



# Forskningsområden

Karolinska Universitetssjukhuset

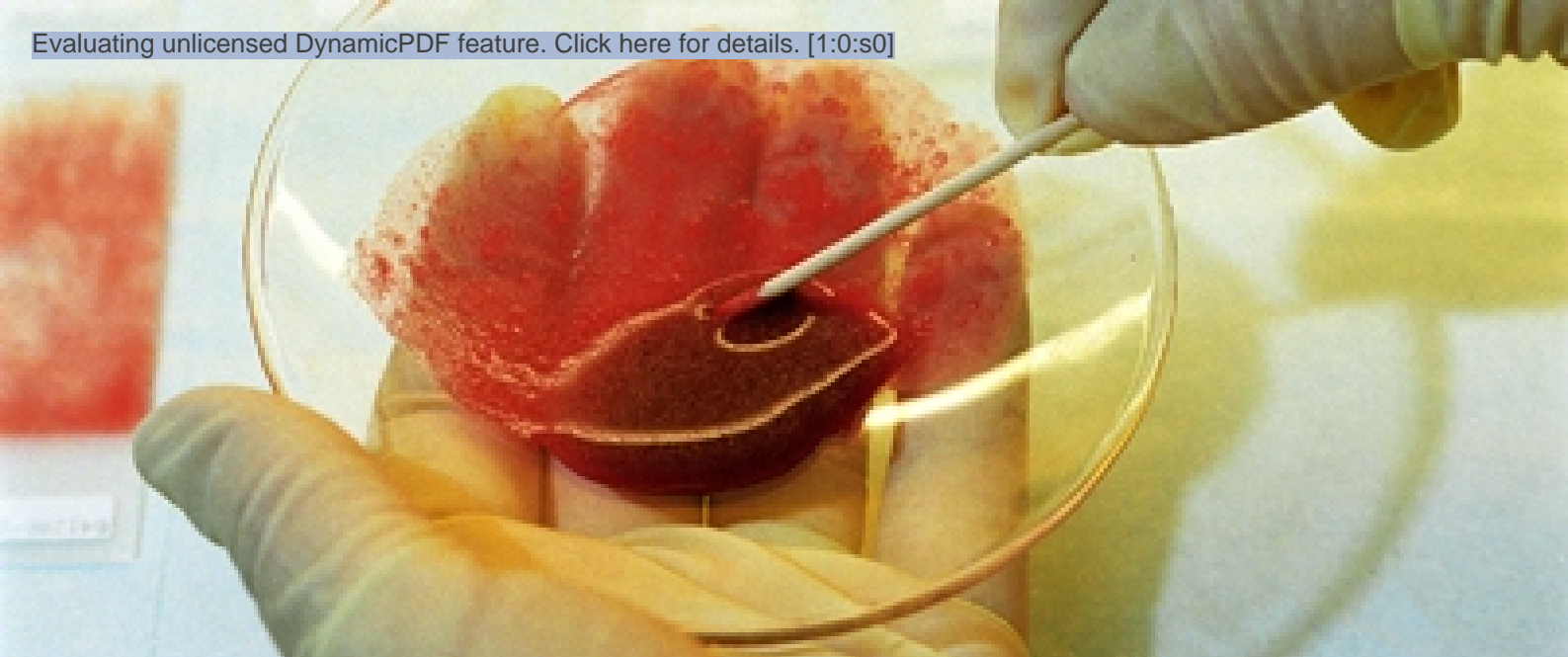
FoUU

DynamicPDF



**Karolinska  
Institutet**

**KAROLINSKA**  
Universitetssjukhuset



# Infektionssjukdomar

Karolinska Universitetssjukhuset

FoUU

*DynamicPDF*



**Karolinska  
Institutet**

**KAROLINSKA**  
Universitetssjukhuset

# Försvarsmekanismer mot kroniska virusinfektioner, hiv och gulsot, samt allvarliga bakterieinfektioner och tbc

## Organisation

Infektionskliniken  
Klinisk mikrobiologi  
Hematologiskt centrum  
Centrum för infektionsmedicin (CIM)  
Centrum för Allogen Stamcellstransplantation (CAST)  
Lung Allergi kliniken  
Endokrinkliniken  
Institutionen för medicin

## Forskningsledare

Adnane Achour, Maria Teresa Bejarano, Kristina Broliden, Henrik Garoff, Rickard Glas, Alf Grandien, Lennart Hammarström, Pi Hammarström, Holland Cheng, Anna Norrby-Teglund, Johan Sandberg, Anna-Lena Spetz, Hans-Gustaf Ljunggren.

## Anslagsgivare

Stiftelsen för Strategisk Forskning (SSF), Vetenskapsrådet, Cancerfonden, Barncancer-fonden, SIDA, EU, National Institutes of Health (NIH), med flera.

## Forskningsprofil

Immunförsvarets viktigaste funktion är att skydda oss mot infektioner. En del av aktuell forskning syftar till att i detalj förstå hur detta på molekylär nivå sker. Denna forskning ligger till grund för ny diagnostik, nya behandlingsmetoder samt nya förebyggande metoder, i det senare fallet inte minst strategier för vaccinering.

Studier av patienter med specifika defekter i immunförsvaret leds av Lennart Hammarström vid Centrum för Immundefekter som tillsammans med Sahlgrenska Universitetssjukhuset är nationella kompetenscentra. Immundefekter kan antingen vara nedärvda eller förvärvade, till exempel vid transplantation. Det är av stor vikt att genom forskning kunna lära sig att diagnostisera dessa tillstånd, och vidare att behandla de senare. Forskning kring immunstärkande behandling, antingen genom specifika cytokiner (immunförsvarets hormoner) eller genom direkt genterapi (leds av Henrik Garoff) eller cellterapi har en stark ställning inom konstellationen.

På CIM så införs nu helt nya behandlingsstrategier med aktiverade och expanderade NK-celler (så kallade naturliga mördarceller, en viss typ av vita blodkroppar som kan döda cancerceller och virusinfekterade celler) i behandling av svåra cancersjukdomar. Detta pionjärbete leds av Hans-Gustaf Ljunggren. Vissa virussjukdomar kan också bli aktuella för denna typ av behandling.

På CIM bedrivs också intensiv forskning som syftar till generering av nya typer av vaccin mot hiv (leds av Anna-Lena Spetz), hepatit B och C (leds av Adnane Achour och Johan Sandberg). Forskningsgrupperna har gjort nya upptäckter kring mekanismer som kan förstärka effekten av dnavaccin (leds av Hans-Gustaf Ljunggren). En helt ny princip som bygger på horisontell genöverföring utan att använda virala vektorer har utvecklats på CIM för att åstadkomma ett terapeutiskt vaccin mot hiv. Målsättningen är att stärka immunförsvaret så att immunologisk kontroll över hivinfektionen uppnås.

En annan infallsvinkel är studier av sexuellt överförd hivinfektion. Vilka mekanismer är av betydelse för att blockera hivsmittspridning genom genitalslemhinnan (leds av Kristina Broliden).

Tubekulosepidemin fortgår i spåren av den alltmer utbredda hivsmittan. Dålig läkemedelsbehandlingskontroll leder till uppkomst av multidrogeresistent tbc. I ljuset av detta har CIM flera forskningsgrupper som försöker utveckla nya potentiella behandlingsmetoder mot tuberkulos (leds av Susanna Grundström).

Infektioner är idag ett större hälsoproblem än enbart de klassiska infektionssjukdomarna.

Infektionssjukdomar orsakar fler dödsfall än något annat sjukdomstillstånd ur ett globalt perspektiv (cirka 30 procent av alla dödsfall). Flera stora folksjukdomar, till exempel autoimmuna sjukdomar (sjukdomar där kroppens immunförsvaret riktar sig mot kroppsegna vävnader) som diabetes, arterioskleros med flera kan ha

infektiös grund. Om så är fallet, och hur infektioner då orsakar sjukdom är en annan central forskningsprofil.

Extensiv behandling med antibiotika och läkemedel mot virus leder till nya varianter av mikroorganismer vilka inte sällan är motståndskraftiga mot aktuella behandlingsstrategier (leds av Anna Norrby-Teglund). Studier av dessa, inklusive studier av förebyggande åtgärder, är en annan viktig forskningsprofil (leds av Pi Hammarström och Holland Cheng). Högkvalitativ forskning inom dessa områden bedrivs idag inom Karolinska Universitetssjukhuset. Nyligen har Stiftelsen för Strategisk forskning markerat detta genom att utse CIM vid Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge till ett av sex strategiska forskningscentran inom området Livsvetenskaper – det enda uppbyggt inom ramen för ett universitetssjukhus.

## Basresurser

Väl utrustade laboratorier inom Novum, kliniska laboratorier (klinisk immunologi och virologi) samt vid CIM. Ett stort antal kliniker från Infektionskliniken, Klinisk mikrobiologi och andra kliniker med infektions-, inflammations- och/eller cancerrelaterad forskning (leds av Maria Teresa Bejarano) har delar av sin experimentella verksamhet vid CIM.

## Samarbete

Forskningsgrupperna inom infektion/inflammation har ett mycket stort antal nationella och internationella samarbeten. Nationellt utgör infektionskliniken basen för mycket av den kliniska forskningen (> 20 procent av landets samlade resurser) och laboratorieforskning kring kliniskt material. Internationella samarbeten bedrivs dels med ledande universitet och universitetssjukhus i världen, dels med forskningscentra i utvecklingsländer, till exempel i Etiopien, Bangladesh och Ryssland.

## Läs mer ur viktiga publikationer:

1. Limmer A, Ohl J, Kurts C, Ljunggren H G, Momburg F, Arnold B, Knolle P A. Presentation of exogenous antigen by liver endothelial cells to CD8+ T cells results in antigen-specific T cell tolerance. *Nature Medicine*, 6:1348-1354, 2000.
2. Garbi N G, Tan P, Diehl A D, Chambers B J, Ljunggren H G, Momburg F, Hämmerling, G J. Impaired immune responses and altered peptide repertoire in Tapasin-deficient mice. *Nature Immunol.* 1: 234-238, 2000.
3. Shi F D, Wang H B, Li H L, Hong S, Taniguchi M, Link H, Van Kaer L, Ljunggren H G. Natural killer cells determine the outcome of B cell mediated autoimmunity. *Nature Immunol.* 1: 245-251, 2000.

DynamicPDF

# Global infektionsmedicin

## Organisation

Infektionskliniken  
Institutionen för medicin

## Forskningsledare

Mats Kalin, Anders Björkman, Anna Färnert, Birgit Sköldenberg, Kristina Broliden.

## Anslagsgivare

Vetenskapsrådet, SIDA/SAREC, National Institutes of Health (NIH), Hjärt-Lungfonden, Världshälsoorganisationen (WHO), Cancerfonden, Barncancerfonden.

## Forskningsprofil

Malaria, hiv, tbc, hepatit (gulsot) och lunginflammation representerar alla infektionssjukdomar med global utbredning och avgörande betydelse för global hälsa. Resistensutveckling mot etablerade läkemedel utgör ett hot vid behandling av alla dessa sjukdomar. Hivinfekterade som samtidigt har hepatit eller tbc innebär speciellt stora behandlingsproblem.

Två till tre miljoner människor dör årligen av malaria. Den globala strategin för kontroll är förbättrad diagnostik och behandling. Framför allt läkemedelsresistens bidrar dock till att sjukdomen ökar. Vi medverkar i ett internationellt nätverk för att studera hur människa och malariaparasiter interagerar, hur förloppet påverkas av andra infektioner och hur läkemedel ska användas för profylax och behandling, och för att förebygga resistensutveckling. Stora framsteg har skett avseende läkemedelsbehandling av hiv och hepatit (framför allt hepatit C). Nya läkemedel och kombinationer introduceras kontinuerligt, men behandlingarna är komplicerade och strategier för att minska risker för biverkningar och resistensutveckling behöver kontinuerligt utvärderas. Hiv- och hepatitmottagningarna är engagerade i ett flertal samarbetsprojekt kring dessa frågor tillsammans med andra institutioner i Sverige och utomlands. Vi studerar även immunsvaret mot hiv i genitalslemhinnan där den sexuella överföringen av smittan sker. Det naturliga immunsvaret i genitalslemhinnan kan förstärkas genom vaccination eller utveckling av mikrobicider (en gel som kan appliceras lokalt och som innehåller virusdödande ämnen). För att utveckla vaccin och mikrobicider kartlägger vi de molekyler med antiviral effekt som kan behöva förstärkas eller kompletteras.

Framgångsrik behandling av tuberkulos kräver medverkan av immunförsvaret. Den lilla molekylen kväveoxid (NO) har visats vara en viktig del i detta. Enheten medverkar i projekt i Etiopien för att vidareutveckla möjligheter till förbättrad behandling med utnyttjande av denna kunskap. Människor som kommer till Sverige från regioner med mycket tuberkulos insjuknar ofta här och kan vara smittsamma under lång tid. Det medför risker för spridning av tuberkulos, och vi undersöker metoder för att identifiera och begränsa den.

Pneumokockbakterier dominerar som orsak till lunginflammation i hela världen. Aktuella frågor i vår forskning är antibiotikaresistens, oklarheter angående pneumokockbakteriernas förmåga att sprida sig och ge upphov till sjukdom och död, samt betydelsen av infektion med andra bakterier och virus. Vaccination kan minska antalet fall av allvarlig sjukdom, men nuvarande vacciner har betydande begränsningar. Herpes simplex-virus kan orsaka mycket allvarlig encephalit (hjärninflammation) på grund av angrepp på centrala områden för minne, personlighet och kommunikation. Mångåriga studier vid vår enhet har givit oss viktiga kunskaper om behandling, diagnostik och sjukdomsutveckling. Nu studerar vi förlopp och interaktion mellan virus och människa på lång sikt. För detta ändamål har en central svensk enhet för herpesencefalit etablerat genom stöd från National Institutes of Health (NIH) i USA.

## Basresurser

Egna laboratorium för hiv-, malaria- och herpesvirusforskning på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna; Infektionskliniken med slutenvård och öppen vård.

## Samarbete

Med Världshälsoorganisationen (WHO), flera internationella hiv- och malarialaboratorier, ett flertal andra

svenska infektionskliniker, National Institutes of Health (NIH), Smittskyddsinstitutet, Karolinska Universitetssjukhusets mikrobiologiska laboratorier i Solna och många andra kliniker inom Karolinska Universitetssjukhuset.

### Läs mer ur viktiga publikationer:

1. Kreamer PJ och Krishna S. Antimalarial combinations. Lancet. 2004; 364: 285-94.
2. AIDS 2004, light at the end of the tunnel?  
The Lancet Infect 2004, 4:385 and other articles in the same issue of that journal.
3. Ezzati M, Lopez A.D, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL and Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet. 2002; 360:1347.1360.



# Livshotande kroniska virusinfektioner samt bakteriella infektioner med fokus på hiv, gulsot och blodförgiftning

## Organisation

Infektionskliniken  
Gastrocentrum  
Klinisk mikrobiologi  
Institutionen för medicin  
Institutionen för laboratoriemedicin

## Forskningsledare

Jan Andersson, Jan-Ingmar Flock, Eric Sandström, Anders Sönnnerborg, Anders Vahlne, Anna Lena Spetz och Ola Weiland.

## Anslagsgivare

Vetenskapsrådet, National institutes of Health (NIH), Cancerfonden, Stiftelsen för Strategisk forskning, SIDA/Sarec, European commission, Hjärt-Lungfonden, bioteknik- och läkemedelsindustrin, Läkare mot AIDS, Astma och Allergifonden, Teknikrostiftelsen och Wallenbergstiftelserna.

## Forskningsprofil

Allvarliga kroniska virala (hiv och gulsot) och bakteriella infektioner (antibiotikaresistenta stafylokokker) är av stor betydelse både samhällsekonomiskt och för den enskilde individen.

Kliniskt och experimentellt studeras de av dessa infektioner för vilka botande behandling eller skyddande vaccin saknas eller kan förbättras. Fokus ligger på en direkt translationell (överföringsbar) forskning med unika täta samarbeten mellan basalforskare, kliniker och patientgrupper. Som exempel kan nämnas att nya behandlingar för hepatit C-virus (ribavirin i kombination med pegylerat interferon) och humant immunbrist virus (nya inhibitorer och dna-vaccin) har tagits fram inom dessa forskargrupper. Vaccin mot den gula sjukhusbakterien (stafylokokken) är under utvärdering.

- Hiv -

Inom hivforskningen pågår en omfattande basal och klinisk forskning på ca 2000 smittade individer. Vår behandlingsforskning ligger i internationell frontlinje. Forskargrupperna har visat att hivinfektionen leder till gradvis förstörelse av kroppens hjälpar-lymfocyter (en viss typ av vita blodkroppar). De virusinfekterade cellerna kan inte elimineras och immunbrist uppstår. Viktiga brister i det cellbundna immunförsvaret är identifierade av våra forskargrupper som nu undersöker nya vägar att återskapa normalt fungerande immunsvaret för att immunologiskt kunna bringa infektionen under långtidskontroll. Ett nytt terapeutiskt hivvaccin är på väg in i klinisk prövning.

Grupperna har tagit fram en helt ny antiviral substans som blockerar förökning av hiv-1 enligt en helt ny princip. Denna substans ska prövas i kliniska studier. Gruppen var även först med att organisera en fas 2/3 studie med ett terapeutiskt hivvaccin och arbetar nu med en ny typ av vaccination (så kallad dna-vaccination) på hiv-1 för preventivt och terapeutiskt bruk.

- Hepatit -

Forskargrupperna introducerade 1995 ribavirin som del i kombinationsbehandling för kronisk hepatit C och kunde 1998 ge en förklaring till hur ribavirin fungerar vid behandling. Idag har doseringen av pegylerat IFN och ribavirin och behandlingstiden beroende på virusvariant individualiserats så att 80-90 procent av "snälla" virusvarianter och 50 procent av "svåra" virusvarianter kan botas kostnadseffektivt. Grupperna har tagit fram ett nytt HCV-vaccin och modeller för att öka förståelsen för infektionsprocessen och för att utveckla ännu bättre behandlingar.

- Stafylokokker -

Inom denna verksamhet pågår forskning som leder till nya metoder för att bekämpa och förebygga stafylokokkinfektioner. Ett antal lovande komponenter till ett vaccin har tagits fram. På molekylär nivå studerar vi även hur stafylokokker interagerar med världens infekterade vävnad.

## Basresurser

Laboratorier utrustade för molekylär mikrobiologi, immunologi, cellbiologi och säkerhets-lab på P3-nivå.

Unika resurser är tillgång till stora patientmaterial inom hela Stockholms-regionen och närhet mellan basalvetenskapliga laboratorier och klinisk verksamhet in-kluderande stora patientgrupper.

## **Samarbete**

Omfattande samarbeten inom Karolinska Institutet, Karolinska Universitetssjukhuset och övriga Sverige. Dessutom omfattande internationella samarbeten med till exempel Harvard Medical School, Scripps Research Institute, National Institutes of Health (NIH), Rockefeller University, Max Plank Institutet, University of Heidelberg, Rega Institutet, University of Sienna, University of Rome, INSERM, British Medical Research Council, Dar es Salam.

## **Läs mer ur viktiga publikationer:**

1. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet*. 1998 Jan 10;351(9096):83-7.
2. Chavakis T, Hussain M, Kanse SM, Peters G, Bretzel RG, Flock JI, Herrmann M, Preissner KT. Staphylococcus aureus extracellular adherence protein serves as anti-inflammatory factor by inhibiting the recruitment of host leukocytes. *Nat Med*. 2002 Jul;8(7):687-93. Epub 2002 Jun 24.
3. Napolitano LA, Grant RM, Deeks SG, Schmidt D, De Rosa SC, Herzenberg LA, Herndier BG, Andersson J, McCune JM. Increased production of IL-7 accompanies hiv-1-mediated T-cell depletion: implications for T-cell homeostasis. *Nat Med*. 2001 Jan;7(1):73-9.

DynamicPDF

# Tumörer och uppkomsten av immunbrist

## Organisation

Institutionen för laboratoriediagnostik  
Infektionskliniken

## Forskningsledare

Qiang Pan Hammarström.

## Anslagsgivare

Vetenskapsrådet, Stockholms läns landsting (FoUU), Karolinska Institutet.

## Forskningsprofil

Forskargruppen studerar de processer som styr reparationen av brott i dubbelsträngat dna och hur dessa relaterar till uppkomst av tumörer och utveckling av immunbrist.

## Basresurser

Välutrustat experimentellt laboratorium i Karolinska Institutets lokaler på Alfred Nobels Allé 8, plan 7, Campus Huddinge samt basresurser vid Avdelningen Klinisk Immunologi F79, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

## Samarbete

Internationellt samarbete med Professor Richard Gatti, UCLA, Professor Michel Nussenzweig, the Rockefeller University, Professor Duncan Campbell, Oxford University, Professor Pierre Michetti, CHUV, Lausanne samt forskare vid Karolinska Institutet och andra svenska universitet och sjukhus.

## Läs mer ur viktiga publikationer:

1. Pan Q, Matamoros N, Björkander J, Conley M-E, Hammarström L. Lack of serum and secretory IgA in patients with inactivating mutations in the Cm gene. *Nature Immunol* 3, 595, 2002.
2. Pan-Hammarström Q, Jones A-M, Lähdesmäki A, Zhou W, Gatti RA, Hammarström L, Gennery A, Ehrenstein MR. Impact of dna ligase IV on nonhomologous end joining pathways during class switch recombination in human cells. *J Exp Med* 201, 189-194, 2005.
3. Q. Pan-Hammarström A. Lähdesmäki, Y, Zhao, L. Du, Z. Zhao, S. Wen, V. L. Ruiz-Perez, Deborah K. Dunn-Walters J. A. Goodship, L. Hammarström. Disparate roles of ATR and ATM in immunoglobulin class switch recombination and somatic hypermutation. *J Exp Med*, 2005. In press.



*DynamicPDF*

Ansvarig utgivare  
Forskningsdirektör Sten Lindahl  
Karolinska Universitetssjukhuset  
171 76 Stockholm  
Telefon vx 08-517 700 00  
[www.karolinska.se](http://www.karolinska.se)

