndrom vid fetma. Omfattande studier av vad Ad36-viruset gör molekylärt för att skydda patienter med fetma mot metabolt syndrom pågår.

Nyttan med Ad36-diagnostisk test

- Ge förklaring till individuell fetma som minskar skuldbeläggande av egna jaget.
- Förutsäga vilka av de med fetma/övervikt som har låg risk att utveckla typ 2 diabetes.
- Forskare kan studera Ad36s effekt på hjärt-kärlsjukdomar.
- Program för överviktsbehandling med fokus på Ad36-medierad lipidrubbnig

Nyttan av kunskap om molekylära mekanismer hos Ad36 viruset

- Generera nya målmolekyler för läkemedelsutveckling mot Typ 2 diabetes och fetma.

Vision för hur projekt-produkter skall komma ut på marknaden

- Att i Sverige ha företag med exklusiv rättighet till marknadsföring och försäljning av Ad36-diagnostik i Europa. Motsvarande företag planeras i USA och Asien.
- Att fortsätta pågående studium av Ad36 virusets molekylära effekter för identifiering av kandidater för läkemedelsutveckling mot Typ 2 diabetes. Att i Sverige ha företag som jobbar vidare med dessa kandidater för kommersialisering.

Nytt koncept och teknik för rening av luft från virus/nanopartiklar som fyller otillfredsställt behov

Diarienummer 2009-00224

Thomas Zetterberg – Detol Sweden AB

Detol Sweden AB bildades 2009 med syftet att utveckla en uppfinning av Morein, Ilbäck, Friman - en ny metod att i luft påvisa/identifiera/"diagnosticera" virus, bakterier, bakteriegifter, andra toxiner, allergener och ogynnsamma/skadliga molekyler samt att högggradigt och kostnadseffektivt rena luft från sådana ämnen. HEPA-filter är marknadens effektivaste filter för att uppfånga små partiklar, men maskstorleken begränsar den praktiska användningen i normal luft (täpps relativt snabbt igen, "kloggar"). Vår strategi och fokus inkluderar således nya områden, där stort behov föreligger, och där konventionella filter (inklusive HEPA-filter) inte är praktiskt/ekonomiskt användbara.

Med tanke på de senaste årens omfattande naturkatastrofer och krigshändelser är krisberedskap ett stort och växande område, både när det gäller att samla in okända smittämnen för detektion och då det gäller att sanera förorenade områden/lokaliteter. Idag finns inte någon konkurrenskraftig metod för insamling av luftburna smittämnen för detektion och bestämning av typ av smittämne aktuellt vid t ex. terroraktioner, sjukdomsutbrott etc. Detta är speciellt viktigt om man skulle råka ut för nya och okända smittämnen. Detol AB:s (numera Scandivent AB) "flytande filter" har flera fördelar jämfört med t ex. HEPA-filter, som visserligen kan samla in smittämnen, men smittämnet blir i praktiken mycket svårt att ta fram ur filtret för analys och diagnostik. Med vårt flytande filter kan smittämnen däremot lätt samlas in och koncentreras för vidare molekylärbiologisk analys. En direkt användning kan exempelvis ses vid sanering i samband med terroraktioner (tex. i lokaler som tunnelbanor), naturkatastrofer (mobila sjukhustält), krigsområden (sjukhustält, lokaler), epidemier i fattiga länder (tält och lokaler för vård och hantering av levande och döda). Detta breda användningsområde kan leda till en mycket stor marknad avseende myndigheter, hjälp- och försvarsorganisationer.

Under senare hälften av 2010 och början av 2011 har projektet säkrats upp i form av ett antal nationella patent, samt knutit an nya samarbetspartners. Dessa samarbetspartners representerar utveckling av ny teknik och metodologi för luftrening enligt Detol AB:s ursprungliga uppfinning, nämligen ny apparatur (framtagen i samarbete med 3nine) och ny filtrerande dimma bestående av laddade partiklar (utvecklade i samarbete med

Ytkemiska institutet, YKI, vid KTH). Den kompletta luftreningsutrustningen testas bl.a. med radioaktivt märkt levande virus och utvärderas av Scandivent AB. Under senaste året har expertis inom företagsutveckling och administration knutits till Scandivent AB.

Metoden för luftrening innebär att luften som skall renas får passera genom en flytande partikeldimma/ridå (flytande filter) med ett eller flera skikt av laddade partiklar som elektrostatiskt fångar upp och binder luftföroreningar. YKI utvecklar partiklarna vars laddning anpassas efter luftföroreningarnas laddning. Luftföroreningarna kolliderar med de laddade partiklarna i en blandningskammare ingående i den tekniska utrustningen för luftrening (3nine). Partiklarna med bundna föroreningar avskiljs från den renade luften efter passage genom en centrifugalseparator och återvinns i den ingående uppsamlingskammaren, där de bundna föroreningarna avskiljs och oskadliggörs, varefter partiklarna återanvänds i ett kontinuerligt kretslopp. Prototyper av den kompletta luftreningsutrustningen (partiklar och teknisk utrustning) testas och utvärderas av Scandivent AB med avseende på bundna föroreningar, t.ex. virus, toxiner (gifter), allergener och andra skadliga ämnen.

Vi upplever att den stora potentialen för vår uppfinning inte är samma marknad som den som idag täcks av konventionella filter utan en i stora delar helt ny och utvidgad marknad. Ett problem för Scandivent AB är därmed att uppskatta potentialen för en sådan helt ny marknad där det i dagsläget saknas en produkt.

Nanomaterial för stamcellsdelning, migrering och differentiering till neuronal fenotyper - Scaffolding nanomaterials for stem cell proliferation, migration and neural differentiation

Diarienummer 2009-00227

Georg Kuhn – Göteborgs Universitet

Aims and objectives

The project explores the possibility to recreate a regenerative milieu for the adult human brain using biocompatible micro- and nanofibers *in vitro* as well as within the adult brain. We investigate how microfibers, modified by surface nanostructuring and linkage of different cell adhesion molecules and neurotrophic factors, can influence stem cell adhesion, proliferation, migration and differentiation *in vitro*. Human embryonic stem cells and adult rodent brain stem cells are being used to develop novel *in vitro* assays. A microfluidic chamber with electrospun fiber pads is being developed, in order to test stem cells in soluble and adherent gradients of growth factors and matrix molecules. Biofunctionalized nanofibers will form the technology platform for the development of injectable nanofiber materials that will provide artificial niches for brain tissue regeneration from endogenous neural stem cells *in vivo*.

Impact and results

We see a multi-fold impact of the project. The biotechnology sector will benefit from the development of novel biomaterials and *in vitro* assay systems, especially the microfluidic chamber, where 3D-nanofiber matrices are combined with soluble and adherent gradients, in order to study signaling in complex stem cell environments. Such assays could be used for studying basic cell biological mechanisms as well as for identifying novel drug targets for brain regeneration. Injectable self-polymerizing nanofibers (peptide amphiphiles) are particularly applicable to neurodegenerative diseases such as Parkinson's or Huntington's disease, where no structural restoration therapies exist and where specific neuronal cell types are lost. Peptide amphiphile polymers could provide, within the brain, artificial cell environments for endogenous stem cells as well as transplanted cells and thereby significantly enhance neuronal replacement efficiency. Due to the rising costs for long-term care and rehabilitation, the

development of successful regenerative therapies could have an enormous socio-economic impact.

Implementation

The project consists of four distinct tasks, each connected with a subset of milestones:

- 1 Optimization of nanofabrication techniques and functionalization for biological mimics
- 2 Testing of stem cells from several sources (embryonic and adult) on electrospun fibers
- 3 Development of an artificial stem cell niche using microfluidic chamber technology,
- 4 Development and testing of injectable self-polymerizing nanofibers in the adult brain for brain repair strategies

Partners

Georg Kuhn and Milos Pekny, Department of Neuroscience and Physiology, Center for Brain Repair and Rehabilitation, University of Gothenburg

John Liu, BioNano Systems Laboratory, Chalmers University of Technology

Julie Gold, Department of Applied Physics, Chalmers University of Technology

Johan Hyllner, Cellartis AB, Gothenburg

Identifiering och utveckling av nya drug targets vid stroke och andra CNS skador

Diarienummer 2009-00229

Ulf Eriksson – Karolinska Institutet

Behov

Skador på centrala nervsystemet (CNS) orsakade av stroke och externt trauma är vanliga och orsakar enorma kostnader för samhället och stort lidande för de drabbade individerna. Antalet äldre patienter med skador på CNS orsakade av neurodegenerativa sjukdomar, stroke och fallskador ökar av åldersdemografiska skäl. För tillfället finns mkt få behandlingsalternativ vid CNS skador inkl. stroke varför behovet av nya läkemedel och behandlingsformer är akut.

Bakgrund

Stroke är den tredje vanligaste dödsorsaken i västvärlden efter hjärtinfarkt och tumörsjukdomar. Stroke är också den vanligaste orsaken till bestående handikapp, är den sjukdom som kräver flest vård dagar inom den somatiska sjukvården och beräknas kosta det svenska samhället mer än 15 miljarder kronor per år. I EU insjuknar varje år cirka en miljon människor i stroke, varav cirka 30 000 i Sverige. Risker för stroke ökar starkt med stigande ålder och eftersom andelen äldre i vårt samhälle växer markant – andelen över 70 års ålder var år 2000 13% och beräknas 2050 utgöra 20% av befolkningen – kan också antalet strokefall förväntas öka till cirka 45 000 år 2050, en ökning med 50% jämfört med idag. Bättre förebyggande behandling kan förväntas reducera men inte hejda en förväntad ökning av strokeincidensen.

En nyligen funnen patofysiologisk mekanism vid stroke har en central roll i detta projekt. Denna mekanism, som involverar tillväxtfaktorn PDGF-CC och dess aktiverande proteas tPA, reglerar integriteten av den s.k. blod-hjärnbarriären som spelar en central roll i sjukdomsförloppet vid stroke och traumatisk CNS-skada.

Projekt

Vi planerar nu att föra dessa fynd till klinisk prövning på patienter med stroke eller traumatisk ryggmärgsskada genom att behandla patienter med ett redan existerande läkemedel som påverkar vår identifierade mekanism. Vi avser dessutom att utveckla mer specifika läkemedelskandidater som påverkar den identifierade mekanismen. Slutligen avser vi att identifiera nya ”drug targets” i blodhjärnbarriären då det med stor sannolikhet finns andra, potentiellt bättre, mål-molekyler för utveckling av läkemedel än de vi känner idag.

Projekt har fem delmål och vi kommer presentera några av dem under konferensen;

- 1 Fas2a klinisk prövning av Imatinib i strokepatienter – en genomförbarhets, doseskalerings, och säkerhetsstudie
- 2 Utveckling av humaniserade monoklonala antikroppar mot PDGF-CC för antikroppsbasead terapi ffa vid stroke
- 3 Behandling med Imatinib vid traumatisk ryggmärgsskada
- 4 Komparativ in vivo analys av ett flertal tyrosinkinasihibitorer för PDGF receptor α
- 5 Identifiering av nya “drug targets” vid skador i CNS, speciellt med avseende på stroke, genom expressionprofilering av isolerade blodkärl

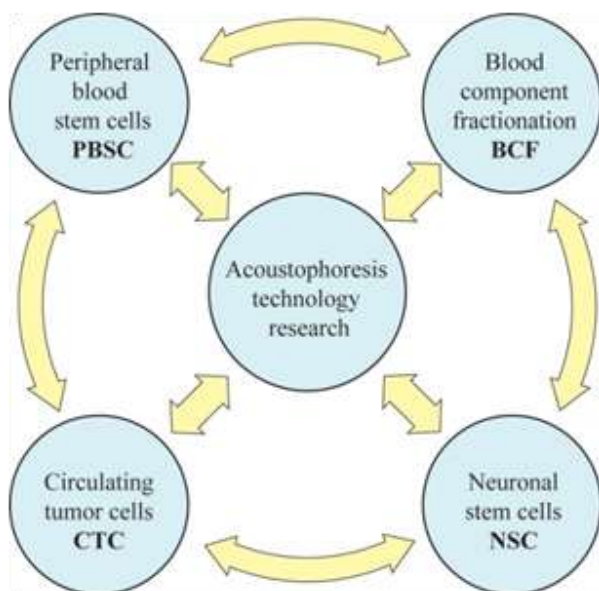
Klinisk akustophores Cell-CARE

Diarienummer 2009-00236

Thomas Laurell – Lunds Universitet

CellCARE (www.cellcare.lth.se) är en forskningsmiljö med fokus på utveckling av ny mikrochipbaserad cellseparation för medicinska tillämpningar inom diagnostik och terapi. CellCARE arbetar med cellseparationsteknolog inom fyra kliniska indikationsområden och i direkt samarbete med ett teknikutvecklingsteam på LTH och Biomedicinskt Centrum:

- 1 Neuronala stamceller– primärt Parkinson, Patrik Brundin
- 2 Transfusionsmedicin – stamcellstransplantationer, Stefan Scheduling
- 3 Cirkulerande tumörceller – primärt prostata cancer, Hans Lilja
- 4 Bloddonation – högkvalitativa blodkomponenter, Lena Åberg
- 5 Teknikutveckling för akustoforesbaserad cellseparation, Thomas Laurell



Respektive indikationsområde leds av en medicinsk forskare (PI) och i samråd med teknik utvecklingsteamet drivs delprojekten mot att lösa de frågor och krav som de kliniska tillämpningarna kräver.

CellCARE-miljön samlar alla resultat som kan generera immaterialrättslig egendom i ett nystartat bolag AcouSort AB (www.acousort.com) som har som mål att kommersialisera resultaten från CellCARE. Strategin för AcouSort är att konsolidera bolaget genom en CRO-verksamhet som samtidigt lägger grunden för en långsiktig kompetensuppbyggnad i bolaget. AcouSort skapar på så sätt utrymme att hantera IP-rättigheter och möjliggör att utvecklingen och valideringen av kommande produktmöjligheter hinner nå en sådan mognadsgrad inom CellCARE att de har en bättre chans att nå kommersiellt status när de väl blir en angelägenhet för AcouSort. En kortsiktig målsättning är att AcouSort initialt skall kunna driva sin verksamhet med ett positivt kassaflöde och på lång sikt utveckla en egen produktportfölj.

Generic Sensor Devices for Diagnostics and Drug Screening

Diarienummer 2009-00239

Fredrik Höök – Chalmers Tekniska Högskola AB

Inom vår miljö har aktiviteterna koncentrerats till applicering av optiska sensorer för diagnostik av virusinfektioner samt biomarkör- och genombaserad identifiering av pneumokocker. Det mest signifikanta resultat som hittills har uppnåtts är baserat på en placering av ett sensorinstrument på Sahlgrenska, vilket utnyttjats för studier av det virus som ger upphov till vinterkräksjukan. Denna infektion återkommer varje vinter och antalet utbrott har mångfaldigats under den senaste tioårsperioden. De flesta av oss har någon gång drabbats, och även om man lider när den slår till, är återhämtningen förhållandevis snabb. Så är dock inte fallet för alla. Varje år avlider hundratusentals barn i utvecklingsländer av denna eller närbesläktade virusinfektioner. Sjukdomen slår också hårt mot västvärldens vårdsektor. Faktum är att för att förhindra att känsliga patienter smittas av en för dem svår eller t o m livsfarlig infektion, tvingas sjukhusen stänga flera avdelningar när spridningen är som mest intensiv. Därmed avbryts eller senareläggs viktiga behandlingar, vilket kan få svåra konsekvenser för patienten men vilket också medför stora kostnader för sjukvården.

Vi bedömer att vi i detta arbete har tagit ett viktigt steg mot såväl effektivare diagnostik som förbättrade möjligheter att utveckla virushämmande läkemedel. Rönen, som inom kort kommer att publiceras i den mycket ansedda tidskriften *Physical Review Letters*, bygger på en metod som utvecklats på Chalmers. I korthet gör metoden det möjligt att identifiera och studera enstaka virus, 40 nanometer stora, ett och ett – vilket sammanfattas i illustrationen nedan. Inga andra metoder, baserade på lika enkel analys, erbjuder den här känsligheten utan att viruset på ett eller annat sätt har modifierats innan analysen. På Sahlgrenska har man på senare år lyckats identifiera ett flertal sockermolekyler som binder starkt till just det virus som orsakar vinterkräksjukan. Denna kunskap har nu kombinerats med metodvecklingen på Chalmers, och resulterat i en möjlighet att i detalj studera den allra första kontakten mellan ett virus och cellens yta - vilken innehåller ett flertal olika sockermolekyler.

Med sin överlägsna känslighet, och det faktum att metoden är direkt applicerbara på alla typer av virus, hoppas vi nu att metoden kommer att bli central i arbetet med utvärdering av läkemedelskandidater framtagna med syftet att hindra viruset från att binda till sin värdcell, ett koncept som gruppen under ledning av F Höök nyligen har illustrerat för membran proteiner[1]. Genom att titta på de svaga bindningar som är förstadiet till

den starka interaktion som leder till att viruset tas upp av cellen, kommer forskarna också att kunna studera hur viruset förändras år från år. Det är dessa genetiska förändringar som ligger bakom den ökade intensiteten i utbrotten, varför snabb diagnostik av nya virusstammar är av central betydelse. Eftersom dessutom enstaka virus kan identifieras, är vår bedömning att de mycket små mängder virus som ansvarar för spridningen i samhället, via t ex dricksvatten, ska kunna hittas på ett tidigare stadium än vad som idag är möjligt.

De senare två komponenterna är centrala i vårt fortsatta arbete inom miljön, liksom vårt arbete kring att optimera nanoplasmonik sensorer för relaterade ändamål[2]. Vi har också påbörjat en samverkan med AstraZeneca, för att utvärdera de inom miljön utvecklade sensorkoncepten för snabbare läkemedelsscreening. Stort intresse har också visats från forskargrupper som jobbar med Alzheimerdiagnostik, varför ett spinn off projekt har inletts med bl a Kaj Blennow på Sahlgrenska.

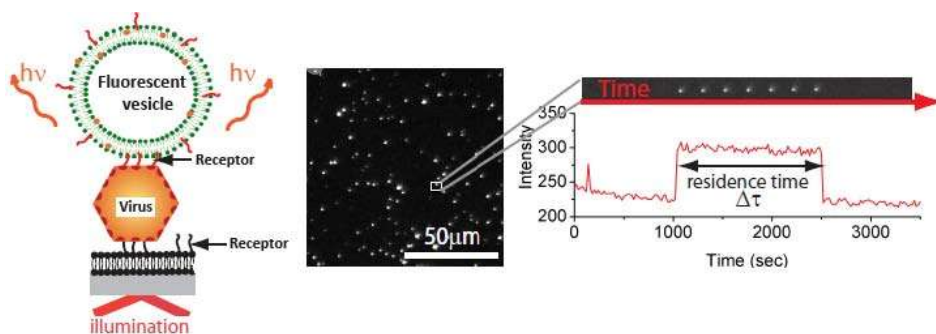


Illustration av hur enstaka virus har identifierats via inbindning av socker-modifierade lipider kopplade till självlysande (fluorescerande) konstgjorda cellmembran med en storlek på ca 100 nm. Genom att studera hastigheten och varaktigheten hos växelverkan har såväl svaga som starka bindningar kunnat studeras samtidigt. Viruset är en så kallad virusliknande partikel som i allt väsentligt är identisk med det sjukdomsframkallande viruset (Norovirus genoTYP II.4 från Dijon stammen) med undantaget att den inte kan sprida sjukdomen p g a avsaknad på virusets genetiska material.

Referenser

- [1] Gunnarsson A, Dexlin L, Wallin P, Svedhem S, Jonsson P, Wingren C, Hook F. Kinetics of Ligand binding to Membrane-Receptors from Equilibrium Fluctuation Analysis of Single Binding Events. **J Am Chem Soc** 2011, ASAP article <http://dx.doi.org/10.1021/ja2047039>
- [2] A.S. Chen, M. Svedendahl, R. P. Van Duyne, M. Käll, Plasmon-Enhanced Colorimetric ELISA with Single Molecule Sensitivity. **Nano Letters** 2011, 11 (4), pp 1826–1830

Global Proteome Survey (GPS): Converting affinity proteomics into a discovery tool

Diarienummer 2009-01409

Carl Borrebaeck – Lunds Universitet

High-throughput multiplexed analysis of high- and low-abundant proteins in complex samples, such as blood, serum or tissue represents a challenge for analytical chemistry due to the complexity of the sample, in respect to the physico-chemical heterogeneity, the high number of different analyte species and the vast span of analyte concentration. The human serum proteome contains at least 20,400 different proteins, with a concentration range, spanning 10^{10} orders of magnitude. This proteome can still be addressed using antibodies, since these can find and bind individual serum proteins. The antibody-microarray approach has also demonstrated, in several applications, that serum/plasma proteome can be addressed specifically. Despite the success, the possibility to run large-scale discovery projects using conventional antibody microarrays is limited. In fact, the resolution of such an array is dependent on the number of antibodies included and their range of specificities, which constitute a key limitation. More specifically, antibody availability is a problem, primarily since the human proteome is not yet defined. So the question is: which antigens do we select antibodies against to be included on a discovery array?

GPS is a novel technology that circumvent this limitation by simply basing the analytical approach on, what we call, Context Independent Motif Specific (*CIMS*) antibodies. The principle is to define peptide motifs, shared among different proteins, in e.g. the human serum proteome. Using a bioinformatics approach each motif could be selected in such a way that it defines e.g. anything from 10 to 100 different proteins. Each motif would thus define a protein cluster or a family, rather than one specific protein. In this way, 100 different *CIMS* antibodies that each bound to 100 different motifs commonly distributed on different proteins would reach an entire protein cluster of $100 \times 100 = 10^4$ individual molecules, i.e. close to 50% of the human non-redundant proteome could be analyzed by 100 recombinant antibodies. Furthermore, it would be applicable to any proteome in a specie independent manner and not biased to abundant protein or certain protein classes and membrane-bound proteins would also be accessible.

We call the technology *GPS* (Global Proteome Survey), since it in theory has the possibility to cover a substantial part of the human non-redundant proteome with 2-300 CIMS antibodies. Since the CIMS antibodies are “group-specific” the final antigen identification will be performed tandem MS/MS.

Based on previous experience with conventional antibody microarrays, we believe that the technology, in a few years, has the potential to deliver results that could impact our way to diagnose disease, predict disease progression and even how we could treat disease, thus elevating the field of biomarker discovery to a whole new level. If so, the impact on society would be significant.

Therapeutic cancer vaccine for test in human

Diarienummer 2010-00481

Jamal El-Mosleh – IMMUNICUM AB

Immunicum har utvecklat ett unikt terapeutiskt cancervaccin som är baserat på att utnyttja främmande (allogena) dendritiska celler (DCs), en undergrupp av vita blodkroppar, som immunförstärkare/adjuvans för lokal rekrytering och utmognad av patientens egna (autologa) DCs. Mogna autologa DCs aktiverar det specifika immunförsvaret genom att vandra till de dränerande lymfkörtlarna och presentera tumörantigener (substanser som uttrycks på tumörceller men ej på friska celler) till cytotoxiska T-lymfocyter (CTLs). Dessa CTLs lär sig sedan att känna igen och angripa celler som bär tumörantigener. De idag mest lovande cancervaccinföretagens teknologier baseras på användandet av DCs. Eftersom patientens egna (autologa) DCs alltid behövs för aktivering av immunförsvaret har det länge varit mest logiskt att skraddarsy cancer-vacciner för varje enskild patient genom att använda hennes egna vita blodkroppar för framställning av vaccinet. Dock tror man att en stor del av cancervaccinernas potential uteblir när man använder autologa DCs då det har visat sig att över 95 % av denna typ av vaccinceller förblir icke-funktionella. År 2002 sökte Immunicum patentskydd för användandet av antigen-laddade allogena DCs som vaccin mot cancer. Till dess var den allmänna uppfattning (som till stor del fortfarande råder) att allogena DCs inte kan användas som vaccinceller, något som nu har motbevisats av Immunicum i prekliniska tester. Immunicum är alltså ensamt med att använda sig av ett allogent koncept som ger möjlighet till massproduktion och som är baserat på de mest centrala substanserna i alla immunsvar, nämligen DCs.

Immunicum har nu för avsikt att inom kort initiera en klinisk fas I/II-prövning på njurcancerpatienter. Eftersom konceptet fungerar optimalt genom injektion direkt in i tumören så är njurcancer en lämplig indikation p.g.a. dess lättåtkomlighet. Dessutom får Immunicum här möjligheten att vaccinera obehandlade patienter, som därmed har ett mer intakt immunförsvaret. Cytostatika, som sänker immunförsvaret, har nämligen för närvarande ej någon plats vid rutinbehandling av njurcancer och kirurgi är det enda behandlingsalternativet. Eftersom patienterna dessutom genomgår sedvanlig bortoperation av tumören (förväntas ske ca tre veckor efter andra vaccinationsdosen) så innebär detta en unik möjlighet att direkt studera vaccinetts effekt på tumören.

Vision/strategi

Immunicums mål är att bevisa vaccinetts effekt i kliniska fas II-studier på hundratalet patienter och därefter hitta en lämplig partner som kan ta vaccinet igenom kliniska fas III-studier och därefter marknadsföra produkterna. Kontakt med potentiella industriella partners/köpare av teknologin har redan tagits men kommer att intensifieras efter att de första fas I/II-studierna har genomförts och humandata kan uppvisas. Därtill kommer Immunicum att genomföra ytterligare prekliniska studier parallellt med de kliniska försöken för att testa eventuella synergieffekter av att kombinera vaccinet med existerande terapier. På så vis kan man inte bara eventuellt visa på bättre behandlingseffekt utan Immunicum får också kontakt med potentiella framtida partners/köpare av teknologin. Immunicum har idag sökt patent för totalt tre olika typer av plattformsteknologier som tillåter utveckling av vacciner mot de flesta cancerindikationer. Visionen är därför att fortsätta utveckla nya produktkandidater och ta dessa så långt som möjligt igenom kliniska försök innan en partner eller köpare hittas för vidareutveckling och marknadsföring av produkten ifråga.

Avancerad kontroll för Robotic Protes

Diarienummer 2010-00482

Richard Brånemark – Integrum AB

Myoelektriska proteser kom redan på 40-talet och nådde klinisk användning på 60-talet. Trots detta är vi fortfarande långt ifrån att uppnå funktionalitet som liknar vår biologiska. Dessutom är det än idag den ursprungliga teknologin som används. Det är välkänt att flaskhalsen för sofistikerade viljestyrda proteser är bristen på signaler samt signalkvalitet på överförda signaler som utgör basen för att kunna styra flera frihetsgrader med mycket hög precision. Bristen på signaler beror till största delen på att de muskler som genererar signalerna ofta till stor del har avlägsnats vid amputationen, medan den otillräckliga signalkvaliteten främst beror på störningar från omgivningen när signalerna detekteras med elektroder på hudens yta. Ett alternativ är att använda implanterade elektroder för att erhålla en driftsäker långtidslösning, men problemet blir då att hudgenomföringen innebär en möjlig ingång för virus och bakterier.

Integrum AB har utvecklat ett implantatsystem som kallas ”Osseointegrated Human-Machine Gateway” (OHMG), vilket löser problemet och därför har stor potential att långsiktigt fungera som en port för en viljestyrd automatiserad protes. En OHMG som tillåter utläsning av myoelektriska signaler och nervsignaler kommer att utvecklas under detta projekt. Projektet omfattar forskning på elektroder för implantat, hudgenomföringen genom implantat, elektronik och algoritmer nödvändiga för att kunna styra en protes på ett naturligt sätt. Som referens till naturliga rörelser används våra fysiologiska funktioner, vilket möjliggör koordination och att simultant kunna utföra rörelser i flera frihetsgrader med olika styrka samtidigt, med hjälp av viljeinsträngning.

Bristen på lokala tillverkare av material för medicinsk utrustning samt produktionsmöjligheter för en implanterbar produkt är en av de stora utmaningarna i detta projekt.

The Breast Cancer Initiative

Diarienummer 2010-00484

Carl Borrebaeck – Lunds Universitet

Clinical Need

Primary treatment of localized breast cancer, by either tumour excision and radiation or mastectomy with or without radiotherapy, is a well-established treatment regime today and is sufficient to cure many patients. However, still four women die every day from breast cancer. Recurrence in breast cancer is estimated to occur in 25-30% of young women with early-stage disease who undergo only tumour excision and post-operative radiation. This leads to a considerable overtreatment, unnecessary side effects and costs for society. This results in the fact that **patients with the same clinico-pathological parameters can have markedly different treatment responses and overall survival**, illustrating the clinical need for a more individualized approach towards breast cancer therapy.

The Way Forward

The Breast Cancer Initiative is based on a three-tiered approach to improve health for breast cancer patients in a five-year perspective. By introducing novel technologies into the clinic, improved diagnosis, stratification, monitoring of diseases and treatment selection will be facilitated.

Our specific aims are to:

- Introduce genomic-based disease classification into the clinic. This will enable an evidence-based decision in selecting individualized therapy.
- Develop a test for risk assessment and treatment efficacy of recurring metastatic breast cancer, utilizing an antibody microarray-based platform. This will allow the clinician to fine tune the therapy, according to risk of recurrence, and to follow the therapy efficacy, using a simple blood test.
- Create a Breast Cell Protein Index (BCPI) database, i.e. a map of all proteins involved in breast cancer progression, with a special focus on DNA repair pathways. This will allow identification and quantification of proteins to stratify tumour types and select the right 'druggable' pathways.

Our approach starts from a specific need, identified by our clinical partners. We use novel technological approaches to find relevant solutions, which consequently can be implemented into the clinic with much shorter lead times.

The innovations created within the **Breast Cancer Initiative** are diagnostic products and services, focussing on clinical solutions, for the benefit of the patients and society. We will provide individualized and improved therapy efficacy, based on the ability to select which patients benefit from a particular treatment, reduced costs for health care providers and society, and novel business opportunities.

Ny molekylär behandlingsstrategi för svår astma och KOL

Diarienummer 2010-00491

Lena Uller – Lunds Universitet

Syfte och mål

Patienter drabbade av folksjukdomarna astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) lever farligt i förkylningstider. Virusinfektion förvärrar allvarligt dessa patienters sjukdom och för detta finns ingen bra behandling. Utveckling av svår, oftast virus-orsakad astma och KOL står också för samhällets största kostnader för sjukdomarna. Mekanismerna bakom virus-orsakad försämring av astma och KOL är relativt okända men området studeras intensivt internationellt. Vår forskning upptäcker och kartlägger molekylär reglering av viruseffekter direkt på patienters sjuka bronkslemhinna samt påvisar och utvecklar nya läkemedelsmöjligheter.

Förväntade effekter och resultat

Virusinfektion, förkylningsvirus och influensa, är utpekad huvudorsak till svåra tillstånd av astma och KOL. Det är ett stort medicinskt behov att vi lär oss om celler och mekanismer vid virusinfektion i luftvägarna, så att ny effektiv behandling kan utvecklas. Projektet baseras på projektledarens upptäckt att virusinfektion av slemhinneceller från astma samt KOL-sjuka individer ger kraftigt förhöjd produktion av ett sjukdomsframkallande protein, TSLP (thymic stromal lymphopoietin). Sådan överproduktion finns inte hos friska individer. TSLP bidrar potentiellt till flera facetter av sjukdomsbilden vid exacerbation (försämringsperiod) av astma och KOL samt är central faktor i utveckling mot svåra former av sjukdomarna. Vår aktuella upptäckt att TSLP-produktionen kan hämmas av flera grupper småmolekylära föreningar ger oss en plattform för läkemedelsutveckling. Vi förväntar oss en spännande utveckling av projektet där vi kritiskt testar våra ledande hypoteser på människa samtidigt som vi tar fram nya föreningar med tydlig inriktning mot önskad effektprofil.

Planerat uppläggning och genomförande

I nära samarbete mellan farmakologer, biomedicinare, kemister och kliniker är vi inriktade på upptäcktsdriven struktur-aktivitetsforskning. Vår oväntade upptäckt av molekylära möjligheter att hämma virus-inducerad produktion av TSLP i sjuka epitelceller ger uppslag till syntes av nya lågmolekylära molekyler. Nya och gamla föreningar testas i våra modellsystem in vitro och in vivo samtidigt som vi utvidgar vårt sökande efter involverade mekanismer. I vår unika projektplan ingår välvaliderade

metoder att direkt på människans friska och sjuka målceller studera effekt, potens, selektivitet av nya föreningar samt av föreningar som vi med vår nya kunskap kan välja ut. Huvudinriktningen är att hämma epitelialt TSLP utan att hämma skyddsfunktioner: t ex den interferonproduktion som sker när epitelet exponeras för virus.

Projektet har ett formellt samarbete med LUBio, som ger support i legala, patent och affärsmässiga frågor som kan aktualiseras under arbetets gång. LU Bio är ett invest-
mentbolag med målsättning att utveckla uppfinningar från Lund Universitet, bl.a.
genom s.k. ”virtuell inkubatorsverksamhet”. Stöd och hjälp från LUBio är värdefullt för
att optimera möjligheterna till kommersiell framgång av erhållna vetenskapliga resultat.

Photon counting dual energy X-Ray detector for tomosynthesis mammography

Diarienummer 2010-00495

Christer Ullberg – XCounter AB

I detta projekt utvecklas en fotonräknande röntgendetektor för användning i mammo-grafisystem med möjlighet att skapa tomosyntesbilder. Syftet är att möjliggöra röntgen-bilder som är lättare för radiologerna att diagnostisera än dagens och därmed tidigare upptäcka en pågående bröstcancer. Tidig upptäckt är den viktigaste faktorn för att minska dödligheten.

En av åtta kvinnor får bröstcancer, vilket gör det till den vanligaste cancerformen för gruppen. För att upptäcka sjukdomen i ett tidigt skede genomförs i dag screening för kvinnor över 40 med hjälp av tvådimensionella röntgenbilder. Tolkningen försvåras dock av över och underliggande vävnad som i värsta fall kan dölja en cancer. Svårigheten att avgöra vad som är vad gör också att normal vävnad kan ses som misstänkt med onödiga uppföljningsundersökningar som följd. Detta skapar både obehag och oro hos patienten samtidigt som det tar resurser från sjukvården.

XCounters detektor och scanningsprincip med tomosyntesfunktion skapar en 3D rekonstruktion av bröstet i vilket man kan bläddra mellan olika plan i vävnaden. Den fotonräknande detektorn ger en stor dynamik i bilden och gör även att de lågenergetiska röntgenfotonerna som bär på mycket information får samma vikt som högenergetiska.

Detektorns utformning med scannande linjer minimerar den spridda strålningen som annars gör bilden diffus. Den har även dubbla energidiskrimineringsnivåer vilket gör det möjligt att med hjälp av ett kontrastmedel få ännu större säkerhet i diagnosen.

För att komma ut på marknaden med denna detektor utvecklar XCounter röntgen-detektorn tillsammans med den mjukvara som krävs för att generera tomosyntesbilder. Ett demonstrationssystem kommer att byggas för att kunna påvisa fördelarna med tekniken. På grund av den stora kostnaden kommer systemet inte att designas för att möta samtliga krav på en medicinteknisk produkt utan endast som prototyp.

Demonstrationssystemet och bilder genererade med systemet kommer att användas för att attrahera någon eller några av dom etablerade medecinteknik bolagen.

Liknande teknik kan även användas inom industriella tillämpningar såsom icke-förstörande provning.

DNA reparation som mål vid behandling av prostatacancer

Diarienummer 2010-00497

Thomas Helleday – Stockholms Universitet

Behov

I Sverige får närmre 10.000 män diagnosen prostatacancer varje år, vilket gör prostatacancer den vanligast diagnostiserade cancer hos hela svenska folket. Nuvarande behandlingar består oftast av kirurgi eller strålningsterapi som kan leda till inkontinens och impotens. Vår föreslagna behandling riktar sig specifikt mot tumörceller utan att påverka friska celler, vilket innebär att bieffekter är i stort sett eliminerade. Dessutom kommer behandlingen rikta sig mot alla cancerceller i kroppen och är därmed effektiv både på lokal och på metastaserad sjukdom. Konsekvenserna blir att män med diagnosen prostatacancer kommer att kunna leva ett normalt liv både under och efter behandling och även ett längre liv.

Idé

Våra prekliniska studier visar att prostata cancer är beroende av homolog rekombination (HR) för överlevnad. I vårt projekt vill vi karakterisera mekanismerna för HR, samt identifiera effektiva inhibitorer av HR och utveckla dem för användning i kliniska prövningar mot prostatacancer.

Bakgrund

Syntetisk letalitet är förhållandet mellan två gener, där förlust av den ena är kompatibelt med överlevnad, medan förlust av båda leder till celledöd. Vi har tidigare påvisat syntetisk letalitet mellan BRCA2, som är involverad i DNA reparation genom HR, och PARP1, som behövs för reparation av enkelsträngsbrott. Vår upptäckt har lett till utvecklingen av PARP-hämmare, som en effektiv behandling mot BRCA-muterade bröst- och ovariecancer. Dessa hämmare testas nu i ett 60-tal kliniska fas I-III studier världen över. Cancerceller har ofta genmutationer som gör att de blir beroende av en annan gen eller cellväg för överlevnad. I våra preliminära studier har vi sett att prostatacancerceller är defekta i reparation av enkelsträngsbrott och behöver HR för att överleva. HR är den viktigaste reparationsvägen för replikationsskador på DNAt och är en komplicerad och hittills dåligt definierad process. Vi vill karakterisera mekanismerna för HR, för att identifiera proteiner som kan fungera som mål för cancerbehandling. Vidare vill vi identifiera inhibitorer mot HR-proteiner och utveckla dem till en behandling som kan testas i kliniska prövningar på prostatacancerpatienter. Fördelen med att

utnyttja syntetiskt letala interaktioner för att ta död på cancerceller är att friska celler ej påverkas och de vanligt förekommande biverkningarna hos de traditionella behandlingarna kan undvikas.

Utförande

Vi har en plattform på SciLifeLab med möjlighet att utföra high-throughput screening, samt ett nära samarbete med Chemical Biology Consortium Sweden (CBCS) på KI, som gör det möjligt för oss att köra storskaliga screeningar av siRNA och substansbibliotek. Genom genomtäckande RNAi screening vill vi ta fram en lista på alla proteiner som är involverade i HR. Med denna lista vill vi sedan ta reda på alla syntetiskt letala interaktioner mellan HR-proteiner och bygga genetiska nätverk, för att karakterisera mekanismerna för HR. I fenotypiska screeningar med de ca 240.000 substanser vi har tillgång till, vill vi identifiera effektiva hämmare mot HR, som kommer utvecklas vidare av våra läkemedelskemister till en behandling som kan testas i kliniken. Vi har en *in vivo* plattform för att kunna göra farmakokinetik- och xenograftstudier, samt starka kliniska kollaborationer som kommer att vara till stor nytta vid ingång till kliniska prövningar.

Cell therapies – Cellterapier

Diarienummer 2010-00501

Katarina LeBlanc – Karolinska Institutet

Syfte

Främja utveckling av cellterapi produkter för behandling av patienter med svåra eller livshotande sjukdomar.

Bakgrund

Cellterapibehandling är ett nytt tvärvetenskapligt forskningsområde med fokus att ersätta eller återställa biologiska funktioner vid svåra sjukdomstillstånd. Framtagandet av cellterapiprodukter har en stark vetenskaplig bas inom cellbiologi, immunologi och transfusionsmedicin och möjliggörs genom ett konstruktivt samspel mellan forskare, tillverkare och kliniker. Implementering av EUs direktiv och förordning för hantering av vävnader och celler och Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) fordrar kvalitetssäkrade tillverkningsprocesser i enlighet med GMP.

Vi har skapat en miljö där dessa kompetenser samverkar och stimulerar utvecklingen av Cellterapier framförallt genom att effektivisera övergången från prekliniskt forskningsarbete till fasI/II kliniska studier.

I cellterapi-konsortiet ingår K. Le Blanc som är banbrytande inom klinisk mesenkymal stamcells forskning (MSC), E. Alici som är ledande forskare för funktionell karakterisering av Natural Killer (NK) celler från cancerpatienter, M. Westergren med unik erfarenhet av fetal transplantation och terapi, H. Nahi som har gedigen klinisk erfarenhet och av att leda kliniska prövningar inom onkologi och hematologi. U. Axedorph-Nygell ansvarar för centrum för aferes och stamcellsprocessning. Vecura är en state-of-the-art GMP anläggning för produktion av cell- och genterapiprodukter. Avaris AB är ett företag som tillverkar Cellprotect som är ett studieläkemedel baserat på autologa NK celler. Avaris planerar att starta en av Läkemedelsverket godkänd klinisk fasI studie i patienter med multiple myelom (MM).

Sammanfattning av projektets aktiviteter

Vårt första steg är att förfina cellterapi med MSC och NK celler för immunhämmande behandling vid GVHD respektive multipelt myelom där vi idag har lovande resultat.

Kliniska studier av mesenkymalbehandling och utvärdering av provmaterialet pågår. Uppsättning och utveckling av dels sk multiplexanalyser för mätningar av ett större antal cytokiner och flödecytometriska analyser för cellulär fenotypning har nyligen

utförts. Vidare har vi studerat hur aktivering av koagulationssystemet i patienten vid infusionen påverkar den inflammatoriska processen.

Avaris har uppfunnit en metod att från en blandad population av perifera lymfocyter expandera NK celler med hög cytotoxicitet. Tillverkningsprocessen är validerad och utförs i enlighet med GMP på Vecura. Processutveckling där de mest kritiska stegen utvärderas pågår. En ny metod att tillvarata startmaterial med optimerade parametrar vid odlingsstart skall inom kort implementeras.

Vi planerar att först utvärdera den terapeutiska potentialen av autologa expanderade NK celler i patienter med MM. Den kliniska fas1 studien i MM patienter för att mäta säkerhet och tolerans av Cellprotect har en studiedesign som möjliggör utvärdering av effektparametrar.

Vi avser att gå vidare och studera NK cellterapi vid andra svåra sjukdomar och insamlandet av perifert blod från patienter med B-CLL och AML pågår kontinuerligt i E. Alici grupp. Ett 20 tal *ex vivo* expansioner av NK-celler med mycket god expansionsgrad har utförts och nu pågår en vidareutveckling av processen för att optimera den cytotoxiska aktiviteten och anpassa för tillverkning för kliniskt bruk.

För att kunna erbjuda cellterapi också *in utero* till barn med svåra medfödda sjukdomar där det är svårt att hitta passande celler har vi isolerat fetala humana MSC från olika organ såsom lever, lunga och benmärg, fostervatten och navelsträng. Karakterisering av jämförande analys av dessa celler pågår. Vårt mål är att etablera en fetal MSC cellbank för *in utero* bruk.

Ny diagnostik och behandling av inflammatoriska tarmsjukdomar

Diarienummer 2010-00504

Hans Glise – ITH Immune Therapy Holdings AB

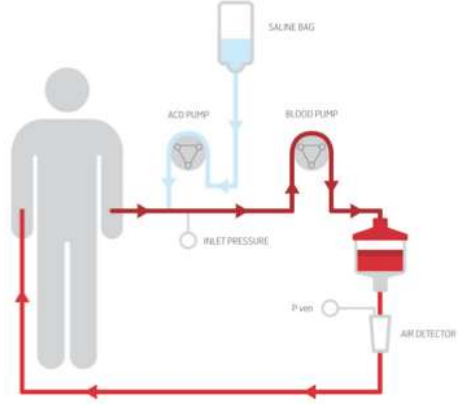
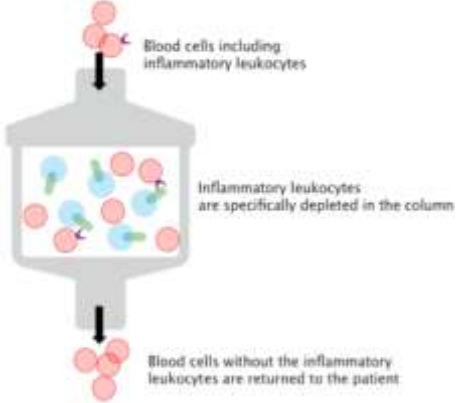
ITH, Immune Therapy Holdings, är ett innovationsdrivet företag som bedriver forskning och utveckling på Karolinska Institutet i Stockholm. Syftet är att utveckla ny diagnostik och behandlingar som återskapar en immunologisk balans hos patienter med immunmedierad inflammatorisk sjukdom (IMID).

IMID är ett samlingsnamn för kronisk inflammatoriska sjukdomar av idag ännu okänd orsak. Över 10 % av befolkningen lider av IMID såsom inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), multipel skleros eller reumatoid artrit. Gemensamt för dessa sjukdomar är att de saknar en kurativ behandling, startar tidigt i livet och är förknippade med försämrad livskvalitet. Befintlig diagnostik och behandling för IMID är idag till största delen baserad på en sjukdomsbild utan hänsyn till individuella sjukdomsvariationer.

Grundläggande forskning har visat att IMID karaktäriseras av en bakomliggande immunologisk obalans. ITH har utvecklat en ny medicinteknisk produkt i syfte att återskapa denna balans. Behandlingen utförs genom en skräddarsydd leukaferes kolonn som specifikt eliminerar de immunceller som underhåller den kroniska inflammationen. ITH har samtidigt tagit fram diagnostiska markörer i syfte att monitorera patientens immunstatus och på så sätt möjliggöra för en individanpassad behandling.

Idag pågår en klinisk studie för att utvärdera den nya leukaferes behandlingen på IBD patienter. Indikationer från studien medför att vi nu vill expandera vår forskning och utveckling till andra immunmedierade inflammatoriska sjukdomar. Detta förutsätter att vi bygger en fördjupad immunologisk kunskap om varje sjukdom för att utveckla en diagnostik som medför en bas för behandling och individuell uppföljning och läkning av varje tillstånd.

Följande figurer visar hur den skräddarsydda leukaferes behandlingen tar bort specifika inflammatoriska leukocyter (de aktiverade vita blodkroppar, vilka orsakar inflammationen) utan att påverka övriga blodceller som förs tillbaka till patienten.



AXP 107-11; Clinical phase Ib/IIa trials in oncology

Diarienummer 2010-00506

Stefan Rehnmark – Axcentua Pharmaceuticals AB

Axcentua Pharmaceuticals har utvecklat en innovativ läkemedelsutvecklingsstrategi kallad ”crystal re-engineering” som är baserad på att kända och i naturen vanligt förekommande substanser kan omformas till nya tidigare inte kända kristallina former, som är farmakologiskt aktiva och patenterbara läkemedelskandidater. Affärsidén är att snabbare, till lägre risk och kostnad utveckla nya innovativa läkemedel. Axcentua’s utvecklingsstrategi möjliggör ett ökat flöde av nya läkemedelskandidater för klinisk prövning. Vi har på mindre än två år utvecklat och patenterat vår första kliniska kandidat, AXP107-11, som för närvarande är i klinisk fas Ib/IIa prövningar för behandling av pankreascancer.

AXP107-11 är en ny kristallin form av genistein (isoflavone) med dramatiskt förbättrade farmaceutiska egenskaper som ges oralt i en kapselformulering. Eftersom genistein och AXP107-11 har identisk farmakofor eller tredimensionell form, kan de farmakologiska och toxikologiska effekterna av genistein som finns dokumenterat i en stor mängd vetenskapliga tidskrifter även förväntas gälla för AXP107-11. Även om mekanismerna för de anti-proliferativa effekterna av genistein på cancerceller fortfarande är en öppen fråga är det tydligt att flera biologiska och patologiska signalvägar som leder till tumörtillväxt, differentiering, angiogenes, metastasering och utveckling av resistens mot kemoterapi är inblandade. Dessutom har genistein i ortotopa pankreascancermodeller, där möss transplanterats med humana pankreascancer celler, även visat sig kunna påverka inte bara tumörcellerna utan även omkringliggande vävnad och celler. Känsligheten för kemoterapi har ökat och en ökad effekt av gemcitabine inducerad apoptos och celldöd har observerats.

Pankreascancer är speciell i jämförelse med andra solida tumörer, då tumörcellerna omges av en solid bindvävs massa, vilket resulterar i att tumören blir mycket svåråtkomlig för läkemedel som gemcitabine och i motsats till många andra solida tumörer så är pankreascancer mycket svårbehandlad. Standardterapi vid pankreascancer är kemoterapi med gemcitabine (Gemzar, Eli Lilly & Co.) vilket har mycket begränsad effekt på sjukdomsförloppet. Medianöverlevnaden för dessa patienter är omkring 6 månader, vilket gör pankreascancer till den 4:e vanligast orsaken till död i cancer trots att incidensen ligger långt ner på listan över insjuknande i cancer (12:e plats i Norden).

Ett antal föreningar och målinriktade behandlingsterapier har tagits fram, men endast små förbättringar har observerats och de riktigt stora genombrotten inom behandling av pankreascancer ligger fortfarande i framtiden. För patienter som drabbas av bröst eller kolorektalcancer har däremot nya terapier och behandlingar tillsammans med förbättrad diagnostik, väsentligt förbättrat behandlingsresultaten under de senaste tio åren och idag är Sverige det land i Europa som har den bästa 5-årsöverlevnaden i bröstcancer med 81 procent, vilket skall ställas mot den dåliga prognosen vid pankreascancer. Det finns alltså ett stort behov av ökade insatser för att hitta nya behandlingar och vända den dåliga prognosen för patienter med pankreascancer.

Baserat på egna och publicerade resultat för genistein; (i) anti-proliferativa egenskaper (ii) synergistiska effekter med gemcitabine (iii) påverkan på tumörmiljön och (iv) kliniska säkerhetsaspekter, gjorde denna naturligt förekommande multi-targeted substans till en idealisk kandidat att ta vidare till kliniken genom ”crystal re-engineering”. AXP107-11 är det första exemplet på en naturlig förekommande småmolekylär substans som genom ”crystal re-engineering” utvecklats till en klinisk läkemedelskandidat. En prospektiv, öppen, sekventiell fas Ib/IIa-studie med AXP 107-11 i kombination med gemcitabin (Gemzar) på patienter med lokalt avancerad eller metastaserande, inoperabel, adenocarcinom i pankreas, startade i oktober 2010 på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge. Syftet med fas Ib studien är att fastställa säkerhetsprofilen och den maximalt tolererbara dosen (MTD) av AXP107-11 ensam och i kombination med gemcitabine standardbehandling, samt att bestämma farmakokinetik vid eskalerande doser av AXP107-11. I fas IIa studien kommer vi att utvärdera effekten av kombinationsbehandlingen på objektiva svar genom att bestämma andelen patienter som uppvisar komplett respons (CR) eller partiell respons (PR), vidare kommer överlevnad, tid till progress, total överlevnad vid sex månader, lindring och klinisk nytta att undersökas. PET och F-18 fluordeoxiglukos positronemissionstomografi (FDG-PET) kommer att användas för att bestämma tumörmassa och potentiellt behandlingsvar. En bred analys av biomarkörer i plasma kommer också att ske för att om möjligt hitta markörer som följer behandlingssvar och sjukdomsprogress.

Terapi och Diagnostik baserat på Organisk Bioelektronik

Diarienummer 2010-00507

Magnus Berggren – Linköpings Universitet

Organisk Bioelektronik

Utnyttja organiska elektroniska material och komponenter för att styra och reglera funktioner och processer i biologiska system, speciellt fokus riktat emot cellsignalering, stamceller och neurala gränssnitt.

OBOE-forskningsmiljö

Utveckla och kommersialisera nya terapimetoder och diagnostik baserat på Organisk Bioelektronik.

Teknologiplattform och medicinska applikationer

1. e-jonpumpar

Teknologi: Miniaturiserade elektroforetiska polymer-komponenter för styrning och leverans av joner och neurotransmittorer.

Syfte: Automatiserad reglering av hjärtfrekvens hos patienter med kärlkramp och hjärtsvikt

2. e-yltor

Teknologi: Elektronisk kontroll av matrisproteiners inbindning i cellodlings-skålar vilket i sin tur reglerar cellers inbindning, tillväxt, spridning mm.

Syfte: Att öka kvalitén i vävnader som odlas *in vitro*, för att senare användas vid transplantation.

3. pe-sonder

Teknologi: Konjugerade system av poly- och oligotiofener med specifika sidokedjor binder till proteinansamlingar kopplade till neurodegenerativa sjukdomar.

Syfte: Att identifiera och utveckla nya system för evaluering av terapeutiska innovationer mot Alzheimers sjukdom, samt nya diagnostiska metoder för cancer.

Participating groups and industry

Forskargrupper

Organisk Elektronik – Magnus Berggren (e-jonpumpar, e-yltor)

Cellulär Mikrobiologi – Agneta Richter Dahlfors (e-jonpumpar, e-yltor)

Bioorganisk Kemi – Peter Nilsson (pe-sonder)

Plastikkirurgi – Gunnar Kratz (e-yltor)

Företag och institut

S:t Jude Medical – Karin Ljungström (*e-jonpumpar*)

Kratz Medical – Jonathan Rakar (*e-yltor*)

Astra Zeneca – Samuel Svensson (*pe-sonder*)

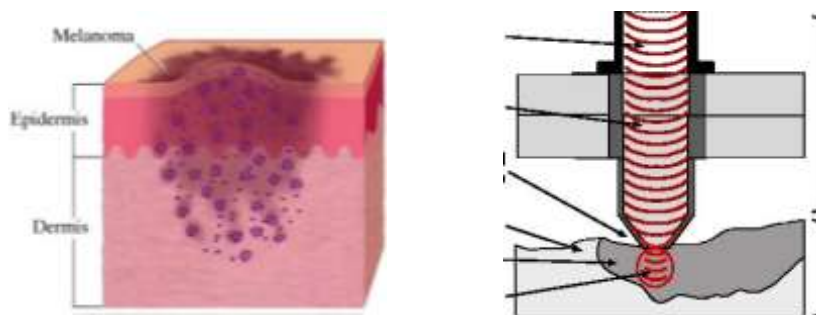
Acreo AB – Göran Gustafsson (*e-jonpumpar, e-yltor*)

OBOE IPR AB – Martin Mileros och Robert Forchheimer (*kommersialisering*)

Skin cancer diagnostic tool based on micromachined interface for high-resolution THz spectroscopy (MTSSC)

Diarienummer 2010-00514

Joachim Oberhammer – Kungliga Tekniska Högskolan



Goal

The goal of the project is to develop a non-invasive novel microwave (=nonionizing radiation) sensor for diagnosis of skin anomalies, in particular for discriminating malign from benign skin tumors.

Method

The measurement method is broadband microwave spectroscopy (sub-GHz to 230 GHz). The approach of the project is experimentally, i.e. proof-of-concept by fabricated prototype devices

Technology

The key technology is a micromachined probe-tip for high-resolution localized measurements and for reducing measurement errors related to the sensor/skin interface

Expected technical/scientific results

□ a working high-resolution skin cancer probe prototype which is able to sufficiently discriminate tumors from healthy skin □ statistical data from clinical measurements for in-depth understanding of the basic effects, measurement problems and cross-sensitivities

Exploitation/commercialization strategy

- the commercial exploitation of the project is guided by the project partner OPTIGA AB, a consulting company for medical technology innovation, whose CEO was co-founder of RADI Medical Systems
- jointly securing of IPR by the project participants
- after clinical evaluation of prototypes: approach of medical technology companies for commercialization of sensor interface and/or founding of start-up company by the project participants

Key data

Duration: 2011-03-02 to 2014-03-01; funding: SEK 5 million

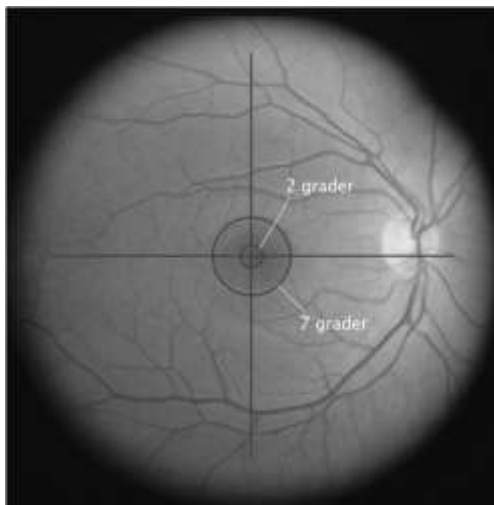
Utveckling av en ny ögonbottenkamera med adaptiv optik; nya möjligheter inom näthinne-diagnostik

Diarienummer 2010-00518

Bertil Lindblom – Göteborgs Universitet

Introduktion

Upplösningen i näthinnebilder tagna med dagens kliniska instrument begränsas av avbildningsfel, aberrationer, i ögats optik. Forskargrupper världen över utvecklar nya instrument som utnyttjar tekniken med adaptiv optik för att kompensera dessa aberrationer och dramatiskt förbättra upplösningen och kontrasten i näthinnebilder. Därigenom erhålls möjligheten att fotografera strukturer ner till ett par mikrometer, som t.ex. näthinns synceller och minsta blodkärl. Användbarheten begränsas dock genom att den höga upplösningen endast erhålls över små områden på ca 1.5-2 grader. Många bilder måste sammanfogas för att täcka större områden. Detta är en tidskrävande procedur som inte är kliniskt användbar.



Vid Enheten för oftalmologi, Göteborgs universitet, har vi utvecklat ett världsunikt instrument för ögonbottenfotografering med en diffraktionsbegränsad upplösning på 2 μm över ett område på ca 7 grader. Utvecklingen har skett genom tekniköverföring från multikonjugerad adaptiv optik för rymdteleskop. Bildfältet har ökats 10-20 gånger

jämfört med tidigare instrument med adaptiv optik, vilket gör det möjligt att med en exponering fotografera t.ex. ”gula fläcken” och närliggande områden. Denna del av näthinnan svarar för det centrala seendet och kan drabbas av flera ögonsjukdomar, bl.a. åldersrelaterad makuladegeneration och diabetesretinopati.

Vision/strategi

Vårt mål är ett kommersiellt instrument som möjliggör väsentligt förbättrad diagnostik vid ögonbottensjukdomar.

En första laboratorieprototyp har byggts och använts för att validera konceptet. En andra prototyp med reducerade dimensioner och förbättrade prestanda byggs nu och färdigställs och testas under hösten 2011.

Nästa steg är en validering och dokumentering av det kliniska värdet av den förbättrade diagnostiken. För detta kommer under 2012 ett eller flera mer robusta Proof of Concept instrument baserade på den förbättrade prototypen att konstrueras och tillverkas.

Kliniska prov planeras ske på flera kliniker.

Resultaten ger dels underlag för specifikationen för den kommersiella produkten, dels en grund för finansiering av utveckling och kommersialisering.

Icke-invasivt diagnosverktyg vid hjärnskada

Diarienummer 2010-00520

Johnson Ho – Kungliga Tekniska Högskolan

Introduktion

Non-Invasive Brain Injury Evaluation, NIBIE, är en ny metod för medicinsk diagnostik av trycket i hjärnan med ny bildbehandlingsteknik. Metoden möjliggör förbättrad diagnostik och behandling för patienter med olika hjärnskador. En stor fördel med metoden är att den är en icke-invasiv metod vilket innebär att antalet kirurgiska ingrepp reduceras kraftigt. Vår metod utnyttjar direkt bilder från datortomografi eller magnetkamera. Baserad på bildinformationen kan metoden mäta trycket i hjärnan, dessutom mäts även hjärnvävnadens töjning som kan bli ett nytt hjärnskadekriterium med stöd från nya vetenskapliga rön.

Marknadsstrategi

Grundtanken är att under projektet ha mycket kontakter med användarna dvs. läkarna för att säkerställa marknadsanpassning. Även potentiella kunder och partners ska bearbetas under projektet för att produkten ska anpassas till andra industriella aktörers krav och partnerskap kunna etableras. Principiellt är att produkten ska säljas som en mjukvarulicens till vårdgivare globalt. Vår fokus ska ligga på mjukvaran och vidareutveckling av denna. För att nå ut globalt och bearbeta de många kunderna och få en snabb marknadsintroduktion och även snabb penetration bedöms en partner vara nödvändig. Denna partner ska stå för framförallt försäljning, distribution och stöd för regulatoriska delar. Vi avser skapa ett utvecklingsbolag baserat i Sverige som står för produktutveckling, support och teknik.

Generellt finns en stark historia inom just medicinsk bildåtergivning i Sverige. Det finns företag i Sverige som skulle kunna vara partners men sannolikt är att detta istället är globala företag, vilka är större och har mer etablerade försäljningsnät globalt. Det finns dock flera exempel på framgångrika svenska företag som genom en sådan strategi med partnerskap med globala spelare lyckats skapa lönsamma och växande teknikföretag baserade i Sverige (t.ex. Raysearch). Då detta projekt även är inriktat på en första applikation – intrakraniell tryckmätning, finns även goda framtida möjligheter att skapa ytterligare partnerskap och intäkter genom licensiering och utveckling inom andra applikationer baserade på vår kärnkompetens inom huvud- och nackmodellering.

Development and clinical microdose study of an albumin-binding PET imaging agent for blood flow measurement

Diarienummer 2010-00521

Joachim Feldwisch – Affibody AB

Project Goal and Deliverables

Long-term goal: develop Affibody ABs albumin-binding technology to extend the half-life & improve the pharmacodynamic efficacy of biopharmaceuticals.

Short-term goal: develop an imaging agent for monitoring blood pool and vascular permeability using a radiolabeled albumin-binding domain (ABD) binding serum albumin with high affinity. After injection, ABD will bind and remain bound to the circulating albumin, enabling imaging of the blood pool and vascular permeability with the high sensitivity and quantitative accuracy provided by PET/CT.

The **deliverables** of this project are animal and human pharmacokinetics data for a radiolabeled, albumin-binding blood pool imaging agent for PET. The project will include labeling, preclinical validations, process development for manufacture of ABD, GMP production, toxicology testing and a clinical microdosing study.

Status

ABY-028 (ABD 097-Mal-DOTA) was produced by peptide synthesis and recombinantly in *E. coli*. Both proteins are functionally active, i.e. they bind to albumin. The binding specificity for albumin from different species was analyzed by Surface Plasmon Resonance using a Biacore instrument. Similar binding specificity, i.e. binding to HSA (human), CSA (Cynomolgus), RSA (rat) and MSA (mouse) but low or no binding to PSA (porcine) or RbSA (rabbit) were obtained for ABY-028 as for related ABD variants.

Since extreme reaction conditions have to be used for ^{68}Ga labeling of DOTA-modified proteins such as ABY-028, the influence of heat and low pH (90° C at pH ~4.0) on HSA binding of ABY-028 was analyzed by Biacore experiments. Similar sensorgrams were obtained for recombinant and synthetic ABY-028. Thus the production method has no influence on HSA binding. Circular dichroism (CD) analysis revealed a melting

temperature (T_m) of 59-62 ° C at pH 7.2 and 4.0 and a reversible CD spectrum after heat treatment (90° C) indicating the good heat stability of ABY-028.

For gallium-68 labeling, ⁶⁸Ga was eluted from a ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator and an ion exchange chromatography method was adapted to reduce the low amounts of possibly contaminating germanium-68. The labeling of ABY-028 with ⁶⁸Ga was optimized with respect to temperature, reaction time, pH and amount of peptide. Further optimization of the purification by solid phase extraction is currently ongoing.

In vivo PET biodistribution studies using [⁶⁸Ga]ABY-028 have been performed in normal rats and high quality PET images of the blood pool were obtained.

Basic distribution patterns for ABY-028 were very similar to that of albumin labeled with other radioisotopes such as ⁶⁸Ga-DOTA, ⁶⁴Cu-DOTA and ¹¹C. In brief, high radioactivity concentrations were observed in major blood vessels throughout the scan. Organs with large blood volumes (liver, spleen and kidney) were also clearly delineated, as was the cardiac blood pool radioactivity. Radioactivity in the urinary bladder increased during the observation period. The compounds in the urine have not yet been identified. However, our observation of renal elimination is also consistent with previous observations with labeled albumin-based tracers and with that of metabolism of albumin itself.

The next step is to initiate GMP peptide synthesis of ABY-028. Once the product is available, toxicology studies will be performed at a CRO. Documentation for the clinical trial application (CTA) and the clinical study protocol will be prepared.

Affibody AB has good knowledge and adapted routines for preparing these documents from earlier CTA's for two molecular imaging drug candidates. In total, five approvals for clinical trials were obtained in three different countries.

Att göra verklighet av behandlande vaccination av kronisk virushepatit

Diarienummer 2010-00528

Matti Sällberg – Karolinska Institutet

Projektet som leds från Karolinska Institutet (KI) syftar till att ta fram ett nytt behandlande DNA vaccin mot kronisk hepatit C virus (HCV) infektion.

Grundtanken är att man genom en aktivering, eller återskapande, av kroppens immunsvär mot infektionen skall få patienten att läka ut infektionen. Projektet är ett samarbete mellan KI, ChronTech Pharma AB (CTP), Göteborgs Universitet (GU) och Vecura. De olika parterna har distinkta uppgifter, KI utvecklar och testar vaccin i nya djurmodeller, CTP sammanställer preklinisk dokumentation, genomför planering och förberedande av klinisk studie samt handhar intellectual property via amerikanskt patentombud, GU utvecklar ett nytt adjuvat för DNA vaccin, och Vecura producerar DNA vaccin enligt GMP. Mao alla har kompletterande uppgifter vilket maximalt utnyttjar varderas kompetens. Ett flertal av partners (KI, CTP och Vecura) har tidigare samarbetat inom ett första generationens behandlande DNA vaccin mot HCV vilket genomgått fas I/IIa klinisk studie på människa. In denna studie erhöles proof-of-principle, dvs att man via DNA vaccin givet med in vivo elektroporering kan återskapa ett antiviralt immunsvär. Dock var effekten övergående varvid vaccinetts effektivitet måste förbättras. Således har gruppen en mycket god förutsättning att ta nästa vaccin till humantestning och kommersialisering. Det nya patentsökta vaccinet består av två till tre plasmider vilka ger ett kraftigt förbättrat immunsvär mot HCV jämfört med första generationens vaccin i transgena musmodeller. En helt ny musmodell där med replikation av HCV RNA har tagits fram och kommer att vara av avgörande betydelse för att bestämma sammansättning av slutligt vaccin.

Sammantaget har projektet nu under det första året väl följt lagd plan varvid alla förutsättningar är på plats för att ett vaccin kommer att vara färdigt för klinisk studie vid projektslut.

Andnöd inspiratorisk diagnostik och prevention - Novel methods to Screen, Detect and Protect against life threatening Respiratory Dysfunction

Diarienummer 2010-00534

Eric Herlenius – Karolinska Institutet

The overall goal of this project is to establish a novel diagnostic application to monitor patients at risk of developing life threatening breathing disorders such as severe apnea, including sleep apnea and viral pneumonitis.

This is achieved by exploiting the use of the prostaglandin-E2 (PGE2) pathway in the screening, diagnosis and treatment of respiratory dysfunction.

Thus, we have established new methods and is validating an assay to detect a stable non-degraded metabolite of PGE2, directly related to degradation of previously active PGE2 that is secreted into urine. Urine is readily available and can routinely be sampled.

The most used clinical marker for infection related inflammation today is the analysis of the acute phase protein CRP in blood. However CRP is raised in much lesser extent in viral infections. The conceptual change introduced by our recent data is that endogenous prostaglandins are central pathogenic factors in cardio-respiratory disorders and the hypoxic response. This opens up an opportunity for new diagnostic and therapeutic ventures that should significantly improve the diagnostics and treatment of newborn, pediatric and adult patients.

This analysis is performed using a quantitative highly specific and sensitive method including liquid chromatography followed by tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The level of PGE2-metabolite in individual patients correlates to the severity of the disease and current data indicates that the level in urine can be used as an early and sensitive biomarker for;

- a Apneas and dysregulated breathing in preterm babies and infants with congenital respiratory disturbances such as Rett and Prader Willi Syndrome
- b Breathing dysfunction and sleep apneas in children with viral respiratory tract infections as well as patients without known cause for their apneas.
- c Obstructive sleep apnea in infants and adults.

- d Pneumonitis with life-threatening lung and breathing dysfunction due to respiratory syncytial virus (RSV) – as well as in patients with severe lung and breathing dysfunction due to the new influenza H1N1/A virus.

This project supported is by VINNOVA, ALF and the Swedish Research council.

VINNOVAs publikationer

Oktober 2011

För mer info eller för tidigare utgivna publikationer se www.vinnova.se

VINNOVA Analys

VA 2011:

- 01 Smart ledning - Drivkrafter och förutsättningar för utveckling av avancerade elnät
- 02 Framtid med växtverk - Kan hållbara städer möta klimatutmaningarna?
- 03 Life science companies in Sweden including a comparison with Denmark
- 04 Sveriges deltagande i sjunde ramprogrammet för forskning och teknisk utveckling (FP7) - Lägesrapport 2007-2010, fokus SMF. *Finns endast som PDF. För kortversion se VA 2011:05*
- 05 Sammanfattning Sveriges deltagande i FP7 - Lägesrapport 2007-2010 - Fokus SMF. *Kortversion av VA 2011:04*
- 06 Effekttanalys av forskningsprogram inom material från förnyelsebara råvaror
- 07 Effekttanalys av starka forsknings- & innovationssystem. *Finns endast som PDF. För kortversion se VA 2011:08*
- 08 Sammanfattning - Effekttanalys av starka forsknings- & innovationssystem. *Kortversion av VA 2011:07*

VINNOVA Information

VI 2011:

- 01 Framtidens personresor - Projektkatalog
- 02 Miljöinnovationer - Projektkatalog
- 03 Innovation & Gender
- 04 Årsredovisning 2010
- 05 VINN Excellence Center - Investing in competitive research & innovation milieus
- 06 VINNOVA Sweden's Innovation Agency
- 07 Challenge-driven Innovation - VINNOVA's new strategy for strengthening Swedish innovation capacity. *För svensk version se VI 2011:08*
- 08 Utmaningsdriven innovation - VINNOVAs strategi för att stärka svensk innovationsförmåga och skapa nya hållbara lösningar för näringsliv och offentlig verksamhet. *För engelsk version se VI 2011:07*
- 09 Utmaningar för svensk innovationspolitik - Sex områden i behov av insatser
- 10 Projektkatalog - Innovationer för framtidens hälsa.

VINNOVA Policy

VP 2011:

- 01 Tjänstebaserad innovation - Utformning av insatser som möter behov hos företag och organisationer. *Finns endast som PDF*
- 02 Regeringsuppdrag Kina - "Föreslå områden för förstärkt långsiktigt forsknings-, innovations- och utbildningssamarbete med Kina" U2010/7180/F

VINNOVA Rapport

VR 2011:

- 01 Hundra år av erfarenhet - Lärdomar från VINNVÄXT 2001 - 2011
- 02 Gender across the Board - Gender perspective on innovation and equality. *För svensk version se VR 2009:20*
- 03 Visioner och verklighet - Några reflexioner kring eHälsostategin för vård och omsorg. *Finns endast som PDF*
- 04 Hälsa genom e - eHälsorapporten 2010. *Finns endast som PDF*
- 05 Halvtidsutvärdering av branschforskningsprogrammet för skogs- & träindustrin - Mid-term evaluation of the Swedish National research programme for the forest-based sector
- 06 Leadership Mandate Programme - The art of becoming a better centre director. *För svensk version se VR 2010:18*
- 07 The policy practitioners dilemma - The national policy and the transnational networks
- 08 Genusvägar till innovation - Erfarenheter från VINNVÄXT. *Finns endast som PDF*
- 09 Att utveckla Öppna Innovationsarenor - Erfarenheter från VINNVÄXT.
- 10 White Spaces Innovation in Sweden - Innovation policy for exploring the adjacent possible
- 11 Etapputvärdering av centrumbildningen Virtual Prototyping and Assessment by Simulation - ViP. *Finns endast som PDF*

Produktion & layout: VINNOVAs Kommunikationsavdelning
Tryck: Arkitektkopia, Stockholm, www.arkitektkopia.se
Oktober 2011



VINNOVA utvecklar Sveriges innovationskraft
för hållbar tillväxt

VERKET FÖR INNOVATIONSSYSTEM – SWEDISH GOVERNMENTAL AGENCY FOR INNOVATION SYSTEMS

VINNOVA, SE-101 58 Stockholm, Sweden Besök/Office: Mäster Samuelsgatan 56

Tel: +46 (0)8 473 3000 Fax: +46 (0)8 473 3005

VINNOVA@VINNOVA.se www.VINNOVA.se