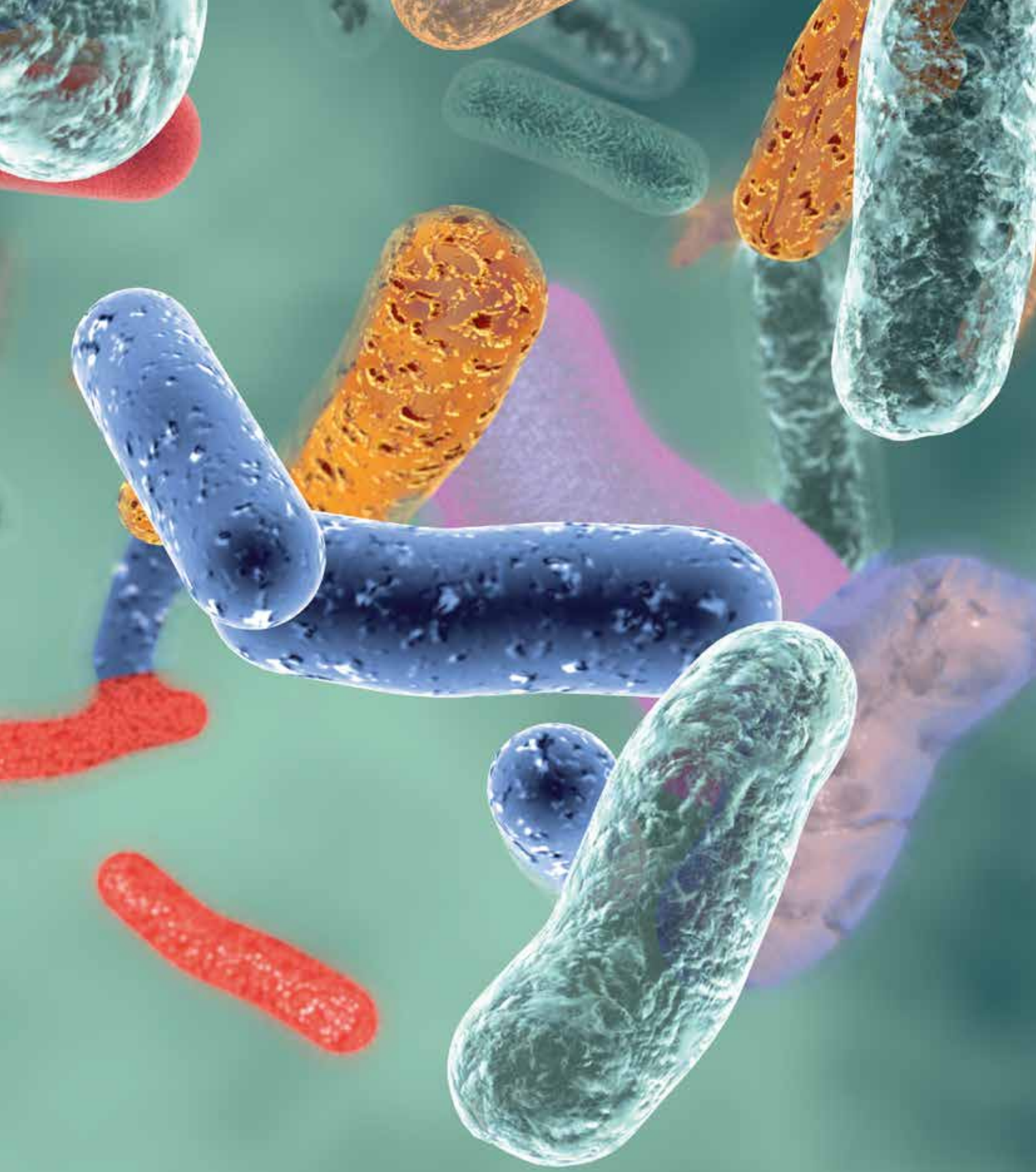


Mikrobiomet

– en utforskad guldgruva



Mikrobiomet har många möjligheter att förbättra människors hälsa. Vi vet i dag att rubbningar i vårt mikrobiom (dysbios) är relaterade till många olika sjukdomar, exempelvis cancer, diabetes, astma, depression och svårläkta sår. Hälsa- och sjukvården har börjat jobba mer preventivt och med hjälp av hälsofrämjande mikroorganismer kan patienter skyddas från onödigt lidande samtidigt som det sparar pengar för framtida sjukkostnader.

Människans evolutionära utveckling har skett gemensamt med mikroorganismer i vår omgivning. Vår hälsa är därför beroende av dessa mikroorganismer och de produkter och nedbrytningsprodukter (metaboliter) som de tillverkar. Våra tarmar, hud och andra delar av kroppen är hem till biljoner mikroorganismer. Dessa mikroorganismer (bakterier, svampar och virus) som utgör det vi kallar "den mänskliga mikrobiotan" har ett unikt genom med möjlighet att tillverka mängder av produkter och metaboliter. Mikroorganismerna, generna och dess produkter kallas gemensamt för "det mänskliga mikrobiomet".

På senare år har hälso- och sjukvården börjat arbeta mer med preventiv behandling där mikrobiomforskningen kan spela en avgörande roll. Även flera läkemedelsföretag har börjat släppa produkter inom kosttillskott såsom probiotika. Mikrobiom runt om i världen erbjuder en diversitet av olika metaboliter, produkter och mekanismer som kan ses som en utforskad guldgruva för nya läkemedel. Mikrobiomforskningen står därför i fokus för många av framtidens läkemedel.

” Danmark och Skåne bildar tillsammans ett starkt säte med lång historia inom mikrobiom och mikrobiologisk forskning.

Danmark och Skåne bildar tillsammans ett starkt säte med lång historia inom mikrobiom och mikrobiologisk forskning. Skåne med sin kunskap inom probiotika och klinisk mikrobiologi och Danmark med sin långa historia inom mikrobiologi och bioteknik. Denna forskning och läkemedelsutveckling utgör en del av det rika och växande mikrobiomkluster som finns i Medicon Valley.

Orsaker till förändrat mikrobiom

I ett samarbete mellan Medicon Valley Alliance, Copenhagen Capacity och Invest in Skåne, och med finansiering från EU-organet Interreg Öresund-Kattegat-Skagerrak verkar Microbiome Signature Project för att lyfta fram möjligheterna att utveckla framtidens läkemedel inom Medicon Valley, norra Europas starkaste kluster för mikrobiomforskning.

En starkare mikrobiomforskning kan hjälpa oss att ta reda på orsakerna kring de förändringar i vårt mikrobiom som ger upphov till många olika sjukdomar. Vi lever i dag annorlunda jämfört med hur vi tidigare levt under människans evolution. Detta har i värsta fall medfört att vi fått skadliga rubbningar av vår mikrobiota (dysbios). Rubbningarna ökar risken för autoimmuna sjukdomar såsom astma, eksem, ulcerös kolit och multipel skleros. Det beror på att våra kroppsceller är beroende av de metaboliter som ett hälsosamt mikrobiom tillverkar. En hälsofrämjande tarm-

flora tillverkar till exempelvis korta fettsyror som tas upp och sprids i vår kropp. Dessa metaboliter behövs för att skapa ett hälsosamt och motståndskraftigt organ (till exempel lungor) och kan förhindra både autoimmuna sjukdomar och infektionssjukdomar. Mikrobiomet kan även bli hälsoskadligt såsom en tarmflora som innehåller specifika mikroorganismer som ger upphov till ökad inflammation i kroppen eller rubbningar i östrogenbalansen i kroppen.

Det är inte bara vårt eget mikrobiom som påverkar vår hälsa, utan även mikrobiomet i vår omgivning. Det externa mikrobiomet är också en del av vår evolutionära utveckling. När du äter grönsaker, frukt och bär exponeras du för mikroorganismer som ligger inkorporerade i växter (endofyter som lever inne i plantorna). Äter du exempelvis spenat exponeras du för upp till hundratals olika arter av mikroorganismer och deras metaboliter. Dessa har under passagen genom din kropp möjligheten att påverka din hälsa och din kroppsegna mikrobiota. Fast vi har på senaste tiden förändrat exponeringen av externa mikrobiom på grund av vår moderna livsstil och industrialiseringen. Vi har i dag vattenfiltrering och vattnet innehåller höga halter klorin. Vi odlar mycket av våra grönsaker hygroskopiskt, det vill säga utan jord. Vi lever i stora städer och exponeras mer sällan för externa mikrobiom än vad vi tidigare gjort. De här förändringarna kan påverka vår hälsa på sätt som vi kanske inte helt förstår konsekvenserna av i nuläget. Mikrobiomforskningen kommer vara viktig för vår framtida hälsoforskning och därför även för läkemedelsforskning.

Från kosttillskott till läkemedel

Probiotika var de första produkterna som släpptes och som är medvetet inriktade på behandling relaterad till vårt mikrobiom. Probiotika är mikroorganismer som har en hälsoeffekt, men som klassas som kosttillskott. Eftersom man inte utfört klassiska kliniska studier avsedda för läkemedel går det inte att göra anspråk på indikationer. Många probiotiska stammar har klinisk forskning bakom sig med etablerade hälsoeffekter.

Probiotika får ibland kritik för att probiotiska mikroorganismer inte etablerar sig i vårt tarmmikrobiom permanent. Mikroorganismer behöver dock inte etablera sig för att ha effekt, utan kan ge effekt under en temporär närvaro i kroppen. Passerande mikroorganismer kan genom produktion av olika substanser eller metaboliter påverka vår tarmflora samt mänskliga celler (till exempel epitelceller, immunceller och nervceller). Helst om dessa mikroorganismer samtidigt får tillgång till rätt substrat (prebiotika) eftersom man då ökar sannolikheten för att få effekt oberoende av diet.

Förutom probiotika har läkemedelsföretag börjat utveckla så kallade LBP:er (Live Biotherapeutic Products). LBP:er är mikroorganismer avsedda för läkemedelsbehandling och genomgår därför kliniska studier för att fastställa behandlingseffekten för specifika sjukdomar. LBP:er kan därför rikta in sig på att behandla sjuka och allvarligt sjuka patienter. Ett område där LBP:er skulle kunna vara mycket gynnsamt är att ersätta fekaltransplantation.

Fekaltransplantationer utförs i dag i kliniska studier för att behandla *clostridium*-infektion eller för att lindra symtom

av kroniska sjukdomar såsom astma, ulcerös kolit och autism. Vid fekaltransplantationer överförs hela tarmfloran från en person till en annan. Fekaltransplantation är därför en grov metodik som är riskabel för mycket sjuka patienter och kan därför leda till dödsfall. Det är därför bättre att designa optimala cocktails som endast innefattar de verkliga mikroorganismerna. Det har blivit grunden till flera nystartade företag som utvecklar mer specificerade behandlingar av LBP:er.

Mikrobiomforskningen har även öppnat för helt nya behandlingsmöjligheter för kvinnlig hälsa. Rubbingar i det vaginala mikrobiomet lider många kvinnor i världen av och det kan få konsekvenser som bakteriell vaginos, svampinfektion och urinvägsinfektion.

Intressant för tidig läkemedelsutveckling

Utöver att försöka förbättra mikrobiomet för patient är vårt mikrobiom eller externa mikrobiom (till exempel från grönsaker) en utforskad guldgruva av medicinskt bioaktiva molekyler. Som tidigare nämnts har människan utvecklats tillsammans med dessa mikroorganismer. Därför har mikroorganismer blivit duktiga på molekylär mimerik för att effektivt kunna samspela med oss. Produkter och metaboliter från olika mikrobiom är därför intressanta för tidig läkemedelsutveckling. Mängden av olika mikrobiom är extremt stor så vi har ett enormt bibliotek av molekyler att utforska. I dag har man börjat utveckla flera läkemedel för cancerbehandling samt antimikrobiella ämnen som har sitt ursprung i olika typer av mikrobiom.

” Att pricksäkert kunna döda av en specifik bakteriestam är en teknik med enorm potential, när antibiotikaresistens nu dödar cirka en miljon människor varje år.

Mikrobiom erbjuder även unika biotekniska mekanismer som kan användas för utveckling av olika läkemedel. Membranvesiklar, som vissa bakterier naturligt utsöndrar, kan användas för att leverera vaccin eller läkemedel ut i kroppen då de är tillräckligt små för att kunna spridas till och i lymfkärl. Bakteriofager är virus som angriper bakterier och dessa kan användas för att leverera nya funktioner in i en bakterie. Detta kan till exempel vara produktion av ett läkemedel i en patients mikrobiom för att på så sätt åstadkomma en kontinuerlig sjukdomsbehandling. Bakteriofager kan även designas för att specifikt avdöda en specifik bakteriestam. Att pricksäkert kunna döda av en specifik bakteriestam är en teknik med enorm potential, när antibiotikaresistens nu dödar cirka en miljon människor varje år.

Det är tydligt att mikrobiomet har många möjligheter att förbättra människors hälsa, och det är inte bara viktigt att ta itu med det ur ett tvärvetenskapligt perspektiv, utan det stärks också av samarbete mellan olika delar av ekosystemet inom life science – forskning, industri, kliniska miljöer och samhälle. Det här stämmer väldigt väl i Medicon Valley, det ledande life science-klustret i Norden som sträcker sig över östra Danmark och södra delarna av Sverige.

Medicon Valley ett ledande mikrobiomnav

Under 2019 startades Microbiome Signature Project med syfte att förankra Medicon Valley som ett ledande mikrobiomnav. Projektet inleddes med en omfattande kartläggning av det gränsöverskridande regionala ekosystemet när det gäller intressenter och aktiviteter inom mikrobiom. Vi upptäckte att mer än 80 företag, organisationer och institutioner arbetar aktivt inom området mikrobiom i regionen med en geografisk radie på bara 25 km. Namnkunniga företag såsom BioGaia, Chr. Hansen, Ferring, Novozymes, Probi och SNIPR BIOME är några bland de mer än fyrtilotal företag med bas i Medicon Valley som investerar i forskning och utveckling inom mikrobiomområdet. Dessutom publicerades närmare 900 mikrobiomrelaterade forskningspublikationer mellan 2014 och 2019 av forskare knutna till Medicon Valleys akademiska institutioner. Dessa involverade samarbeten med mer än 80 länder. Medicon Valley har också fler mikrobiomrelaterade kliniska prövningar än flera stora europeiska länder.

Med ett livskraftigt biovetenskapligt ekosystem, tillgång till unika regionala och nationella biobanker och kohortstudier som möjliggör högkvalitativ mikrobiomforskning, och en region som har en av de största koncentrationerna av fermenteringsingenjörer och -aktiviteter i världen, kan Medicon Valley räknas som ett starkt kluster för att bedriva forskning och innovation inom mikrobiom. Vi anser att det kommer att fortsätta att väsentligt bidra till det spännande och framväxande mikrobiomområdet under många år framåt.

Länk till projektet:

<https://mediconvalley.greatercph.com/microbiome-project>



Foto: VICTORIA HANSSON

SARA LUNDSTRÖM

Senior Project Lead - Life Science, Invest in Skåne



Foto: IDA WANG

SARAH LIDÉ

Senior Strategy & Project Manager, Medicon Valley Alliance