

ÅRSRAPPORT

2020

▼ 180°N

NORWEGIAN NUCLEAR
MEDICINE CONSORTIUM

FINANSIERT AV:



I tillegg har partnere bidratt med utstrakt egenfinansiering.

PARTNERE:



UNIVERSITETET I BERGEN



UiT Norges
arktiske universitet



UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE
DAVVI-NOROGGA UNIVERSITEHTABUOHCEVISSU



ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM



HELSE BERGEN
Haukeland universitetssjukehus

Grafisk design og produksjon: NTNU Grafisk senter

INTRODUKSJON

OM 180°N

PROFILER OG ARBEIDSPAKKER

FORMIDLING

4 Ledelsen 180°N
6 Trond Mohn Stiftelse og
Tromsø Forskningsstiftelse

8 Om 180°N
12 Organisasjon

Prosjekter

16 Bergen
17 Tromsø
17 Trondheim

Profiler

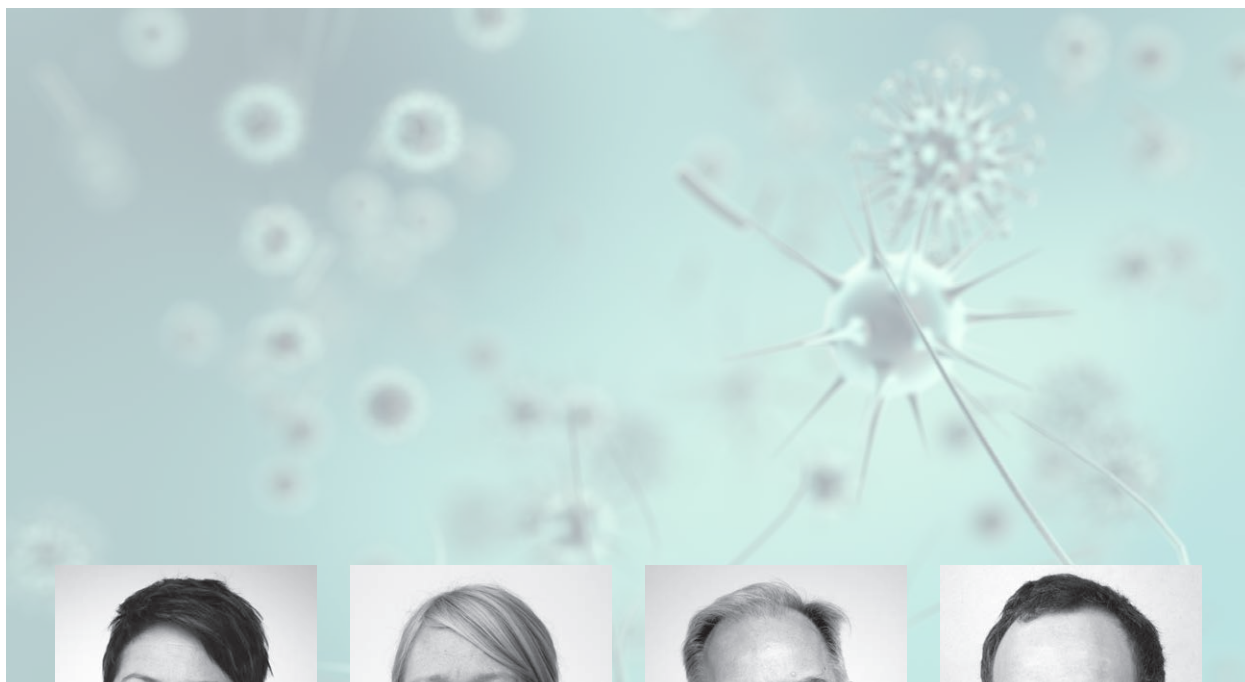
32 Sara Barranco Campos
34 Mathias Kranz
36 Bendik Skarre Abrahamsen

Arbeidspakker

38 Bergen
42 Tromsø
46 Trondheim

50 Internasjonalt samarbeid
52 Radiografer og bioingeniører
56 Prosjektmedarbeidere

59 Media
60 Publikasjoner
61 Foredrag



Tone Frost Bathen



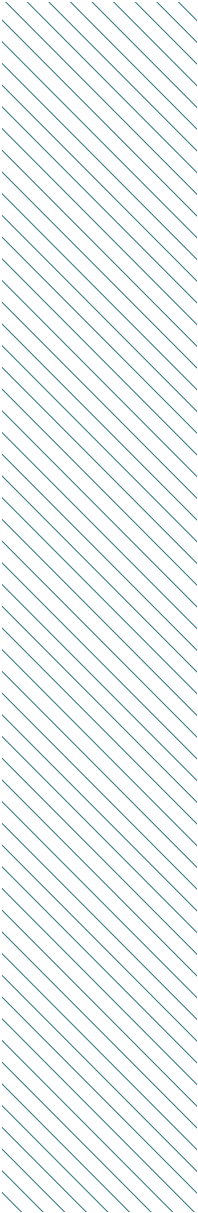
Live Eikenes



Rune Sundset



Tom Christian
Holm Adamsen



Hilsen fra ledelsen 180°N

180°N ble først omtalt som Kystsamarbeidet – og sjelden har linjene gått varmere mellom universitet og sykehus i Trondheim, Tromsø og Bergen for planlegging og gjennomføring av et så stort forskningsprogram. Hensikten med forskningsprogrammet, som strekker seg fra 2020 til 2025, er å utvikle nukleærmedisinske metoder for ulike kreftsykdommer og demens som gir større treffsikkerhet i behandlingen. Dette skal vi gjøre gjennom en helhetlig tverrfaglig tilnærming som innebærer utvikling av nye radioaktive forbindelser, preklinisk uttesting og optimalisering i dyremodeller og kliniske multisenterstudier. I dette programmet vil vi heve den nukleærmedisinske kompetansen i Norge gjennom tett samarbeid og kompetanseoverføring. Sterke utenlandske samarbeidspartnere er involvert, og resultatene fra forskningen vil ha betydning for flere pasientgrupper i Norge i løpet av relativt kort tid.

Korona ga oss en utfordring i prosjektets første år; sykehusavdelinger måtte endre driften, forskere satt på hjemmekontor, pasienter kunne ikke rekrutteres og ansettelser av personell ble komplisert på grunn av stengte landegrenser. Men nå klemmer vi til – og satser på at den første konferansen i programmet vil kunne gjennomføres fysisk i Tromsø i juni 2021.

Vi takker Trond Mohn stiftelse og Tromsø Forsknings-stiftelse for initiativet, til-liten og finansiering, og universitet og sykehus i Trondheim, Tromsø og Bergen for store bidrag med egenfinansiering for å kunne gjennomføre prosjektet.

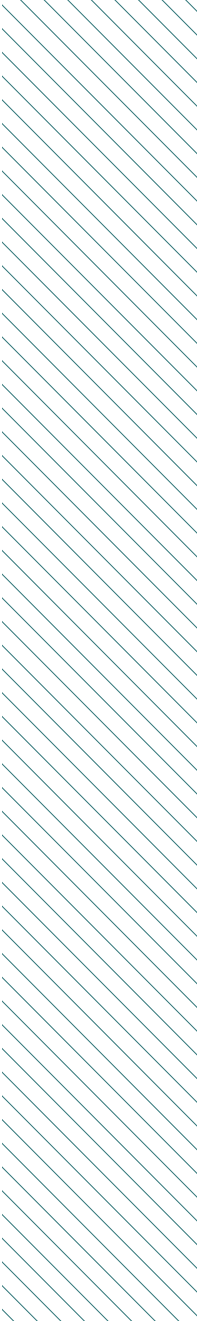
Endelig er 180°N i gang!



Stener Kvinnsland
styreleder, Trond Mohn
Stiftelse



Sveinung Hole,
styreleder, Tromsø
Forskningsstiftelse



Hilsen fra Trond Mohn Stiftelse og Tromsø Forskningsstiftelse

Med satsingen på nukleærmedisin har Trond Mohn Stiftelse (TMS) og Tromsø Forskningsstiftelse (TFS) gått sammen for å styrke forskning og forsknings-samarbeid mellom fagmiljøene i Bergen, Trondheim og Tromsø på feltet.

Det lå særlig godt til rette for en slik satsing fordi Trond Mohn privat over flere år har gitt store utstyrsgaver til nukleærmedisinske formål i Tromsø, Trondheim og Bergen.

Stiftelsene var også engasjert på feltet fra før - TMS gjennom støtte til kompetanseutvikling og forskningsutstyr i Bergen og TFS gjennom et eget PET-seminar i Tromsø. Fagmiljøene ved universitetene og universitetssykehusene i de tre byene prioriterte også nukleærmedisin tungt gjennom egne investeringer for å etablere og utvide sine PET-tilbud.

Dette utgjorde bakgrunnen for at TMS og TFS i 2017 kunngjorde en ny, stor tematisk satsing innen nukleærmedisin, en satsing som takket være gavene fra Trond Mohn kunne tuftes på tilnærmet likt teknologigrunnlag. Fordi teknologien som ligger i bunn er felles, ligger det ekstra godt til rette for erfaringsdeling, kompetanseoverføring og synergier mellom fagmiljøene, noe som forventes å gi satsingen et ekstra løft.

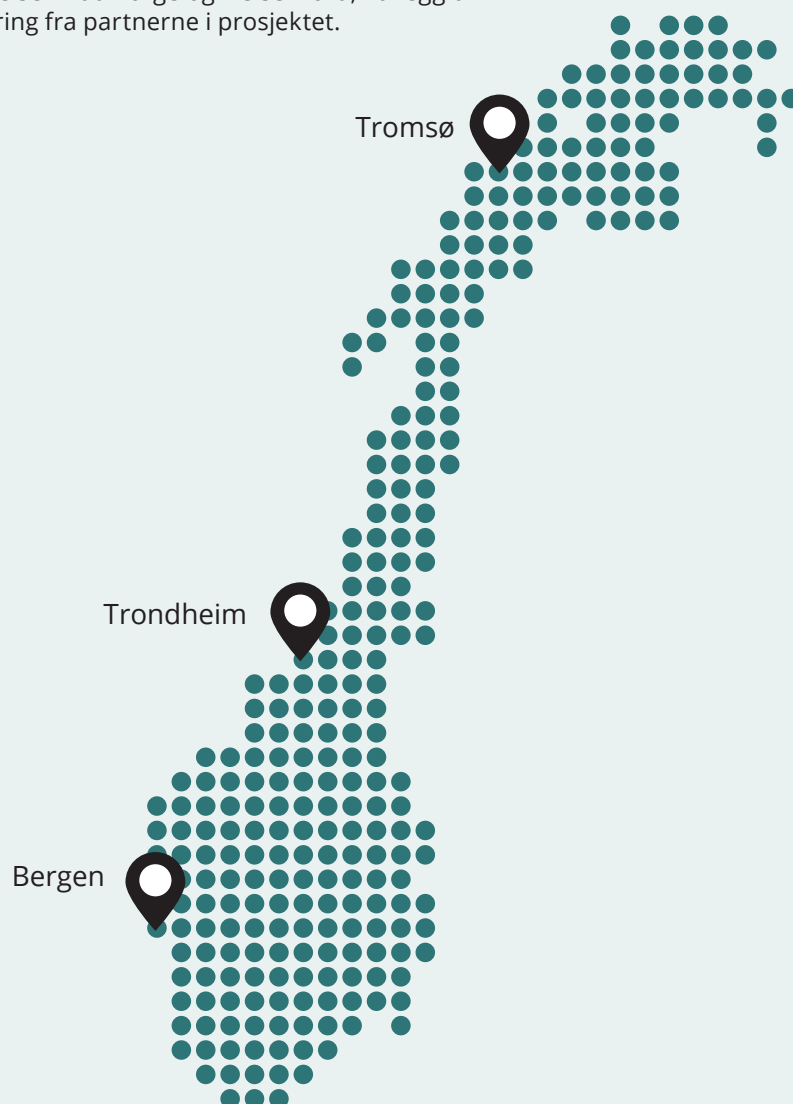
Stiftelsene håper forskningsprosjektene vil bidra til forbedret tilbud til pasienter samtidig som de nukleærmedisinske miljøene i Tromsø, Trondheim og Tromsø styrkes og videreutvikles sammen.

Vi ser fram til å følge satsingen videre!

Om 180°N

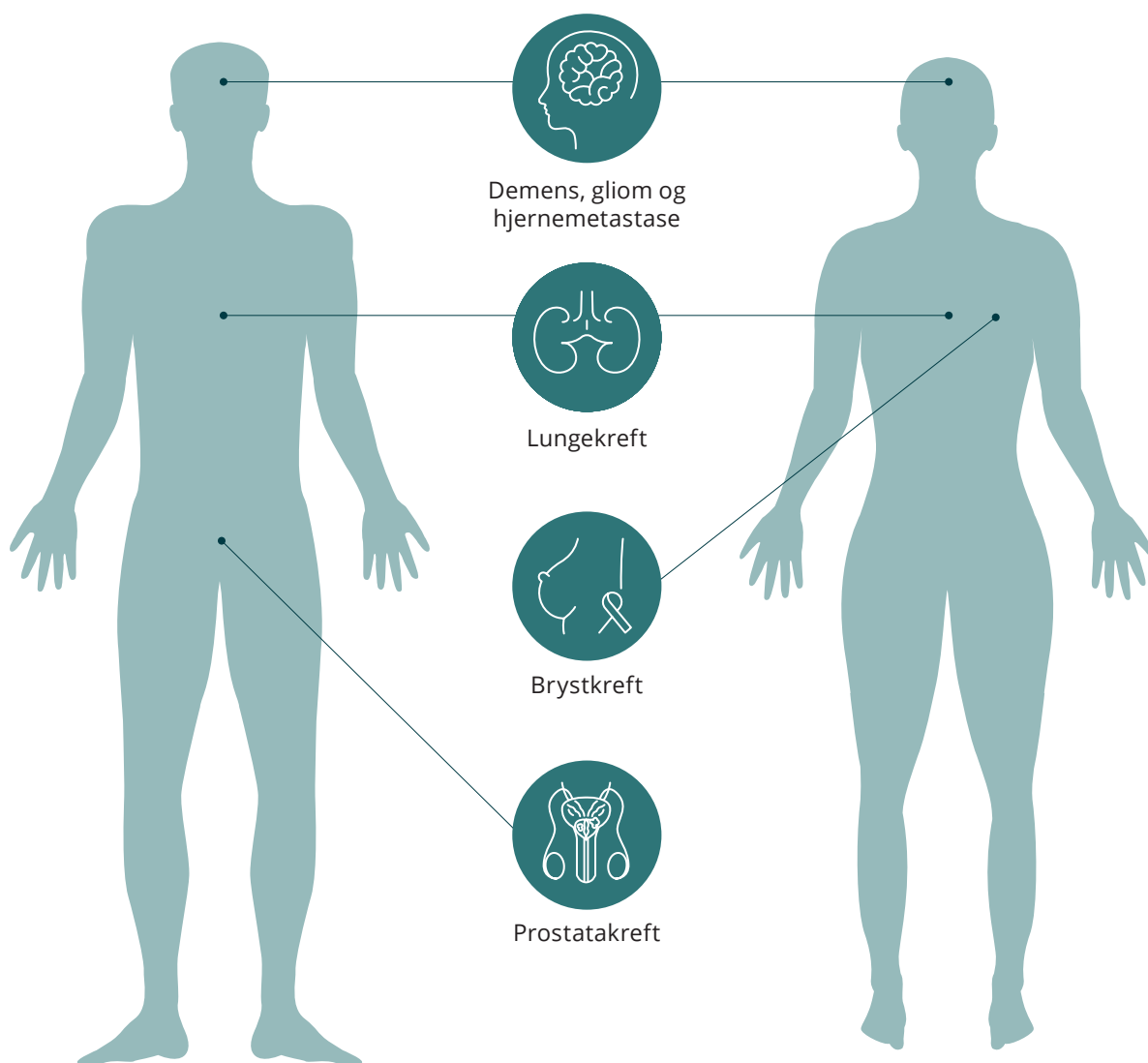
Norwegian Nuclear Medicine Consortium (Norsk nukleærmedisinsk konsortium) - 180°N - er et samarbeidsprosjekt for å styrke forskning innen nukleærmedisin.

180°N består av universitetene og sykehusene i Trondheim, Tromsø og Bergen. Programmet strekker seg over en 5-års periode og er finansiert av Trond Mohn Stiftelse, Tromsø Forskningsstiftelse, Helse Midt-Norge og Helse Nord, i tillegg til utstrakt egenfinansiering fra partnerne i prosjektet.

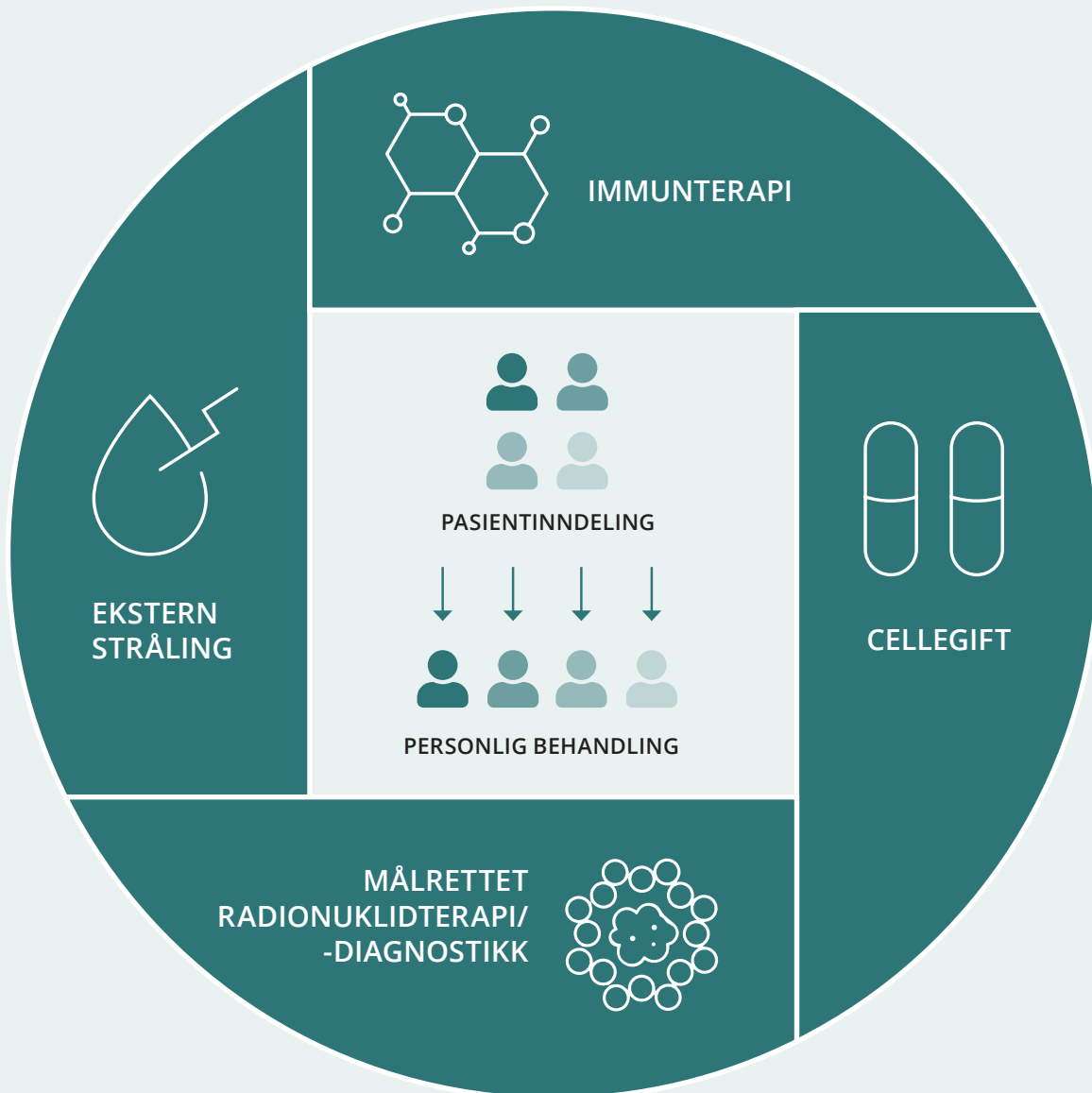


Teranostikk

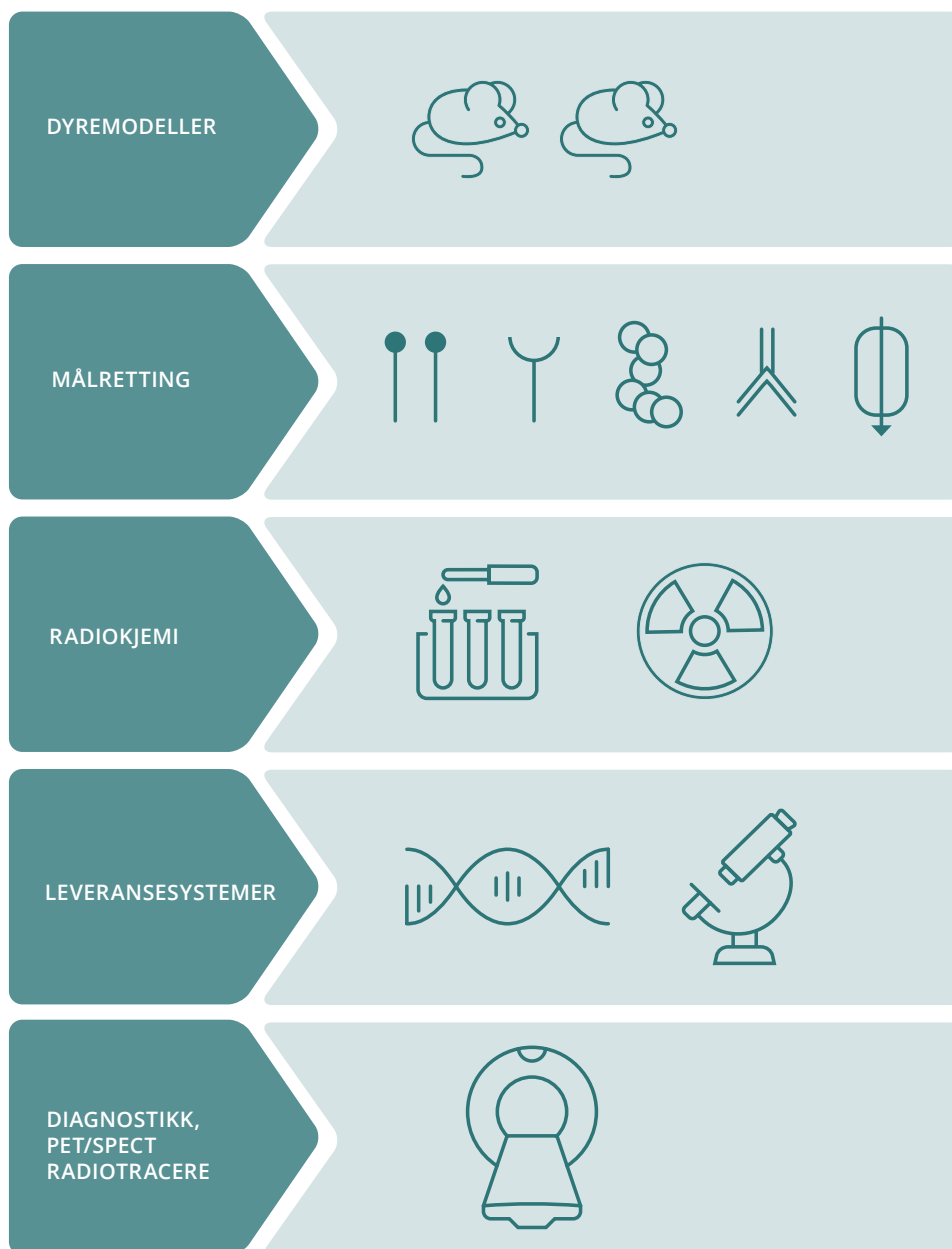
- kombinert diagnostikk og terapi



Behandling



Forskning



TRACER DEVELOPMENT
CENTER - BERGEN

PRECLINICAL RESEARCH -
TROMSØ

CLINICAL PET/MRI -
TRONDHEIM

STYRINGSGRUPPE



Pål Romundstad



Edmund Søvik



Einar Bugge



Johanna Sollid



Anne Marit Blokhuis



Aslak Aslaksen

VITENSKAPELIG RÅD



Albert Windhorst



Antony Gee



Dag Erlend Olberg



Ole Kristian Hjelstuen



Anna Orlova



Guy Bormans



Mohammed Hankir



Jørgen Frøkiaer



Toril Hernes



Tom Anders Stenbro



Wouter van Elmpt



Anette Storstein



Bernhard Sattler



Mona-Elisabeth Revheim

ADMINISTRASJON



Kari Williamson



Karl Jørgen Martinsen



Aleksandra Skorobogataia

ARBEIDSPAKKELEDERE



Hans-René Bjørsvik



Jørn H. Hansen



Bengt Erik Haug



Erwan Le Roux



Eirik Sundby



Rune Kjeld Gildsig



Ole Heine Kvernes



Rune Sundset



Mathias Kranz



Inigo Martinez



Turid Hellevik



Sjoerd Hak



Natasa Skalko-Basnet



Stian N. Anfinssen



Asta Håberg



Kathrine Røe Redalen



Pål Erik Goa



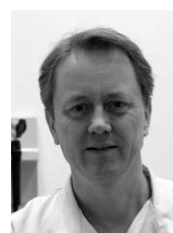
Mattijs Elschot



Torgrim Tandstad



Anna Karlberg



Geir Bråthen



Mirjam D. K. Alsaker

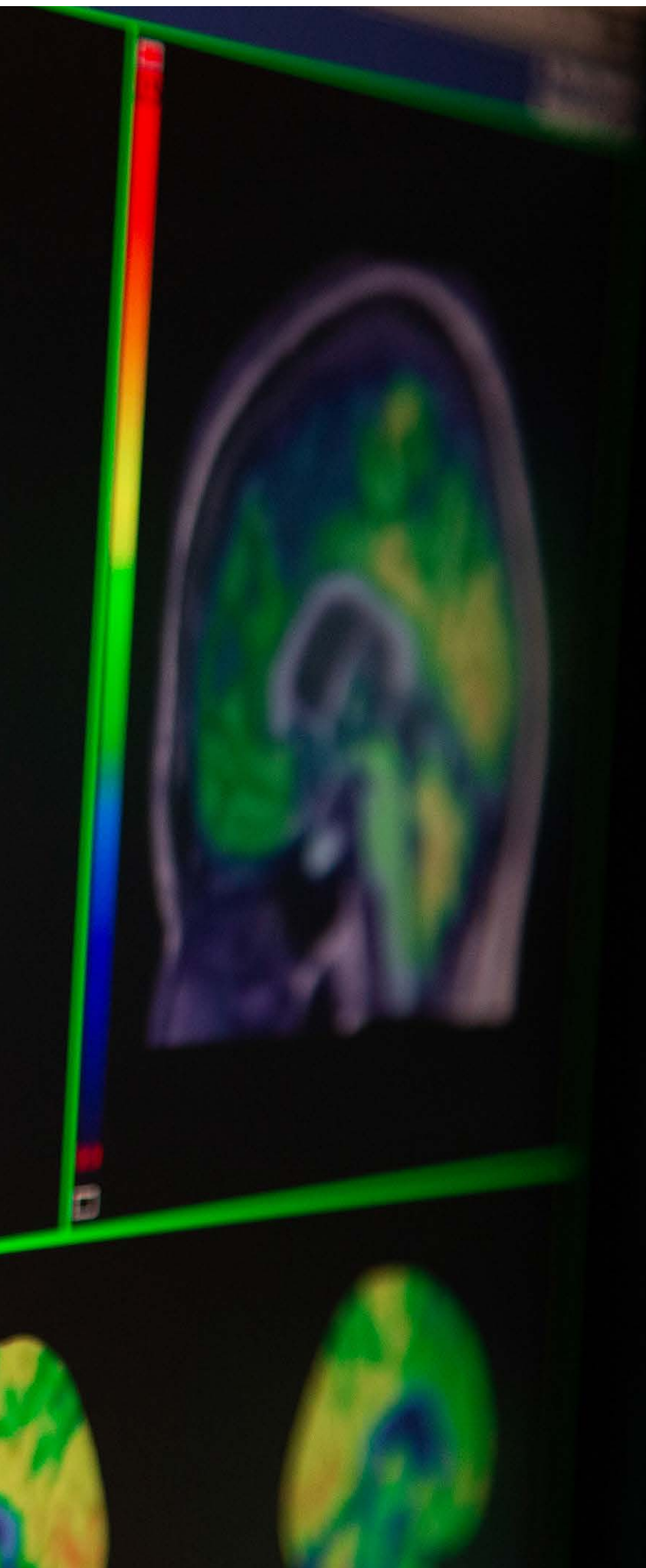


Tone Frost Bathen



Live Eikenes





*PET kan benyttes ved utredning
av demens for å skille ulike
demensformer fra hverandre.*

Foto: Karl Jørgen Marthinsen



Foto: Eirin Alme/ UiB

BERGEN

RADIOKJEMI – drivkraften i nukleærmedisin

Bergen vil være hovedsete for utvikling av kjemiske metoder og utvikling av nye radiomerkingsmetoder for PET-legemidler i 180°N-samarbeidet.

I motsetning til de diagnostiske metodene som CT (computertomografi) og MR (magnetresonans), hvor utviklingen er instrumentdrevet, er nukleærmedisin drevet av utviklingen innen radiokjemiske metoder og radiofarmaka (radioaktive legemidler). Dette begrunnes i nukleærmedisinens avhengighet av sporstoffer, også omtalt som tracere. Deres ulike biokjemiske eller farmakologiske egenskaper kan utnyttes til å visualisere patologi, forandringer i cellulære prosesser eller opptaksmønstre i ulike vev.

For å kunne tilby et større mangfold av disse sporstoffene er Bergens del av prosjektet dedikert til kjemiske og radiokjemiske metoder. Det vil spesielt være et fokus på sekundærbruk av eksisterende legemidler («drug repurposing»), effektive radiomerkingsmetoder og utvikling av kjemi for en helt ny og lovende radionuklide. Hovedmålet vil være den overordnede strategien rundt tidlig diagnostisering av hjernekreft. Samtidig vil oppdagede muligheter underveis være aktuelt for sideprosjekter med potensiale.

Implementering av allerede eksisterende radiofarmaka er en viktig oppgave som blir ivaretatt i dette prosjektet. I den 4. arbeidspakken vil det være fokus på et samarbeid mellom de ulike nukleærmedisinske enhetene i de tre byene. Formålet med dette vil være å gjøre tracere tilgjengelig raskere i det tre byene

ved å koordinere valideringsarbeidet. Her vil erfaringen til PET-senteret i Bergen deles med Tromsø og Trondheim, samt at det vil lages et felles rammeverk og mal for etablering av nye tracere i fremtiden. Her vil vi også jobbe med enheter utenfor 180°N-samarbeidet og internasjonale partnere.

Utvikling av nye legemidler, som i henhold til lovverket også innbefatter radiofarmaka, er en omfattende prosess. I gjennomsnitt tar det 10 år før et potensielt legemiddel når markedet – hvis det i det hele tatt lykkes. Innenfor rammene av 180°N er det ikke lagt opp til dette utviklingsløpet, men vi håper å kunne komme et stykke på vei gjennom dette prosjektet. Samarbeidsprosjektet legger til rette for å drive utviklingen fra legemiddelkandidater (Bergen), via pre-kliniske forsøk (Tromsø), til koordinerte kliniske forsøk (Trondheim).

VITENSKAPELIG RÅD

Albert Windhorst, professor, gruppeleder,
Radionuclide Center, VU Amsterdam, Nederland

Antony Gee, professor, Imaging Chemistry and
Biology, King's College London, Storbritannia

Dag Erlend Olberg, førsteamanuensis II, Farmasøytisk
institutt, Universitetet i Oslo, og utviklingsleder
ved Norsk Medisinsk Syklotronsenter, Oslo



ARBEIDSPAKKE 1

Forløper- og radiomerkningsmetodologi

PI Hans-René Bjørsvik, professor, Kjemisk institutt, Universitetet i Bergen

co-PI Jørn H. Hansen, førsteamanuensis, Institutt for kjemi, Norges arktiske universitet

Syntetisering av organiske forbindelser merket med en radioaktiv nuklide krever en annen fremgangsmetode enn regulær kjemi. Den korte halveringstiden som typisk benyttes, i størrelsesorden 20-110 minutter, vil være den begrensende faktoren i valg av syntesevei, isolering og reformulering.

For å benytte et allerede eksisterende legemiddel til nye indikasjoner, og kanskje en applikasjon innen diagnostisk medisin, er det oftest mest hensiktsmessig å beholde den kjemiske strukturen identisk med opprinnelig legemiddel. Det mest nærliggende da vil være å bytte ut et stabilt karbonatom med den radioaktive isotopen ^{11}C , med en halveringstid på omtrent 20 minutter. Dette isotop-bytet endrer ingen kjemiske egenskaper, men gir den radioaktive egenskaper.

For å syntetisere denne varianten av et legemiddel kreves det hurtige og effektive syntetiske metoder og et forløpermolekyl som tillater denne manipulasjonen i siste trinn. Dette ønsker vi å forske mer på i denne arbeidspakken.

De nåværende metodene innen radiomerking med ^{11}C benytter som oftest enten $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ (metyljodid) eller $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$ (metyltriflat). Denne metoden begrenser seg følgelig til metylering. Ofte vil det være hensiktsmessig med direkte innmerking med andre funksjonelle grupper. Ett eksempel på dette er karbonmonoksid, $[^{11}\text{C}]\text{CO}$, som vil kunne benyttes til karbonylering.

I arbeidspakken vil det utvikles metoder for nettopp å utnytte karbonmonoksid som en innmerkingsreagens. Under utviklingen vil det blant annet benyttes målmolekyler som er relevant for hele prosjektet, altså innen nevro-onkologi og nevrodegenerative sykdommer.



ARBEIDSPAKKE 2

Metallchelatorer og immuno-PET sporstoffer

PI Bengt Erik Haug, professor, Kjemisk institutt, Universitetet i Bergen

co-PI Erwan Le Roux, førsteamanuensis, Kjemisk institutt, Universitetet i Bergen

Bruk av radiometaller innen nukleærmedisin er ikke noe nytt. Radionuklidene $^{99\text{m}}\text{Tc}$ og ^{111}In er blant de mest benyttede og innehar fortsatt en meget sentral plass i moderne nukleærmedisin. Disse radionuklidene er dog gamma-emittere og benyttes innen SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). Innen PET er det enkelte metallnuklider som benyttes, men med veldig varierende halveringstid og tilgjengelighet. I tillegg er det også et behov for å koble disse metallene til et legemiddel eller biomolekyl. Her kommer chelatorer, en kompleks, inn i bildet.

Arbeidspakkens primære mål er å utvikle chelatorer og målsøkende chelator-konjugat fokusert på metallene titan (Ti), kobber (Cu) og zirkonium (Zr) og relevante terapeutiske nuklider (^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{161}Tb og ^{177}Lu) for immuno-PET response-valuer av lungekreft samt behandling av glioblastom. Her er det også en direkte lenke til arbeidspakke 1 i Tromsø, hvor Bergen supplerer konjugater.

Et annet fokuspunkt for arbeidspakken vil være å utvikle en produksjons-, separasjons- og innmerkingsmetode for PET-radionukliden ^{45}Ti . Det er stor interesse rundt denne nukliden ettersom halveringstiden (ca. 3 timer) legger seg mellom de eksisterende halveringstidene og dekker et ønsket behov for PET-diagnostikk av middels trege prosesser *in-vivo*. Resultatene avdekket her vil også kunne overføres til Tromsø og Trondheim for mulig multi-senter studier og validering i pre-kliniske modeller.



ARBEIDSPAKKE 3

Målsøking av tyrosinkinaser for utvikling av selektiv radioendoteranostikk for glioblastomer

PI Eirik Sundby, førsteamanuensis, Institutt for materialteknologi, Fakultet for naturvitenskap, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Glioblastomcellenes egenskap til å infiltrere nærliggende hjernevev begrenser den tilgjengelige terapien for denne kreftformen. Mikroglia, som virker som makrofager i hjernen, spiller en viktig rolle i progresjonen av glioblastomer. Inhibitorer for EGFR (epidermal vekstfaktor reseptor) og CSF-1R (kolonistimulerende faktor-1 reseptor) reduserer eller forhindrer mikroglia-stimulert invasjon av glioblastomceller.

Den primære oppgaven for arbeidspakken vil være å utnytte en rekke allerede utviklede forbindelser som har vist aktivitet som CSF-1R- og EGFR-inhibitorer, og syntetisere tilsvarende eller analoger som er merkbare med PET-nuklidene ^{11}C eller ^{18}F . Samtidig vil radioendoteranostiske verktøy utvikles i et samarbeid mellom arbeidspakkene i både Bergen og Tromsø.

Arbeidet fra arbeidspakke 1 vil være til hjelp for å funksjonalisere disse inhibitorene for å kunne benyttes som PET-tracere.



ARBEIDSPAKKE 4

Implementering av sporstoffer

Rune Kjeld Gildsig, cand.pharm., kvalitetsleder, Senter for nukleærmedisin/PET, Haukeland universitetssjukehus

Ole Heine Kvernenes, dr.scient., kvalitetskontrollleder, Senter for nukleærmedisin/PET, Haukeland universitetssjukehus

I arbeidspakke 4 er målet å benytte erfaringen fra PET-senteret i Bergen til å strømlinje prosessen for radiofarmaka-søknad og -godkjenning overfor norske myndigheter. Dette blir et samarbeid som vil koordineres fra Bergen og hjelpe alle samarbeidsinstitusjonene for raskest mulig å implementere tracere for klinisk bruk.

Det er store kostnader forbundet med innføring og drift av nye radiofarmaka. Her vil vi benytte vår felles kompetanse til å utføre testing og multisenter validering av både produksjons- og analysemetoder. Med denne metoden vil det ikke bare kunne spares midler, men det vil også redusere tidsbruken for å få nye legemidler til klinikken og pasientenes gode.

Som et utgangspunkt vil fokuset være å implementere tracere som er relevant for prosjektet som helhet, og for hjernekreft spesielt. Før dette arbeidet settes i full gang er det essensielt at arbeidshesten innen PET, [^{18}F]FDG, er på plass. Tracere på listen for klinisk bruk er deretter [^{18}F]PSMA (prostata), [^{18}F]FLT (celleproliferasjon), [^{18}F]FDOPA (dopamintransport), [^{18}F]FET (aminosyrederivat) og [^{18}F]FMISO (hypoksi).

Arbeidspakkene for øvrig i 180°N vil ha et uttalt mål om å etablere nye sporstoffer for enten diagnostikk eller terapi, og eventuelt en kombinasjon av disse. Suksessen av hvorvidt vi klarer å bringe en eller flere av disse til klinikken vil være avhengig av et godt samarbeid overfor myndighetene. Et mål i løpet av prosjektperioden vil være å etablere en ekspertgruppe i samarbeid med Legemiddelverket for nettopp å kunne benytte fordelene med tracerteknologi for raskere å nå stadiet med kliniske forsøk.



Foto: Montserrat Martin-Amas/ UNN

TROMSØ

PREKLINISK FORSKNING

– strålende forskning på smådyr

Tromsø vil representere «nervesenteret» for preklinisk forskning i 180°N. Aktiviteten i dette prosjektet vil være knyttet opp til forskning ved bruk av kreftceller og mus. Det vil bli utviklet radioaktive legemidler for PET og nukleærmedisin som vil bli testet i de nye prekliniske fasiliteter ved PET-senteret i Tromsø som inneholder state-of-the-art infrastruktur for preklinisk forskning i nukleærmedisin og strålebiologi. Forskningsgruppe for nukleærmedisin og strålebiologi ved UiT – Norges arktiske universitet (UiT) og PET-senteret ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN), vil utgjøre drivkraften i det prekliniske prosjektet.

Hovedmålet for prosjektet er å søke etter nye metoder for tidlig og presis diagnostisering av kreft ved hjelp av PET-teknologi samt etablere behandlingsmetoder mot kreft ved bruk av stråling samtidig som stråleskade på friskt omkringliggende vev av tumor minimaliseres.

Forskningen vil bli sentrert rundt tre hovedmodaliteter som er etablert i senteret: 1) preklinisk strålemaskin som skal brukes til å bestråle, med høy presisjon, krefttumor i mus, tilsvarende strålebehandling på mennesker; 2) preklinisk PET/CT skanner som gir presis informasjon om kreftutbredelse, utvikling og behandlingsrespons; 3) preklinisk PET/MR som gir tilsvarende informasjon som PET/CT men i tillegg veldig presis bløtvevsavbildning som er nødvendig spesielt i studier på hjernekreft. I tillegg til disse tre hovedmodalitetene er det også godt tilrettelagt for tilhørende studier, deriblant forskning på cellenivå med infrastruktur for ivaretagelse av cellekulturer.

Den prekliniske satsningen er delt i fire arbeidspakker med samarbeid mellom institusjonene i Bergen, Trondheim og Tromsø i alle arbeidspakker.

I arbeidspakke 1 er det fokus på strålebehandling og immunterapi ved lungekreft og hvordan PET kan benyttes til å avdekke immunaktivering og terapierespons. Arbeidspakke 2 retter seg mot hjernekreft (gliom) og utvikling av radioaktive forbindelser til lokal behandling av denne kreftformen. Den tredje arbeidspakken setter søkelys på transport av terapeutiske radioaktive forbindelser ved bruk av liposomer som transportvesikler. Siste og fjerde arbeidspakke har som formål å utvikle dataprogrammer som vil kunne predikere sykdomsutvikling for på den måten å kunne iverksette behandling på et tidlig stadium – såkalt kunstig intelligens.

Den prekliniske forskningen vil dra nytte av tracerutviklingen som Bergen leder, og vil kunne videreføre lovende studier til klinisk multisenter studier, tilsvarende de studier som ledes av Trondheim.

VITENSKAPELIG RÅD

Ole Kristian Hjelstuen, leder, CEO, Inven2 AS; professor II, Institutt for farmasi, UiT Norges arktiske universitet

Anna Orlova, professor, Universitetslektor, Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet, Sverige

Guy Bormans, professor, leder av PET senter, Katholieke Universiteit Leuven, Belgia

Mohammed Hankir, ph.d. Biologi, Universität of Würzburg, Tyskland

Jørgen Frøkiær, professor, instituttleder Institutt for klinisk medisin, Aarhus Universitet, Danmark



ARBEIDSPAKKE 1

Immuno-PET for lungekreft

Inigo Martinez, professor, Institutt for klinisk medisin, Det helsevitenskapelige Fakultet, UiT – Norges arktiske universitet

Turid Hellevik, forsker og strålefysiker, Kreftavdeling seksjon for stråleterapi, Universitetssykehuset Nord-Norge

Immunterapi i form av kontrollpunkt-hemmere har gitt nytt håp om flere leveår til (lunge)kreftpasienter med spredning, og har på mange måter revolusjonert kreftbehandlingen. Men, på tross av stor klinisk suksess er det fremdeles kun et mindretall av kreftpasientene som responderer positivt på immunterapi som behandling. I tillegg til et klart behov for økt responsrate, er immunterapi assosiert med ulemper som høye kostnader og alvorlige bivirkninger. Disse realitetene har utløst en akutt global jakt på nye biomarkører som kan veilede i pasientsелеksjon og som kan assistere ved respons-evalueringer. Ikke-invasiv immuno-Positron-Emisjons-Tomografi (PET) er en ny og funksjonell avbildningsform med stort potensiale som biomarkør ved stråle- og immunterapi, og det har mange fordeler over konvensjonell anatomisk avbildning og biopsier. Arbeidspakke 1 har som mål å utvikle nye immuno-PET sporstoffer for repeterbare helkroppss PET-analyser av immunresponser trigget av stråleterapi og immunterapi, alene og/eller kombinert. I siste fase av prosjektet vil det mest lovende Immuno-PET sporstoffet bli brukt i humaniserte musemodeller utstyrt med menneskelige svulster og menneskelige immunforsvar.



ARBEIDSPAKKE 2

Teranostikk for glioblastom

Rune Sundset, førsteamanuensis og leder av Nukleærmedisinsk og strålebiologisk forskningsgruppe, UiT – Norges arktiske universitet, og leder av PET-senteret, Universitetssykehuset Nord-Norge

Mathias Kranz, forsker ved PET-senteret, Universitetssykehuset Nord-Norge

Glioblastom er en av de dødeligste kreftsykdommene i hjernen, og den mediale overlevelsen er 12-14 måneder etter diagnosen første gang er registrert. Moderne behandling, inkludert reseksjonskirurgi, strålebehandling og cellegift, er sjelden i stand til å kurere pasienten. I denne studien vil nye former for terapi bli utforsket ved å benytte spesifikke markører for å oppnå forbedret PET-diagnostikk med påfølgende radioaktiv behandling.

De mest lovende markører vil bli utviklet videre for å oppnå et sluttprodukt som inkluderer både PET-diagnostikk og radioaktiv terapi (teranostikk). Egnede strukturer i molekylene er valgt for å utvikle nye radioaktive forbindelser for PET-avbildning og etterfølgende radioaktiv terapi.



ARBEIDSPAKKE 3

Radioaktiv merking av fagocytter

Sjoerd Hak, forsker, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU

Natasa Skalko-Basnet, professor og leder av Drug Transport and Delivery Research Group, Institutt for farmasi, Det helsevitenskapelige fakultet, UiT – Norges arktiske universitet

Det medfødte immunsystemet har vist seg å være en viktig regulator av adaptive immunresponser i kreft; fagocytter og andre celler av det medfødte immunforsvaret kan regulere anti-tumor immunresponser på mange måter. Teknologi som muliggjør deteksjon og avbildning av disse dynamiske prosessene hos pasienter vil være svært nyttig i (immun)terapiseleksjon og -overvåking. Dessuten, påvirkning av mekanismene fagocytter bruker til å regulere immunresponser kan muligens forbedre kroppens immunrespons mot kreft, og på den måte øke effektivitet av immunterapi.

I preliminaire studier har vi vist at visse nanopartikler blir spesifikt og i store mengder tatt opp av fagocytter. Nå, i 180°N, har vi som mål å utvikle disse nanopartiklene til diagnostiske PET-tracere og terapeutiske midler i brystkreft. Dette vil bli forsøkt gjennom integrert bruk av avanserte *in vivo*-avbildningsmetoder, inkludert PET, MR, og intravital mikroskopi, i kombinasjon med komplementære og state-of-the-art *ex vivo* immunrespons- og celle-karakteriserings metoder. Å være en del av 180°N gir spennende muligheter for tverrfaglig samarbeid, validering av resultater og utveksling av tracere og protokoller.



ARBEIDSPAKKE 4

Maskinlæring

Stian Normann Anfinssen, førsteamanuensis og leder av Forskningsgruppe for maskinlæring, Fakultet for naturvitenskap og teknologi, UiT – Norges arktiske universitet

Arbeidspakken innenfor maskinlæring vil utvikle metoder for dataanalyse som skal støtte opp under de øvrige arbeidspakkene. Målet er å utnytte ekspertise i kunstig intelligens til å hjelpe til med å løse de medisinske forskningsspørsmålene i 180°N-prosjektet. For å gjøre jobben har vi ansatt en postdoktorstipendiat som har solid bakgrunn innenfor dyp læring ved hjelp av kunstige nevralt nettverk, og mye erfaring med forskning på kombinert bruk av ulike typer bilder.

Vi fokuserer spesielt på hvordan vi kan sammenstille bilder fra PET, MR og CT-skannere. Hver for seg gir disse avbildningsmetodene oss innblikk i ulike aspekter ved pasientens anatomi og fysiologi, men sammen kan de gi et mer helhetlig bilde og hjelpe til med å avdekke den underliggende medisinske sannheten. I dette arbeidet er det interessant å finne maskinlæringsmetoder som kan oversette mellom de ulike bildemodalitetene. Dette gjør vi både for å komplettere pasientinformasjonen med bildetyper som ikke finnes, for å oppdage endringer og abnormaliteter gjennom kombinert bildeinformasjon, og for å oppdage medisinsk relevante artefakter i bildene med en sensitivitet som er større enn det en menneskelig observatør - i dette tilfellet kvalifisert helsepersonell - kan tilby.

Metodene som utvikles vil bli brukt i studier av ulike kreftformer. Forskningsarbeidet foregår i nært samarbeid med produsenten av de medisinske apparatene ved PET-senteret i Tromsø, Siemens Healthineers, og andre forskningsinstitusjoner innenfor 180°N-prosjektet og dets nettverk.



Foto: Karl Jørgen Marthinsen

TRONDHEIM

KLINISKE MULTISENTERSTUDIER

– forbedret diagnostikk og behandling av kreft og demens

Antall kreftpasienter i Norge, og verden for øvrig, er økende, hovedsakelig på grunn av en økende og aldrende befolkning. En aldrende befolkning innebærer også et økende antall mennesker med kognitiv funksjonsnedsettelse og demens. Disse pasientgruppene representerer til sammen betydelige utfordringer for helsepersonell og samfunnet som helhet. Både kreft og demens er komplekse sykdommer med stor variasjon. Det er derfor nødvendig at behandling og oppfølging av disse pasientene er persontilpasset, det vil si «rett behandling, til rett tid, i rett pasient». Hybrid PET/MR er en nukleærmedisinsk metode som har vist stort potensial nettopp for disse pasientgruppene. Denne avbildningsmetoden gir molekylære, fysiologiske og anatomiske bilder i en og samme undersøkelse, og vil derfor bidra til ny og forbedret forståelse av patofysiologien.

Hovedmålet med prosjektet er å implementere og utvikle nukleærmedisinske metoder for diagnostikk, oppfølging og måling av behandlingsrespons i pasienter med kreft og demens. Dette skal vi gjøre ved å gjennomføre kliniske multisenter studier på tvers av sykehusene i Trondheim, Tromsø og Bergen. Hovedtemaene i prosjektet vil være deteksjon og karakterisering av kreft og demens, bildeveiledet nevrokirurgi og stråleterapi, og utvikling av nye robuste og klinisk relevante bildeanalyseverktøy.

Multisenterstudien vil bli koordinert fra Trondheim, men pasientinkludering og avbildning vil foregå i alle

partnerbyene. Ved hjelp av hybrid PET/MR vil prosjektet forene nukleærmedisin og radiologi, og legge til rette for interdisiplinært samarbeid på tvers av sykehusene og universitetene i Tromsø, Trondheim og Bergen, også ved hjelp av et sterkt internasjonalt samarbeid. Den unike kombinasjonen av hybrid PET/MR vil gi oss et solid grunnlag for fremtidig utvikling av presisjonsdiagnostikk og persontilpasset behandling.

VITENSKAPELIG RÅD

Toril Hernes, professor, Pro-rektor for Innovasjon, NTNU

Tom Anders Stenbro, distriktssjef Kreftforeningen Trøndelag og Møre og Romsdal

Wouter van Elmpt, program manager
Innovation Team, MAASTRO Clinic, Maastricht, Nederland; professor, Maastricht University

Anette Storstein, styreleder i Hjernerådet, overlege, dr. med., Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus

Bernhard Sattler, leder Medical Physics Nuclear Medicine; associate professor, Medical Engineering, University Hospital Leipzig, Tyskland

Mona-Elisabeth Revheim, førsteamannuensis, Oslo Universitetssykehus og Universitetet i Oslo



ARBEIDSPAKKE 1

Prostatakreft

Tone Bathen, professor, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU

Torgrim Tandstad, onkolog, Kreftklinikken, St. Olavs Hospital; førsteamanuensis, Institutt for klinisk og molekylær medisin, Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU

1 av 8 menn blir diagnostisert med prostatakreft i løpet av livet. Avbildning med PET ved bruk av traceren prostataspesifikt membran antigen (PSMA) har vist lovende resultater for diagnostikk og behandlingsplanlegging i ulike stadier av sykdommen, men det er foreløpig få resultater fra større multisenterstudier. WP1 har som mål å etablere harmoniserte protokoller for PSMA-PET (i kombinasjon med hybrid MR og CT) for å evaluere nytte og nøyaktighet av metoden for deteksjon av høyrisiko-prostatakreft (studie 1) og tilbakefall (studie 2). Videre vil vi undersøke nytten av PSMA-PET for behandlingsoppfølging i pasienter med metastatisk prostatakreft (studie 3). Studiene vil bli utført med prospektiv, multisenter-design, hvor pasienter vil bli rekruttert og avbildet ved sykehusene i Trondheim, Tromsø og Bergen.



ARBEIDSPAKKE 2

Bruk av aminosyre PET/MR for diagnostikk av gliomer og hjernemetastaser

Live Eikenes, førsteamanuensis, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU.

Anna Karlberg, medisinsk fysiker, Klinikk for bildediagnostikk, St. Olavs Hospital, og post doktor, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU.

MR benyttes i dag for å diagnostisere pasienter med hjernetumor, men det har visse begrensninger når det gjelder å kunne identifisere graden av malignitet, utbredelse av tumorvevet og å skille levedyktig tumorvev fra behandlingsinduserte endringer i hjernen. Mange ulike hjernesvulster har imidlertid vist et økt opptak av aminosyrer sammenlignet med friskt hjernevev, og dette forhøyede opptaket kan vi avbilde ved hjelp av aminosyre tracere og en PET skanner. Ved å benytte både MR og PET i samme undersøkelse har vi derfor muligheten til å forbedre diagnostikk, kirurgi, biopsi, strålebehandling og terapierespons. Tre av de mest lovende aminosyre PET-tracerne (^{11}C -MET, ^{18}F -FET og ^{18}F -FACBC) vil bli evaluert med PET/MR i denne studien, hvor hovedmålet er å forbedre diagnostisk nøyaktighet i pasienter med gliom og hjernemetastaser før og etter behandling.



ARBEIDSPAKKE 3

Tidlig og sen debut av kognitiv svikt

Asta Håberg, professor, Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap, Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU.

Geir Bråthen, klinikkssjef, Nevroklinikken, St. Olavs Hospital; førsteamanuensis, Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap, Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU.

Problemer med hukommelse eller andre mentale ferdigheter kan være et tidlig tegn på demens, men det kan for eksempel også forekomme ved depresjon eller på grunn av en hjernevulst. Alzheimers sykdom er den vanligste formen for demens og kjennetegnes av noen spesielle typer utfellinger som skader hjernefunksjon og leder til hjernecelledød etter hvert. Disse utfellingene kan man kun indentifisere ved hjelp av ulike typer PET undersøkelser. PET avbildning av hjernen i personer med hukommelsesproblemer kan dermed gi innsikt i om årsaker til hukommelsesproblemet er knyttet til Alzheimers sykdom og hvor utbredte disse endringene er. MR avbildning av hjernen kan ikke vise Alzheimers forandringer slik som PET avbildning kan. Allikevel kan MR av hjernen gi annen viktig informasjon om hjernen, som for eksempel type og utbredelse av karsykdom i hjerne, grad av tap av hjernevev, og framstilling av annen type sykdom som kan gi problemer med hukommelse eller andre mentale ferdigheter. Kombinasjonen PET og MR av hjernen vil dermed avdekke komplementær informasjon om hjernens helsetilstand. I dette prosjektet vil ulike typer PET metoder benyttes sammen med omfattende MR avbildning av hjernen for å undersøke hvilken metode eller kombinasjon av metoder, som best forutsier framtidige hukommelsesproblemer, og best skiller Alzheimers sykdom fra annen årsak til problemer med hukommelse og andre mentale ferdigheter.



ARBEIDSPAKKE 4

Strålebehandling

Kathrine Røe Redalen, førsteamanuensis, Institutt for fysikk, Fakultet for naturvitenskap, NTNU.

Mirjam D. Kaminka Alsaker, onkolog, Kreftklinikken, St. Olavs Hospital; forsker, Institutt for klinisk og molekylær medisin, Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU.

I arbeidspakke 4 er målet å etablere anvendelsen av PET- og MR-bilder for å forbedre strålebehandling av kreftpasienter. Vi vil ta PET- og MR-bilder både før og underveis i strålebehandlingen for å utvikle nye metoder for såkalt bildebasert, biologisk tilpasset strålebehandling. Formålet med dette er å optimalisere strålebehandlingen i henhold til den underliggende biologi i hver pasients kreftsykdom basert på PET- og MR-bildene. Dette kan man deretter bruke til å forbedre behandling med både vanlig strålebehandling som gis med såkalte fotoner, og protonterapi som er en ny og mer presis form for strålebehandling som vil være tilgjengelig i Norge fra 2023. I tillegg kan PET- og MR-bildene være nyttige for å forutsi prognosen til pasienten samt evaluere behandlingseffekter underveis i strålebehandlingen. Det siste gir oss muligheten til å endre behandlingen slik at best mulig resultat kan oppnås. Vårt overordnede mål er å bidra til videre utvikling av person-tilpasset, høypresisjons strålebehandling som resulterer i forbedret sykdomsutfall, mindre bivirkninger av behandlingen og bedre livskvalitet for kreftpasienter.



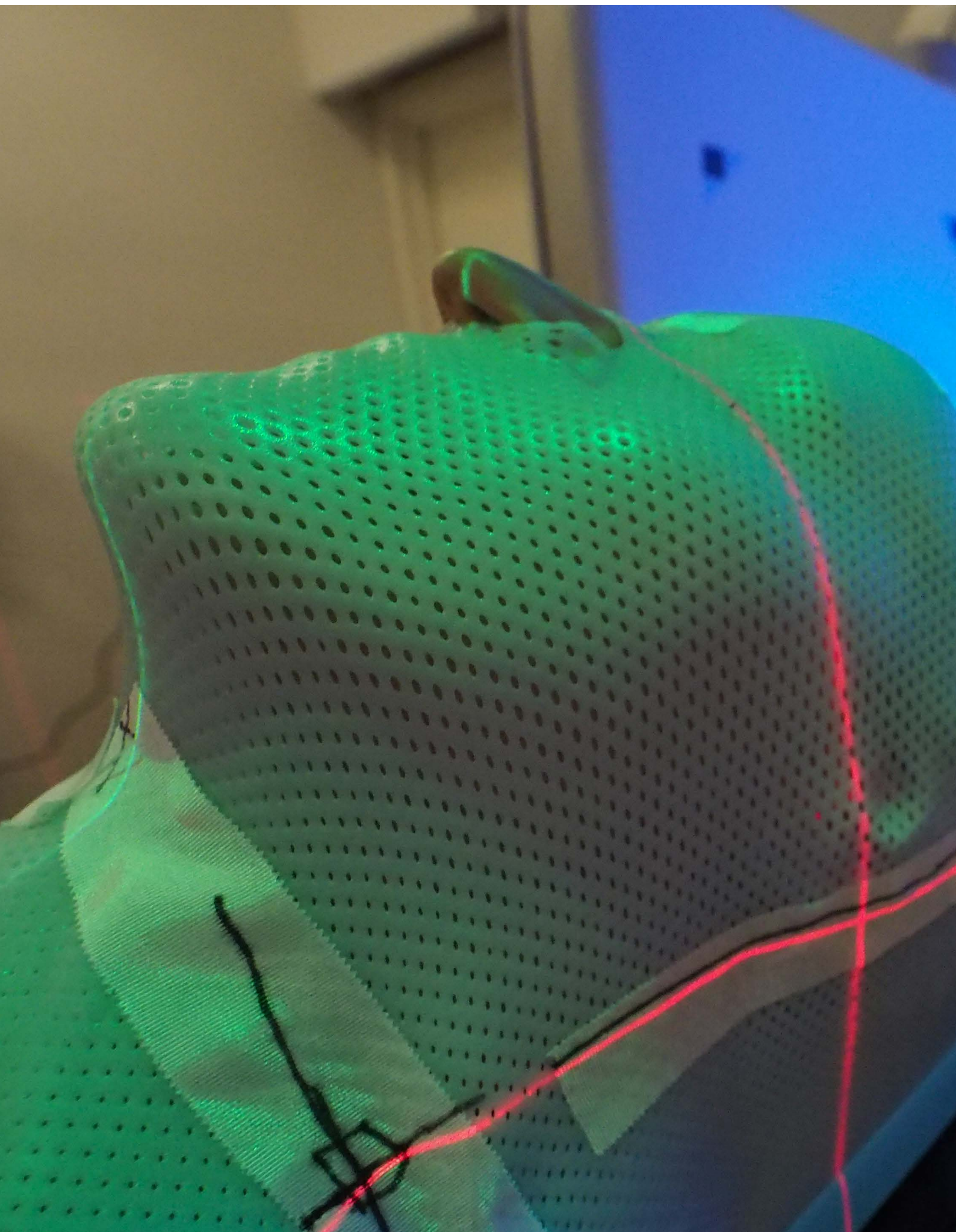
ARBEIDSPAKKE 5

Maskinlæring

Pål Erik Goa, førsteamanuensis, Institutt for fysikk, Fakultet for naturvitenskap, NTNU

Mattijs Elschot, forsker, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU

I arbeidspakken for maskinlæring har vi som mål å utvikle og validere nye metoder som utnytter den kvantitative karakteren til PET- og MR-bildene. Disse metodene kan for eksempel brukes til å støtte leger med å ta klinisk beslutninger. Vi vil utvikle verktøy for kvalitetssikring og preprosessering av bildene, samt maskinlæringsalgoritmer med fokus på å klassifisere sykdom og å oppdage endringer over tid. Disse metodene vil bli brukt for å svare på viktige kliniske spørsmål innen kreft og demens.





Mange pasienter med hode- og halskreft får strålebehandling av kreftsykdommen. Hver pasient får tilpasset en maske som de bruker både under avbildning (PET, MR, CT) der kreftsykdommens utbredelse bestemmes og under strålebehandlingen. Masker er viktig for å redusere bevegelser under behandlingen og også for å kunne reprodusere samme behandling fra dag til dag.

Foto: Per Henning/NTNU

Stipendiat 180°N - Bergen

Sara Barranco Campos

**Nye TRACERE er
nøkkelen til mer
informasjon**



Foto: Eirin Alme/ UiB

Mye av nøkkelen til en mer utstrakt bruk av PET ligger i å utvikle nye tracere. En ikke helt enkel oppgave når nukliden man bruker har en halveringstid på 20,4 minutter.

Sara Barranco Campos studerte kjemi ved Universidad Complutense de Madrid (UCM), Spania, men etter en Erasmus-utveksling og praksisplass ved Universitetet i Bergen, falt valget på å ta en master i Hans-René Bjørsviks gruppe som fokuserer på design og utvikling av nye metoder, så vel som design og redesign av totalsyntesen av aktive biologiske forbindelser med potensielle anti-kreft egenskaper.

Derfra var det kort vei til å søke på en ph.d.-stilling innen samme gruppe i 180°N, hvor Saras rolle er å designe og utvikle metoder for radiomerking av potensielle forløpere med ^{11}C og i noen tilfeller redesign av totalsyntesen av forløpere for planlagt ^{11}C merking. Disse forløperne kan være godkjente legemidler eller lederforbindelser (lead compounds) som ved PET-undersøkelser kan gi viktig informasjon.

Et av prosjektene Sara er med på, involverer schizofrenimedisinen Clozapine, som i andre studier har vist seg å være giftig for kreftceller. Fordi medisinen av nødvendige årsaker allerede krysser blod-hjerne barrieren, og fordi den er et godkjent legemiddel og derfor trygg i bruk, undersøkes det om den kan brukes i behandling av hjernesvulster. For å måle effekt, må medisinen merkes med PET-tracere, og det er her Sara kommer inn.

Flere PET tracere

«Flere PET tracere vil kunne gi tilgang til en utrolig mengde verdifull informasjon for forskning og medisin. Aktive seter kan utforskes for utviklingen av nye medisiner, man kan undersøke hvordan nye og allerede godkjente medisiner faktisk virker, og man kan undersøke hvordan kjemiske forbindelser krysser kroppens membraner – og hvordan.»

«Men denne utrolige mengden informasjon er i dag låst på grunn av tilgangen på radioaktive sporstoffer, som igjen er begrenset av dagens markeringsmetoder og den korte halveringstiden til radionuklidene.

«Derfor er design og utvikling av radiomerkningsmetoder nøkkelen til å bruke PET i en mer utstrakt grad.»

Den korte halveringstiden er kanskje den aller største utfordringen i forskningen – ^{11}C nukliden har en halveringstid på bare 20,4 minutter, noe som gir en vesentlig begrensning på type reaksjons- og opparbeidingsmetoder som kan benyttes. Men, som Sara sier, «alle prosjekter som går på utviklingen av nye metoder har utfordringer fordi det involverer kjemi som aldri har blitt forsøkt før. Å finne de riktige reagensene, optimere forholdene og opparbeiding er konstante utfordringer som kan løses ved å endre variablene og å ikke gi seg.»

«Flere PET tracere vil kunne gi tilgang til en utrolig mengde verdifull informasjon for forskning og medisin. Aktive seter kan utforskes for utviklingen av nye medisiner, man kan undersøke hvordan nye og allerede godkjente medisiner faktisk virker, og man kan undersøke hvordan kjemiske forbindelser krysser kroppens membraner – og hvordan.»

Forsker 180°N - Tromsø

Mathias Kranz

**Nye radio-tracere for
HJERNESVULSTER**



Foto: Karl Jørgen Marthinsen

Glioblastomer er den mest aggressive og dødelige typen hjernekreft. Men med nye PET tracere kan det bli lettere å avbilde – og behandle. Foreløpige resultater er lovende.

Mathias Kranz er fra Tyskland og kom til Norge i 2019 for å forske på PET/MR bruk innen hjerne-
svulster. Bakgrunnen hans er fra medisinsk fysikk, og han har jobbet i Tyskland og USA for å etablere
hjernesvulstmodeller for å teste nye avbildnings- og
behandlingsmetoder.

«180°N-prosjektet tilbyr de riktige plattformene for at
jeg kan bruke kunnskapen min i utviklingen av radio-
farmaka for diagnose og behandling av hjernekreft.
Og selv om Tromsø ser ut som om det er langt fra
resten av verden på kartet, har de laboratoriestyr
i verdensklasse.»

Mathias tilhører Arbeidspakke 2 i Tromsø, som jobber
med utviklingen av nye, små radioaktivt merkede
molekyler som kan bryte gjennom blod-hjerne bar-
rieren for å avbilde og behandle svulster – spesielt
glioblastomer – i hjernen. De har testet potensielle
biologiske mål (reseptorer, kinaser) og valgt tre av
dem for å utvikle et stoffbibliotek som skal testes i
dyremodeller med hjernesvulster.

Bedre behandling og overlevelse

Det overordnede målet er å finne en passende sub-
stans som kun treffer kreftvev i hjernen og markere
den med passende radioisotoper for avbildning (^{18}F ,
 ^{64}Cu) og behandling (^{67}Cu , ^{89}Zr). De undersøker også
med sine nyutviklede PET-avbildnings-substanser,
hvordan kombinert cellegift og strålebehandling
påvirker pasienttilpasset behandling.

«Vi jobber med å finne en forbedret behandlingsstra-
tegi basert på avbildnings- og behandlingsstudier,
for å forbedre overlevelse av denne grusomme
sykdommen.»

Gode resultater så langt

Selv om gruppen er relativt nyopprettet, har de
oppnådd gode resultater: «Vi har klart å utvikle et
helt nytt, radioaktivt merket molekyl (radiotracer)
og injisert det i friske mus. De første resultatene er

veldig lovende og vi kan se at det krysser blod-hjerne
barrieren.

«Men nå er det på tide å måle hvordan stoffet binder
seg til målet og eventuelle utilsiktede måter stoffet
binder seg til andre ting enn målet i kroppen. Vi
kommer til å bruke cellebindings-eksperimenter for
å vise bindingsstyrke for den nye forbindelsen vi har
utviklet.»

Museblod og hjernevev kan gi svar på om, og i hvilken
grad, radioliganden har blitt brutt ned i kroppen.
Samtidig skal det testes om forbindelsen er stabil i
blod ved å bruke forskernes eget blodplasma.

«Alle disse stegene er tidkrevende og forskerne må
være synkronisert for at forsøkene skal bli vellykket.
Dette er en av de største utfordringene, som vi prø-
ver å løse med ukentlige teammøter før vi starter et
bestemt eksperiment.»

Når det er sagt, så sier Mathias at han «er overbevist
om at han vil ha de første, lovende resultatene klare
innen tre måneder.»

Trives i Tromsø

Forskningsgruppen har en god sammensetning av
ekspertise og kulturelle bakgrunner som gjør arbeids-
hverdagen veldig trivelig. «Tromsø er virkelig det beste
stedet jeg har bodd så langt. Det er vel første gangen
jeg og familien min har opplevd skikkelige og lange
vintre. Dette sammen med det skandinaviske fokuset
på familieliv, gjør at jeg ikke har noe å klage på og jeg
ser fram til mange suksessrike år innen forskning her
oppe.»

*«Vi jobber med å finne en forbedret
behandlingsstrategi basert på avbildnings- og
behandlingsstudier, for å forbedre overlevelse
av denne grusomme sykdommen.»*

Stipendiat 180°N - Trondheim

Bendik Skarre Abrahamsen

**PET/MR i
kampen mot
PROSTATAKREFT**



Foto: Karl Jørgen Marthinsen

Hva skal til for at PET i kombinasjon med MR skal kunne gi pasienter raskere og mer presis diagnose? Og hvordan kan PET/MR gjøres like godt, om ikke bedre, enn PET/CT og spare pasienten for en ekstra runde med undersøkelser og stråling?

Med en sving. grad i matematikk og fysikk, og en nærmest medfødt interesse for medisinsk teknologi, så har det 'alltid' ligget i kortene at Bendik Skarre Abrahamsen kom til å spesialisere seg innen biofysikk og medisinsk teknologi.

«Det som for alvor startet løpet som etter hvert skulle lede meg fram til 180°N-prosjektet var et fag jeg tok da jeg var på utveksling i Milano, som het 'Medical applications of radiation fields'. Her hadde jeg mitt første møte med PET og nukleærmedisinen. Spesielt multimodalitetsaspektet ved PET/MR-avbildning gjorde inntrykk på meg.»

'Vanlig' MR kan vise anatomi, diffusjon og hjerneaktivitet, men fusjoner det med PET-bilder, så får man et helt hav av komplementær informasjon. Avhengig av traceren, kan PET fortelle noe om metabolisme, uttrykk av forskjellige membranproteiner og hypoksi.

PET/MR og prostatakreft

Forskningsgruppen til Bendik jobber med å undersøke nytteverdien og det fremtidige potensialet for PET/MR for prostatakreft – både for å sette primær diagnose og for å oppdage tilbakefall.

«PET/CT regnes i dag som en gullstandard for PET signal. I den første studien min forsøker vi å finne ut av om hvor PET signalet kommer fra har noe å si for valg av videre behandling for pasienter med mistanke om tilbakefall etter prostatakreft. Med andre ord: vil de litt dårligere PET-bildene fra PET/MR føre til annerledes valg av behandling enn dersom PET bildene kommer fra PET/CT?

«Videre skal jeg undersøke ulike måter å forbedre PET/MR bildene. Dette skal vi gjøre på flere forskjellige måter. En metode vi skal teste er å bruke høyoppløste MR bilder mer aktivt i rekonstruksjonene av PET bildene fra PET rådataene. Mer spesifikt går dette ut på at vi benytter den anatomiske informasjonen som finnes i MR bildene til å guide rekonstruksjonsprosessen. Sammen med en partner i Nederland har vi testet

ut en høyoppløst MR sekvens for å lage syntetiske CT bilder. Vi håper å bruke denne sekvensen til både attenuasjonskorreksjon og til å guide PET rekonstruksjonsprosessen som nevnt overfor.»

Det er et kjent problem at PET/MR bilder har visse feilkilder i forhold til bildene som kommer fra PET/CT. For eksempel vil lesjoner som ligger i nærheten av bein ofte ha signaler som antyder betydelig lavere aktivitet enn det som er realiteten. Derfor skal gruppen Bendik tilhører bruke dyp læring til å finne et mønster i feilene PET/MR har i forhold til PET/CT. Dette bør gjøre det mulig å justere PET/MR til å kvantitativt bli likere PET/CT bildene.

Bedre diagnostisering

Det overordnede målet med forskningen er å gjøre PET/MR enda bedre og nyttigere i klinisk praksis, slik at diagnoser kan stilles tidligere og mer presist.

«Bedre PET fra PET/MR vil gi større tiltro til modaliteten som helhet. Dette vil åpne dørene for større studier der man utforsker den komplementerende informasjonen tilgjengelig i PET og MR bildene ytterligere. Dette vil forhåpentligvis bedre nytteverdien av PET/MR på allerede kjente bruksområder, og åpne for nye.»

Men det er noen utfordringer på veien:

«Spesielt vil jeg fremheve at på grunn av den stadige utviklingen av tracere vil nødvendigvis utviklingen av veletablerte leseprotokoller henge litt etter. For å sammenligne lesingen av PET bilder mellom sentre og for å gjøre forskningen reproducerbar, er formaliserte lesingsprotokoller nødvendige.

«For lesing av PSMA PET bilder finnes det foreløpig ingen veletablert protokoll. Vi har samarbeidet med nukleærmedisinere i Trondheim, Tromsø og Bergen for å lage et utkast til en slik protokoll som nå er i ferd med å testes i praksis.»



*Senioringeniør Torill Sjøbakk i
arbeid på laben i Trondheim.*





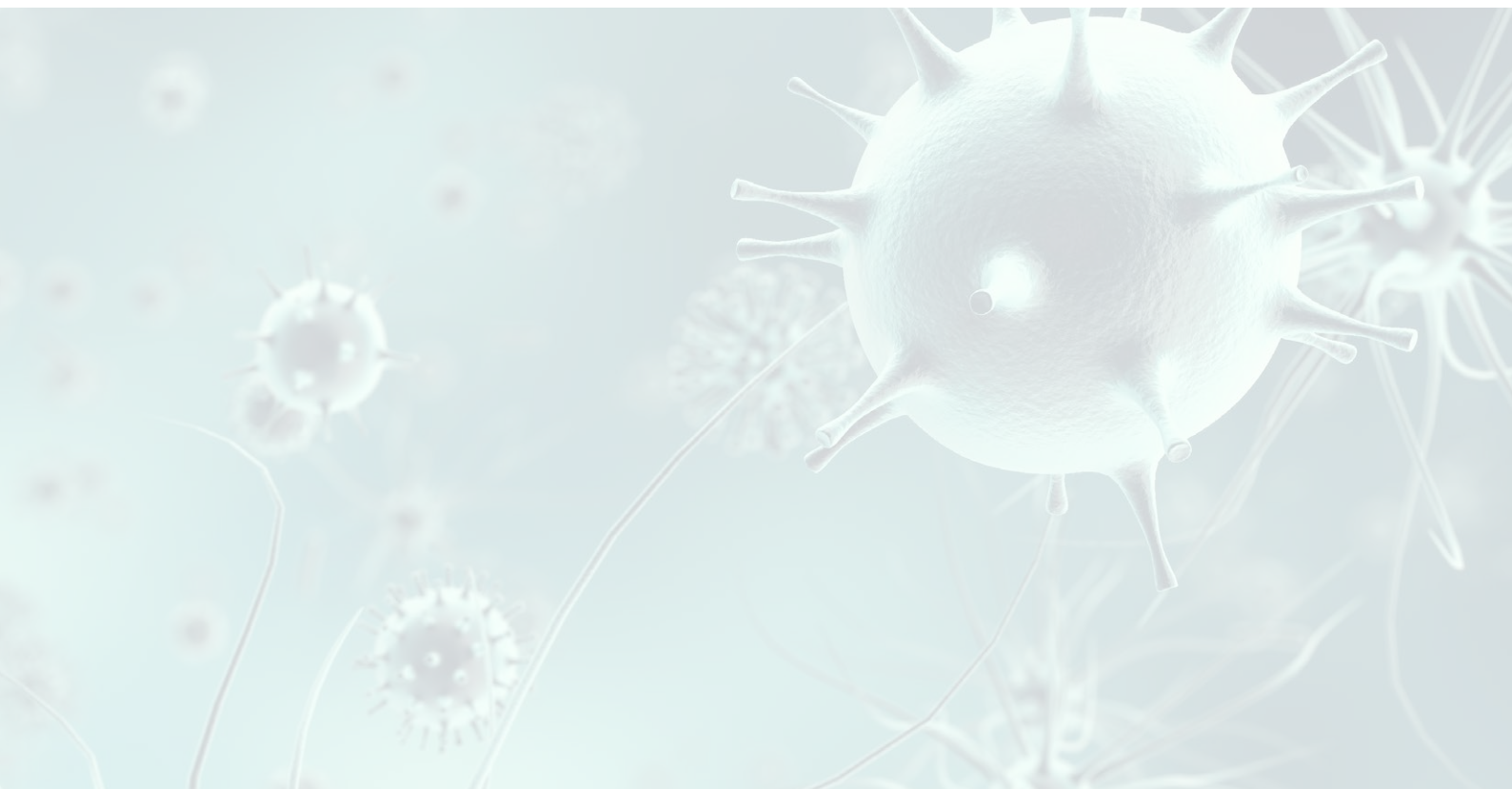
Arbeidspakke 2 Bergen

Utvikling av ny PET-nuklide

Produksjon av radionuklider er en essensiell del av PET-diagnostikk. Utvikling av nye produksjonsmåter og nye nuklider er ikke hverdagskost. I arbeidspakke 2 i Bergen skal en helt ny PET-nuklide utvikles, og kjemiske metoder skal etableres for å utnytte denne diagnostisk.

Innen PET-diagnostikk benyttes i dag en rekke radionuklider med bestemte egenskaper for å danne diagnostiske bilder. Hvilken nuklide som benyttes avhenger av hvilket mål molekyl en ønsker å benytte, samt de fysiske egenskapene til radionukliden. Fellesnevneren for PET-nuklidene er positronhenfallet som ved annihilasjon gir opphav til to 511 keV fotoner i 180° vinkel. Den største fysiske forskjellen på de ulike nuklidene er variasjonen i halveringstid. Blant de normalt sett mest benyttede PET-nuklidene er halveringstiden gitt fra drøye 2 minutter (^{15}O) opp til snau 2 timer (^{18}F). Mellom disse ytterpunktene finner vi ^{13}N , ^{11}C og ^{68}Ga , med henholdsvis 10 minutter, 20 minutter og 68 minutters halveringstid.

Tidsperspektivet til de fysiologiske prosessene vi ønsker å visualisere kan variere mye, spesielt hvis bærer-molekylet er av en viss størrelse som gir langsom biodistribusjon. For slike tilfeller er det ønskelig med PET-nuklider med lengre halveringstid. Det er allerede utviklet nuklider med lang halveringstid, for eksempel ^{64}Cu (12,7 timer) og ^{89}Zr (78 timer). Dette er relativt lange halveringstider og kan være i det lengste laget for en rekke applikasjoner. Vi tar sikte på å etablere og utvikle kjemiske metoder for en radionuklide med langt kortere halveringstid og som vil dekke et halveringstidsområde som ikke eksisterer per i dag. Vi har da valgt oss nukliden ^{45}Ti med halveringstid på 185 minutter. Med utgangspunkt i dette grunnstoffet og denne spesielle isotopen, vil det utvikles metoder for produksjon, for-edling og prosessering slik at denne kan benyttes innen PET-diagnostikk.



Oppbygning av ny nuklideproduksjon

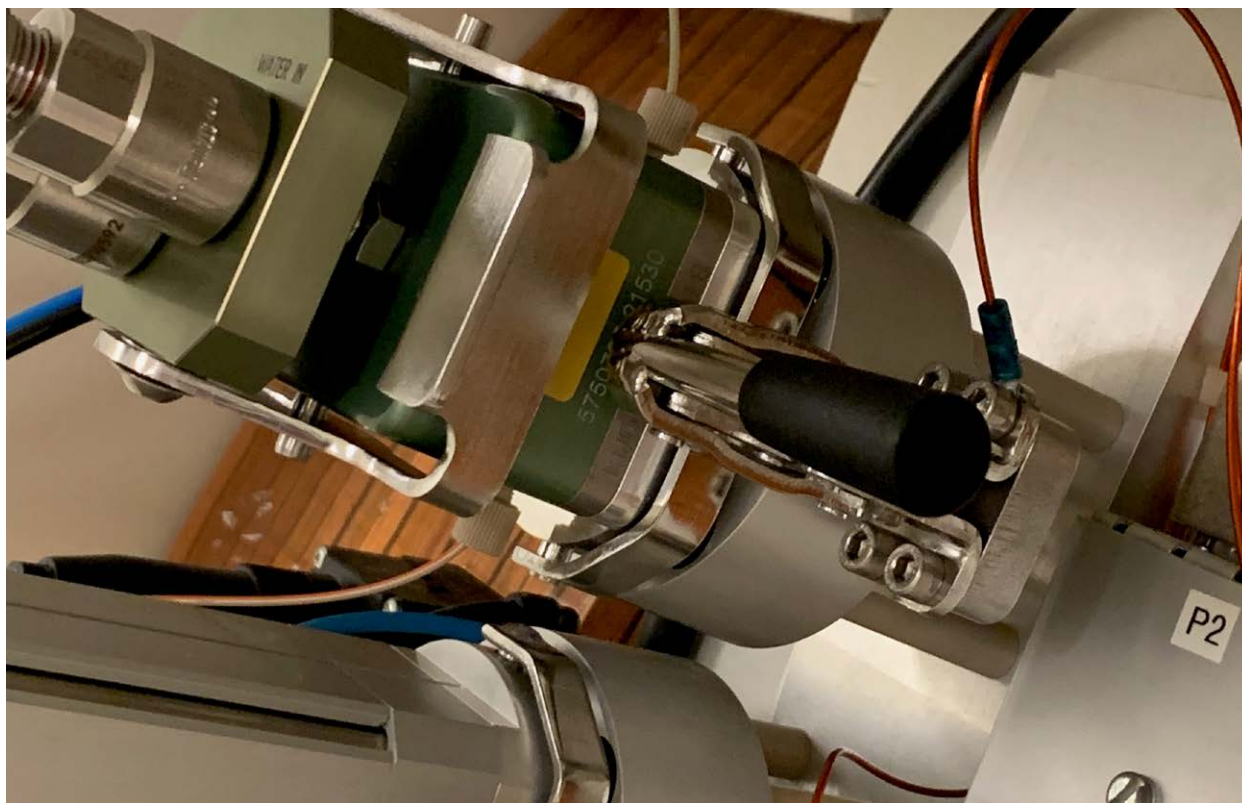
Produksjon av ^{45}Ti kan ikke gjøres med eksisterende infrastruktur i Bergen. Vi har derfor hatt behov for å investere i nytt teknisk utstyr til syklotronen. Dette inkluderer nytt syklotrontarget (Bilde 1), altså et kammer for bestråling av materie, og overføringslinjer til hotlab (Bilde 2). Target som er anskaffet er ikke laget for ^{45}Ti -produksjon, så arbeid pågår for å modifisere dette til optimaliserte betingelser for vår produksjonsprosess. Fra og med høsten 2020 er to masterstudenter i medisinsk teknologi ved Universitetet i Bergen engasjert i dette arbeidet og skal sammen med andre forskere se på hvordan denne nukliden kan produseres og prosesseres.

I motsetning til for eksempel ^{18}F -produksjon, som foregår ved bestråling av anriket ^{18}O -vann, må ^{45}Ti produseres ved å bestråle ^{45}Sc , altså en isotop av grunnstoffet scandium. Fordelen med dette er at grunnstoffet scandium er monoisotopisk, altså eksisterer kun ^{45}Sc i naturen. Dette forenkler prosessen med å skaffe til veie materiale som må bestråles. Oppgavene vi står overfor nå er å velge riktig scandium-forbindelse å bestråle, samt i hvilke konsentrasjoner og hvilken matriks dette skal foregå i. Betingelsene må bestemmes så nøyaktig som mulig for både å optimalisere ^{45}Ti -produksjonen, men også for å eliminere eventuelle urenheter i produksjonen. Hvis ikke energien til protonene som bestråler ^{45}Sc er optimal, vil en kunne danne ^{44}Ti med halveringstid

på over 60 år. Det ønsker vi for all del ikke å gjøre! Ytterligere er det viktig å unngå dannelsen av et høyt gasstrykk under produksjonen, noe som kan føre til lekkasjer mellom target og syklotronen. Dette er parametere vi jobber med teoretisk og modellerer før vi skal foreta praktiske forsøk.

Separasjon og merkingskjemi skal foregå i en FASTlab 2 Developer (Bilde 3), en syntesemodul som er kassetbasert og muliggjør både separasjon, opprensing og radiomerking. Dette er et samarbeid med GE Healthcare hvor vi vil dra nytte av deres ekspertise på blant annet programmering av FASTlab-sekvenser og optimalisering av syklotronparametere.

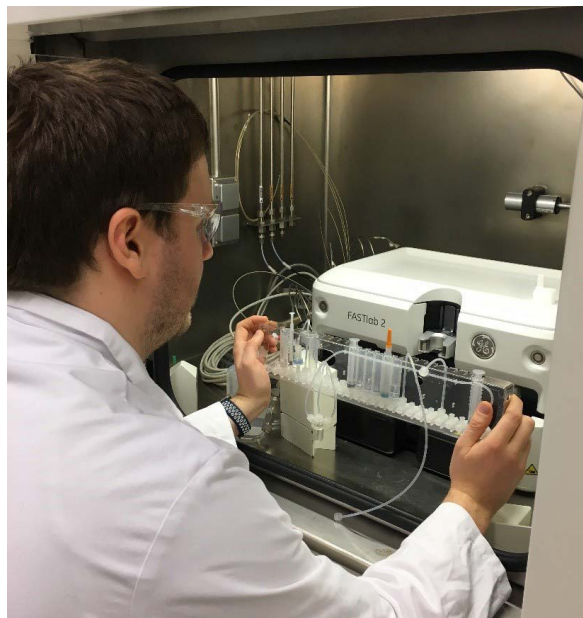
Parallelt med dette er det satt i gang metodeutvikling for komplekseringsskjemien til titan. Utfordringen her er instabiliteten til titanforbindelser i vandig miljø, og dermed også under fysiologiske betingelser. Her håper vi å kunne bidra til å forbedre stabiliteten og gjøre titanforbindelser tilgjengelige som PET-tracere i løpet av prosjektperioden.



Bilde 1: Syklotrontarget



Bilde 2: Hotcelle for prosessering av ^{45}Ti



Bilde 3: Montering av kassett i FASTlab 2 Developer

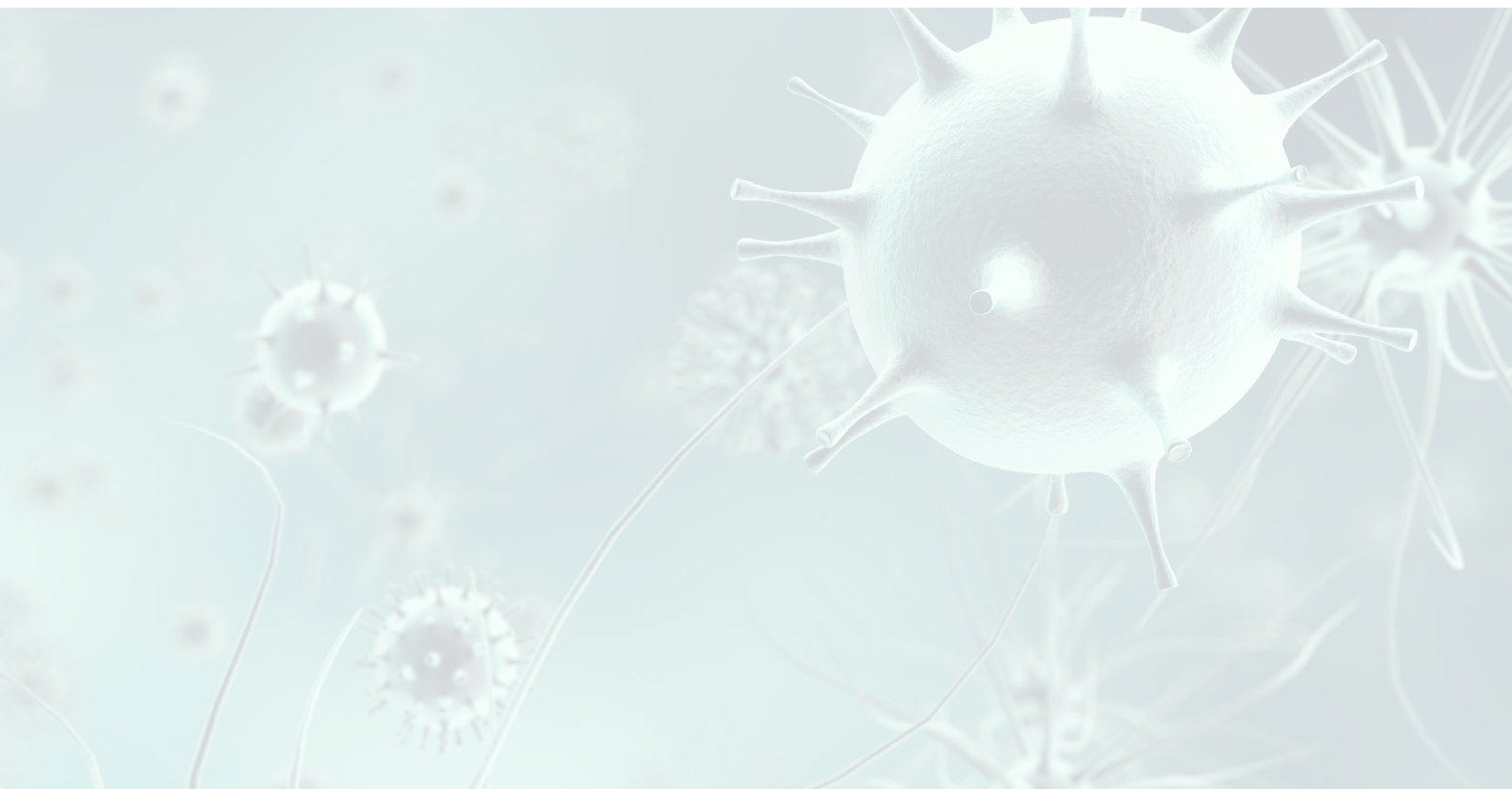


Bilde 4: Klargjøring av syklotron for ^{45}Ti -produksjon, Foto: Tom Christian Holm Adamsen

Hjerneforskning på mus gir håp for fremtidens **PASIENTBEHANDLING**

En av de alvorligste krefttypene i hjernen er glioblastom. Tre av 100 000 i Europa blir diagnostisert med denne krefttypen. Det tilsvarende 25 % av alle ondartede krefttilfeller i nervesystemet. Forsøk på å behandle glioblastom enten med kirurgi, cellegift eller stråleterapi (eller en kombinasjon av disse) fører sjelden til at pasienten blir frisk. I gjennomsnitt vil den tradisjonelle behandlingen øke levetiden med 14 måneder etter diagnostetidspunktet.

Det er flere grunner til at behandlingene ikke er særlig effektiv. Det kan være betinget i svulstens vekstmønster og lokalisasjon, evne til å utvikle nye blodårer (angiogenese) og at cellene har forandret seg bort fra de opprinnelige cellene. Dette fører til at det ofte er rester av kreftvev i hjernen etter kirurgi og at kreftcellene utvikler motstandskraft (resistens) mot cellegift og stråleterapi. Derfor vil nesten alle glioblastomer vokse på nytt i hjernen etter behandling. For å øke effekten må fremtidige behandlinger være mer målrettet til den pasientspesifikke svulstprofilen. For å få til dette må det utvikles bedre verktøy både for diagnostikk og terapi. Dette er kjent som presisjonsdiagnostikk og persontilpasset behandling. I vårt arbeid tar vi utgangspunkt i tre spesifikke karakteristika ved glioblastom som vi ønsker å avbilde ved hjelp av PET-teknologi. De samme karakteristika vil deretter være et utgangspunkt for målrettet radioaktiv behandling. Vi søker derfor etter målrettet molekylær diagnostikk og oppfølging, og benytter de samme målene ved terapi. Denne behandlingsstrategien kalles for TERANOSTIKK, hvor det altså gjøres TERApi etter målrettet diagNOSTIKK.



Foreløpige resultater

De tre karakteristika, eller sporingsmål, vi ønsker å konsentrere oss om for radioaktiv diagnostikk og terapi, er: i) EGFR, ii) CDK7 og iii) A2B. Alle viser en sammenheng med kreftens aggressivitet og påfølgende dårlige resultater fra behandlinger. I vår studie har vi utviklet sporingsstoffer for å avdekke de tre sporingsmålene.

EGFR: EGFR reseptorer uttrykkes det mye av i kreftvev fra glioblastom. Vi har nå designet en rekke sporingsstoffer som binder seg til tyrosin-kinase (TK)-domene av EGFR reseptoren.

Sporingsstoffet, som skal merkes med et radioaktivt metylkarbon (radiosyntese), ble laget i synteselaboratorier hos våre samarbeidspartnere ved Institutt for Kjemi ved UiT. Syntesen hadde seks trinn og gav oss et godt utbytte på 39 %. Da alle analyser var utført utviklet vi en metode for å merke stoffet med radioaktivt metyljodid. I en syntesemodul ble radioaktivt karbondioksid, fra syklotronen i PET-senteret ved UNN, omdannet til metyljodid og satt sammen med vårt molekyl for å gi sporingsstoffet en radioaktiv komponent (figur 1). Det radioaktive sporingsstoffet ble renset opp ved hjelp av veskekromatografi og etter å ha fjernet etanol, som stoffet vaskes ut med, ble det behandlet med polysorbat for å kunne injisere stoffet i mus. Foreløpige studier viser at stoffet krysser blod-hjerne-barrieren i friske mus.

CDK7: I mange krefttyper, deriblant glioblastom, ser man en overproduksjon av CDK7. Et kjent sporingsstoff med egenskaper som gjør det mulig å krysse blod-hjerne-barrieren, og som binder CDK7, er pyrazolotriazin LDC3140.

Sporingsstoffet lagde vi med ni trinn med 5 % utbytte. Sporingsstoffet ble analysert vha NMR og høyoppløsnings-massespektrometri (HR-MS) og renheten ble verifisert med HPLC. Den radioaktive syntesen har vi begynt med i november 2020.

For å undersøke spesifisiteten av stoffets binding til CDK7 utviklet vi en prosedyre for Western Blotting (WB) i forskjellige cellelinjer (A341, BT474, U251). Protein fra disse cellene ble isolert og proteinkonsentrasjonen målt med WB. CDK7 ble tydelig verifisert ved hjelp av WB i glioblastomceller fra cellelinjen U251 (Figur 2).

A2B: A2B reseptorens betydning for å stimulere tumorutvikling har blitt påvist tidligere. Aktivisering av A2B reseptorene stimulerer tumorvekst, angiogenese, spredning og endringer i immunsystemet. Det har blitt vist at A2B er betydelig overprodusert i de fleste kreftceller. Enkelte legemiddelstudier har vist at A2B er et godt mål for cellegift-behandling. Nylig er det kommet studier som viser at forbehandling med en A2B reseptor antagonist reduserer tumorvekst.

Vi har utviklet et sporingstoff, basert på en fluorinert struktur [^{18}F]9 som binder A2B reseptoren (figur 3). Den binder adenosin A2B reseptoren og har god selektivitet til andre adenosin reseptorer. Denne synteseruten gir lave utbytter i det siste steget og av den grunn utvikler vi nå en bedre syntese av molekylet.

Dyremodeller av hjernekreft

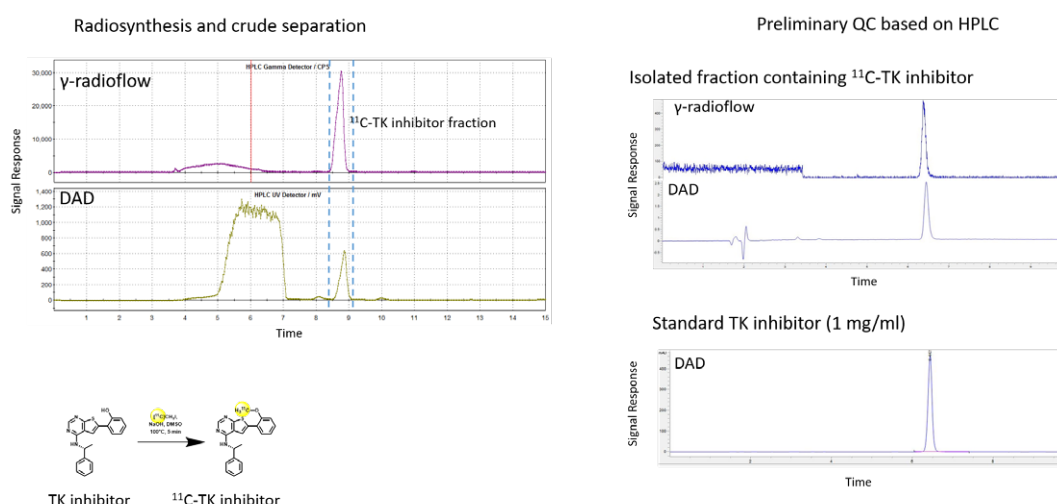
Vi har etablert gliom cellerlinjer (GL261-luc2, U251) ved kjerne-fasiliteten preklinisk PET ved UiT/UNN. Etter å ha testet for patogener har vi utviklet tumormodeller med subkutan injeksjon av 1 million celler i flanken på mus (ektopiske modeller). Svulstveksten har vi avbildet med bioluminescens (BLI) og MRI og tumorens aggressivitet (metabolsk aktivitet) har vi undersøkt med ^{18}F -FDG-PET/MR eller ^{18}F -FET-PET/MR for hhv glukose og tyrosin (figur 4). I det neste steget vil de nylig utviklede sporingmolekylene for EGFR/TKI, CDK7 og A2B bli undersøkt *in-vivo* for å vise binding til svulsten. Vi vil gjenta dette med intrakranielle svulster.

For MR-avbildning av hjernesvulstene i mus har vi etablerte protokoller som gir oss høyoppløselige bilder med forskjellige kontraster. I tillegg har vi satt opp prosedyrer for monitorering ved hjelp av MR og MR spektroskopi (MRS) for fremtidige behandlingsformål.

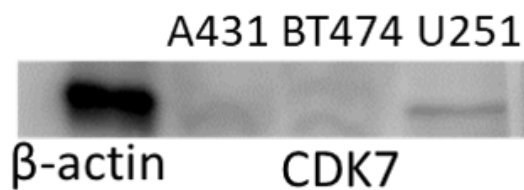
PET/MR avbildning av nyutviklede sporingstoffer

Etter å ha etablert protokoller for PET/MR avbildning av hjerne-kreft med vår nye prekliniske PET/MR skanner har vi utført hjerneavbildning på friske dyr (figur 5). Vårt nyutviklede karbon-11 merkede EGFR sporingstoff ble testet *in-vivo* med dynamisk PET/MR avbildning. Foreløpige og lovende resultater viser passasje gjennom blod-hjerne-barrieren og distribuering av stoffet til hjernen (figur 6).

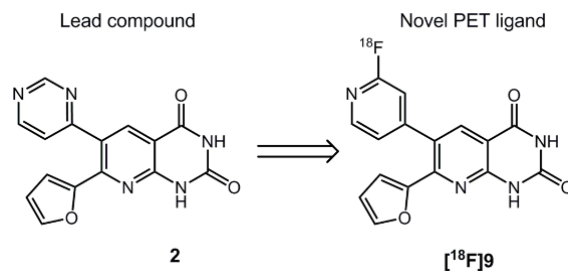
Ex-vivo eksperimenter pågår nå for å bekrefte stabiliteten av sporingstoffet, og for å bekrefte spesifisiteten til hjerneopptak av stoffet hos friske mus. Deretter vil stoffet bli undersøkt i dyremodeller med intrakranielle svulster (U251 og GL261-luc2), for å vise nytten av det nye stoffet for avbildning av hjernesvulster. Dersom våre forskjellige sporingstoffer fortsetter å vise lovende resultater, vil disse bli utviklet videre til bruk i pasienter for PET-avbildning av glioblastomer, måling av terapierespons og utvikling av radioaktive behandlingsstoffer.



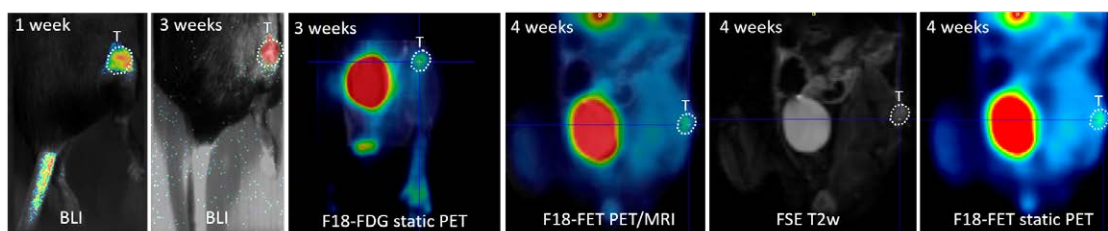
Figur 1: Resultater fra radiosyntese av ^{11}C -TKI.



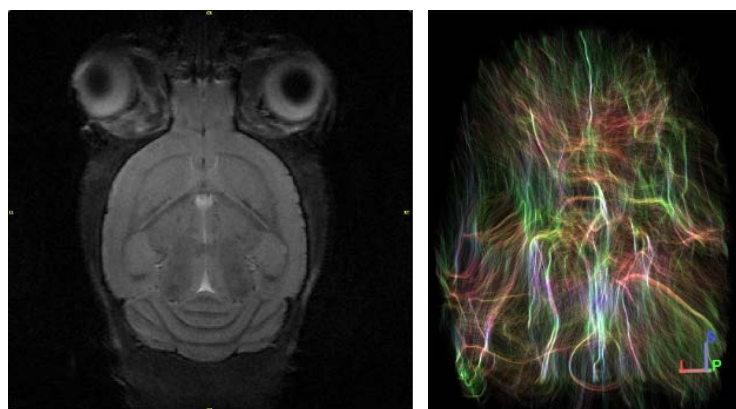
Figur 2: Western blotting viser at CDK7 uttrykkes i GBM celle-linje U251



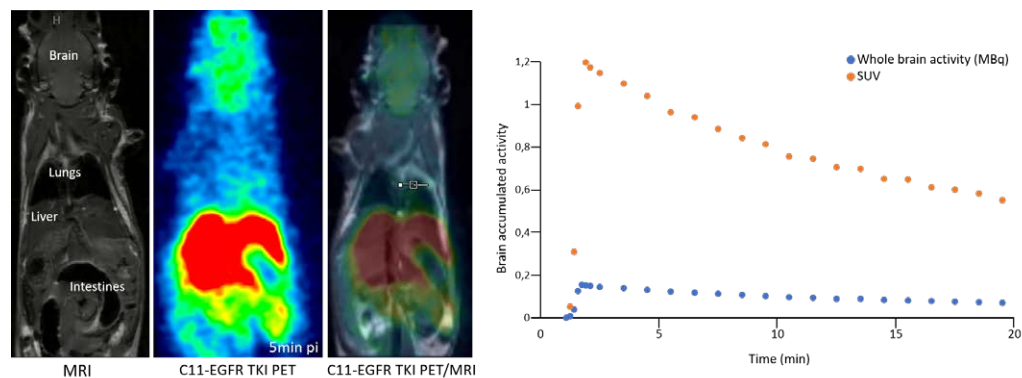
Figur 3: Utvikling av adenosin A2B reseptor ligand for PET avbildning



Figur 4: Etablering av ektopisk gliom tumor-modell i mus.



Figur 5: Ulike MR protokoller for analyse av musehjerne.



Figur 6: PET/MRI av ^{11}C -EGFR TKI 5 min etter injeksjon.

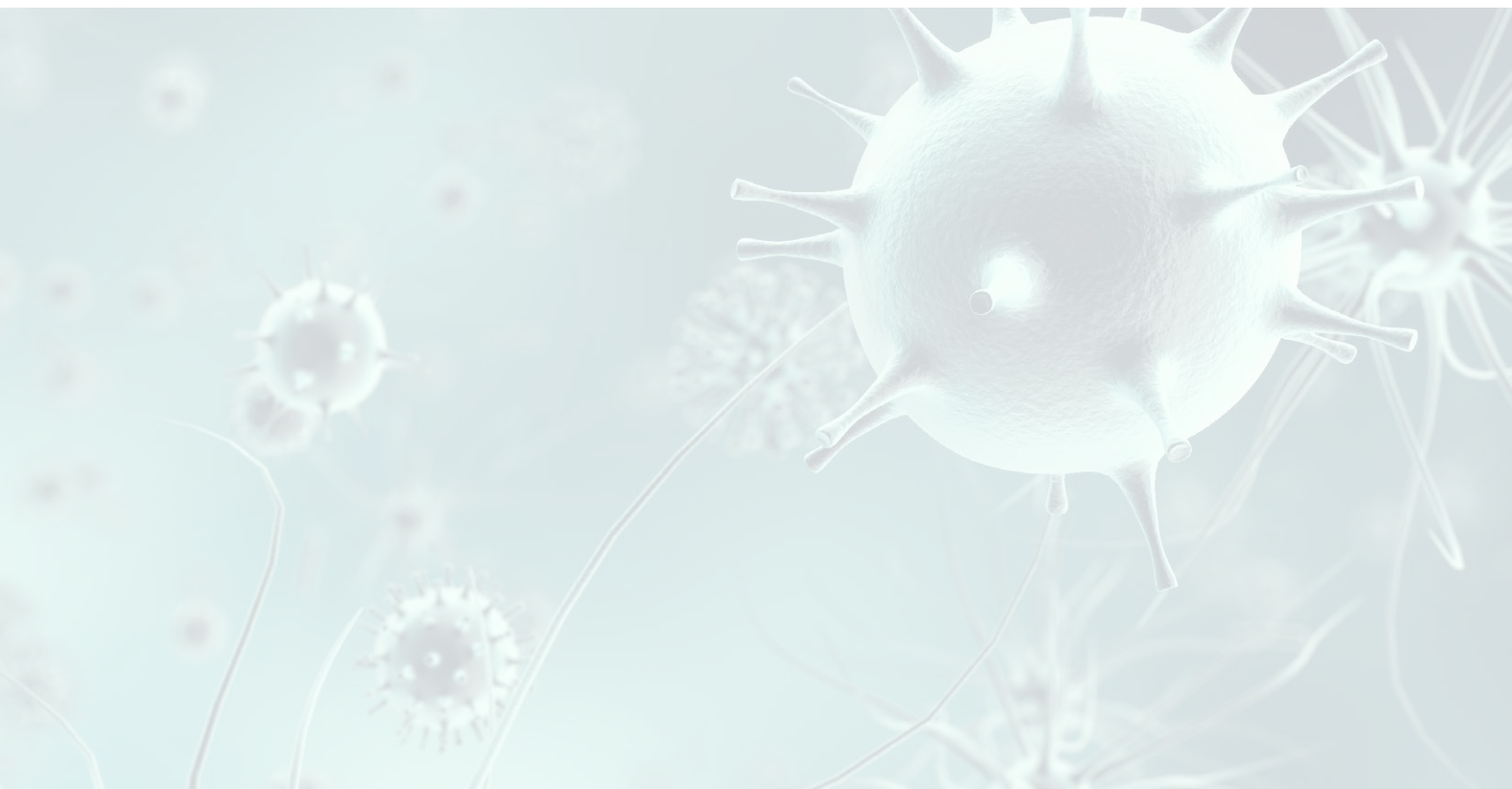
Arbeidspakke 2 Trondheim

Diagnostikk av gliomer og hjernemetastaser med AMINOSYRE PET/MR

En av de fem kliniske arbeidspakkene i 180°N omhandler bruk av aminosyre PET/MR i pasienter med gliom og hjernemetastaser, og hovedmålet med denne arbeidspakken er å forbedre diagnostisk nøyaktighet før og etter behandling i disse pasientene.

MR benyttes i dag for å diagnostisere pasienter med hjernetumor, men har visse begrensninger når det gjelder å kunne identifisere graden av malignitet (tumorgrad), utbredelse av tumorvevet og skille levedyktig tumorvev fra behandlingsinduserte endringer i hjernen. Mange ulike hjernevulster har imidlertid vist et økt opptak av aminosyrer sammenlignet med friskt hjernevev, og dette forhøyede opptaket kan vi avbilde ved hjelp av aminosyre-tracere og en PET-skanner. Ved å benytte både PET og MR i samme undersøkelse har vi derfor muligheten til å forbedre diagnostikk, kirurgi, biopsi, strålebehandling og terapierespons i behandlingsforløpet til pasienter med hjernetumor.

Vi startet med inklusjon av pasienter i denne arbeidspakken høsten 2019, og har så langt utført 35 PET/MR-undersøkelser. Logistikken i prosjektet er utfordrende, siden vi får den spesielle PET-traceren flydd inn fra Oslo samme dag som PET/MR-undersøkelsene, og pasientene starter sin behandling, kirurgi eller strålebehandling kort tid etter denne undersøkelsen. Halveringstiden på det radioaktive stoffet som benyttes er på ca. to timer, noe som gjør at holdbarheten på stoffet er kort. Prosjektet involverer også et stort spenn av prosjektmedarbeidere med ulik bakgrunn og ekspertise, noe som er utfordrende, men det er også det som gjør hele prosjektet så spennende. Dette er et unikt samarbeid mellom radiografer, bioingeniører, nukleærmedisinere, nevroradiologer, onkologer, nevrokirurger, patologer, strålefysikere, strålebehandlere, PET-fysikere og MR-fysikere på tre ulike



sykehus og tre ulike universiteter. Det er behov for alle disse ekspertisene fra traceren ankommer sykehuset og blir injisert i pasientene, og fram til bildene er ferdig beskrevet og analysert og benyttet under behandling. Bilde 1–7 viser den komplekse logistikken i gliomdelen av prosjektet og alle de ulike prosjektmedarbeiderne som er involvert.

Foreløpige resultater - GLIOM

I gliomdelen av prosjektet har vi så langt inkludert til sammen 19 pasienter i Trondheim og Tromsø, og allerede i første pasient inkludert i studien kunne vi se nytteverdien av den ekstra PET-undersøkelsen som gis i tillegg til standard klinisk MR. MR-bildene i bilde 8 viser høyt signal på FLAIR MR-bildet i tumorområdet, men uten kontrastoppladning, noe som tyder på at dette er et lavgradig gliom. Disse hjernetumorene kan være lavgradige (grad II) eller høygradig (grad III og IV), og det er viktig for legene å kunne bestemme denne graden ettersom det vil kunne påvirke type behandling og hastegrad av denne. For denne pasienten viste PET-bildet et høyt kvantitativt opptak av aminosyre PET-traceren, som tydet på at dette kunne være et høygradig gliom, noe histologi-analysene senere kunne bekrefte.

Foreløpige analyser av alle PET/MR-bildene tatt så langt i gliomdelen av prosjektet tyder på at det kan være en sammenheng mellom kvantitativt opptak av aminosyre-traceren ^{18}F -FACBC i tumorvevet og tumorgrad basert på histologi. Hvis dette stemmer,

vil en slik PET/MR-undersøkelse kunne hjelpe legene med å sette en korrekt diagnose tidlig i forløpet uten å måtte vente på langvarige histologiske analyser etter det kirurgiske inngrepet. I noen pasienter vil i tillegg tumor ha en plassering som gjør det vanskelig å utføre en biopsi, og i disse tilfellene vil PET kunne tilføre viktig informasjon som ellers ikke vil være tilgjengelig for legene.

Foreløpige resultater - HJERNEMETASTASE

I hjernemetastaseprosjektet har vi så langt rekruttert seks pasienter. Også her har vi sett lovende resultater som tyder på at PET kan gi oss ekstra og komplementerende informasjon om tumorvevet som kan benyttes for planlegging av behandling også i denne pasientgruppen. De fleste av disse pasientene får stereotaktisk strålebehandling som en del av behandlingsforløpet, og for å kunne planlegge en best mulig behandling trengs det et korrekt tumorvolum. Foreløpige tumorvolumanalyser basert på PET- og MR-bildene i metastasepasientene tyder også på at PET-volumet er større enn MR-volumet, og at MR-volumet som regel er innkapslet av PET-volumet (bilde 9). PET/MR i denne pasientgruppen kan derfor føre til større nøyaktighet spesielt når det gjelder behandlingsvolum for stereotaktisk strålebehandling og kirurgi. Foreløpige resultater har også vist deteksjon av veldig små lesjoner med PET, noe som kan være lovende for tidlig deteksjon av tumorvev, som igjen vil kunne føre til bedre prognoser for pasientene.



Bilde 1: PET-tracer ankommer med fly fra Oslo rett før PET/MR-undersøkelsen starter. Foto: Anna Karlberg



Bilde 2: Radiograf injiserer PET-tracer ved skanstart og utfører PET/MR- skanningen. Foto: Karl Jørgen Marthinsen



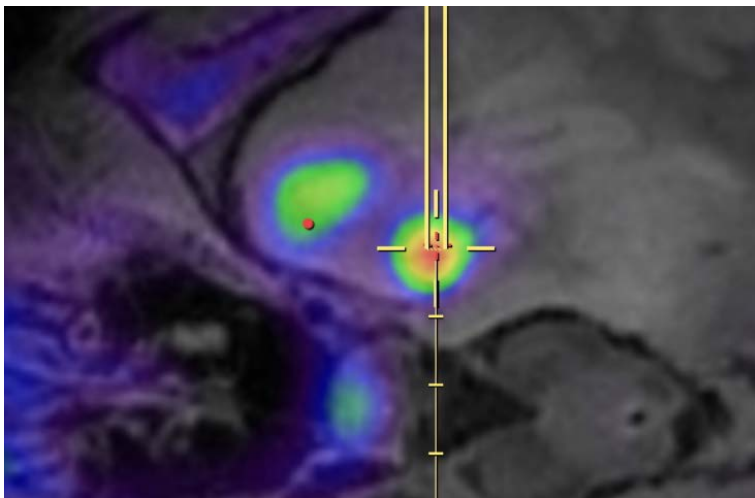
Bilde 3: Nukleærmedisiner og nevroradiolog beskriver PET/MR-undersøkelsen sammen. Foto: Karl Jørgen Marthinsen



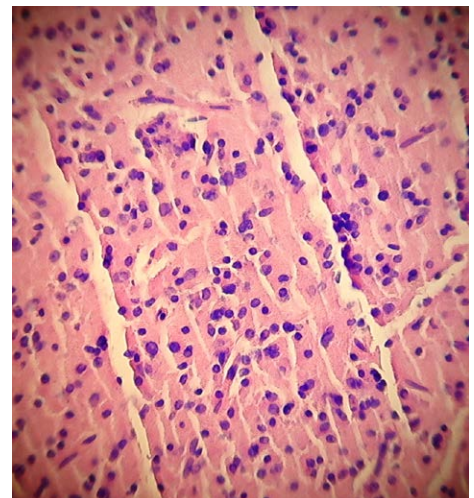
Bilde 4: PET- og MR-fysikere utfører nødvendige korreksjoner og analyser før bildene kan lastes inn i nevronavigasjonssystemet. Foto: Karl Jørgen Marthinsen



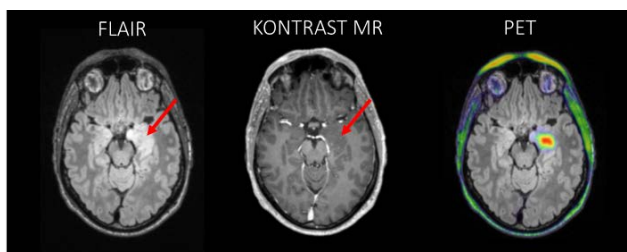
Bilde 5: Nevrokirurg bruker PET- og MR-bildene for planlegging av det kirurgiske inngrepet, og aktivt under operasjon for bildeveiledet biopsi. Foto: Live Eikenes



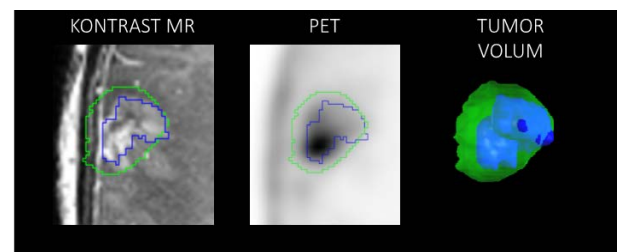
Bilde 6: Nevrokirurg tar biopsi i såkalt PET-hotspot, slik at vi kan korrelere histologi fra biopsi med bildeinformasjon. Foto: Live Eikenes



Bilde 7: Patolog analyserer de bildelokalisererte biopsiene. Foto: Anne Jarstein Skjulsvik



Bilde 8: Lyst område i FLAIR MR-bildet viser tumorområdet, men siden tumor ikke tar opp MR-kontrast, tyder MR- bildene på at dette er et lavgradig gliom. PET-bildet viser imidlertid et høyt opptak av ^{18}F -FACBC, noe som tyder på at det er et høygradig gliom.



Bilde 9: Foreløpige analyser viser at PET-basert tumorvolum (grønt omriss) ofte er større enn MR-basert tumorvolum (blått omriss).

Internasjonale samarbeidspartnere





University of Aberdeen, Aberdeen, UK

King's College, London, UK

Aarhus Universitet, Danmark

Odense Universitetssykehus, Danmark

Mölndal, Sverige

GE Healthcare, Uppsala, Sverige

Technical University of Denmark, Danmark

UMC Utrecht, Nederland

Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Tyskland

University of Leipzig, Tyskland

Polish Academy of Sciences, Polen

University of Freiburg, Tyskland

University of Szeged, Ungarn

Department of Radiation Oncology, Eberhard Karls University Tübingen, Tyskland

VU University Medical Center, Amsterdam, Nederland

Vrije Universiteit Brussel,
Brussel, Belgia

CIC BiomaGUNE, San Sebastian, Spania





Radiografer og bioingeniører

Med identiske PET/MR-skannere i Trondheim, Tromsø og Bergen åpnes det unike muligheter for å harmonisere bildeopptak og protokoller for bildelesing. Dette betyr ikke bare at pasienter vil få den samme undersøkelsen og utredningen uansett hvilket PET-senter undersøkelsen finner sted på, det betyr også at vi har muligheten til å gjennomføre prospektive multisenterstudier.

PET/MR er en ny modalitet, ikke bare i Norge, men også på verdensbasis. For å sikre at metoden benyttes optimalt, det vil si, riktig undersøkelse for riktig pasient, er det viktig med validering på tvers av flere sentre (multisenterstudier). I denne standardiseringen er de viktigste bidragsyterne radiografer og bioingeniører. Det er de som sørger for at undersøkelsene utføres i henhold til etablerte, harmoniserte protokoller, og som sørger for at studiene genererer bilder av høy kvalitet. 180°N vil bidra til bedre kommunikasjon og samarbeid – og vi tror dette vil ha positive ringvirkninger også utover studiene i 180°N.



Radiograf Anne Kristine Molvik Vines



Radiograf Vivian Skjeie



Radiograf Anneli Marie Johansen



Radiograf Kent Alexander Johansen



Bioingeniør Gisle Iversen



Radiografene Kristian Wibe-Eidissen, Per Arvid Steen, Else Marie Svinsås



Radiograf Else Marie Svinsås



Radiograf Kristian Wibe-Eidissen

Foto: Karl Jørgen Marthinsen

Prosjektmedarbeidere 180°N



PROSJEKTLEDERE/WP-LEDERE

Tone F. Bathen, professor, NTNU
Torggrim Tandstad, onkolog, St.Olavs
Live Eikenes, førsteamanuensis, NTNU
Anna Karlberg, postdoktor, St.Olavs/NTNU
Asta K Haberg, professor, St.Olavs/NTNU
Geir Brathen, førsteamanuensis, St.Olavs/NTNU
Kathrine Røe Redalen, professor, NTNU
Mirjam Alsaker, onkolog, St.Olavs
Mattijs Elschot, forsker, NTNU
Pål Erik Goa, professor, NTNU
Rune Sundset, førsteamanuensis, UNN/UiT
Inigo Zubiaurre Martinez, professor, UiT
Turid Hellevik, forsker, UNN
Sjoerd Hak, forsker, NTNU/UiT
Mathias Kranz, forsker, UNN
Natasa Skalko-Basnet, professor, UiT
Stian Normann Anfinnsen, førsteamanuensis, UiT
Hans-René Bjørsvik, professor, UiB
Jørn H. Hansen, førsteamanuensis, UiT
Bengt Erik Haug, professor, UiB
Erwan Le Roux, førsteamanuensis, UiB
Eirik Sundby, førsteamanuensis, NTNU
Rune Gildsig, farmasøyt, HUS
Ole Heine Kvernenes, kjemiker, HUS



PET-SENTER LEDERE

Rune Sundset, UNN
Nina Kleven-Madsen, HUS
Marianne Leirdal Stokkan, St.Olavs



RADIOGRAFER/BIOINGENIØRER

Per Arvid Steen, radiograf, St.Olavs
Kristian Wibe-Eidissen, radiograf, St.Olavs
Else Marie Svinsås, radiograf, St.Olavs
Kent Alexander Johansen, radiograf, UNN
Gisle Iversen, bioingeniør, UNN
Anneli Marie Johansen, radiograf, UNN
Anne Kristine Molvik Vines, radiograf, HUS
Vivian Skjeie, radiograf, HUS



FORSKNINGSSYKEPLEIER/FORSKNINGSHJELP

Camilla Brattbakk, forskningssykepleier, St.Olavs
Kristina Førde, sykepleier, HUS
Kristin Iren Jensen, sykepleier, UNN

Sara Kristin Sørensen, forskningssykepleier, UNN
Grete Kristin Trondseth, sykepleier, St.Olavs
Trude Camilla Frøseth, stråleterapeut/
forskningsskordinator, St.Olavs
Katy Grøtte Stene, stråleterapeut/
forskningsskordinator, St.Olavs



POSTDOKTOR

Ingerid Skjei Knudtsen, postdoktor, NTNU
René Winter, postdoktor, NTNU
Tordis Johnsen Dahle, postdoktor, HUS/UiB
Camilla Stokkevåg, postdoktor, HUS/UiB
Anum Masood, postdoktor, NTNU
Rodrigo Berzaghi, postdoktor, UiT
Md Ashraf Islam, postdoktor, UiT
Luigi Tommaso Luppino, postdoktor, UiT
Tamal Roy, postdoktor, UiB



PHD-STUDENTER

Bendik S. Abrahamsen, PhD-student, NTNU
Lars Kjelsberg Pedersen, PhD student, UNN
Guillermo G. Hernandez, PhD-student, NTNU
Kajsa Fridström, PhD-student, St.Olavs/NTNU
Tengzhi Liu, PhD-student, NTNU
Helge Henjum, PhD-student, UiB
Kristin Lode, PhD-student, UiT
Yngve Guttormsen, PhD-student, UiT
Elena Markova, PhD-student, UiT
Samuel Kuttner, PhD-student, UiT
Stine Hansen, PhD-student, UiT
Sara Barranco Campos, PhD-student, UiB
Silje Kjærnes Øen, PhD-student, St.Olavs/NTNU



MASTERSTUDENTER/FORSKERLINJESTUDENTER

Linnea Wivilson, masterstudent, NTNU
Nina Bach-Gansmo, masterstudent, NTNU
Julia Bihler, masterstudent, UiT
Eduard Pogorilyy, masterstudent, UiB
Chubina Pathma Kumarananthan, masterstudent, UiB
Knut Johannessen, forskerlinjestudent, NTNU
Unni Augestad Kvitastein, masterstudent, UiB



FARMASØYT

Irene Skaar, farmasøyt, HUS
Richard Fjellaksel, farmasøyt, UNN

**FYSIKERE**

Kirsten Selnæs, MR-fysiker, St.Olavs
 Ingerid Reinertsen, fysiker, SINTEF
 Oddbjørn Sæther, PET/MR-fysiker, St.Olavs
 Sigrun Saur Almberg, strålefysiker, St.Olavs
 Jomar Frengen, strålefysiker, St.Olavs
 Signe Danielsen, strålefysiker, St.Olavs
 Ola Engelsen, PET/MR-fysiker, UNN
 Veronica Tømmerås, strålefysiker, UNN
 Rune Sylvarnes, strålefysiker, UNN
 Kristian S. Ytre-Hauge, fysiker, UiB
 Peter While, MR-fysiker, St.Olavs
 David Wrangbord, MR-fysiker, UNN
 Eivind Larsen, PET-fysiker, UNN

**KJEMIKERE**

Morten Karlsen, kjemiker, St.Olavs
 Angel Moldes, kjemiker, UNN
 Karl Fredrik Strømsheim Alnæs, kjemiker, HUS
 Anne Vaag Eikeland, kjemiker, HUS
 Nils Erik Halvorsen, kjemiker, HUS

**INGENIØR**

Torill E. Sjøbakk, senioringeniør, NTNU

**PSYKOLOGER**

Knut Waterloo, nevropsykolog/professor, UNN/UiT
 Bjørn-Eivind Kirsebom, nevropsykolog/
 førsteamanuensis, UNN/UiT

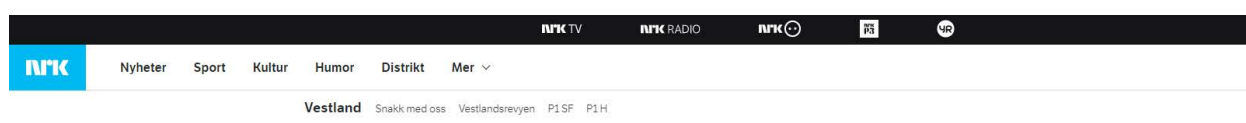
**KLINIKERE**

Thomas Keil, nukleærmedisiner, St.Olavs
 Håkon Johansen, nukleærmedisiner, St.Olavs
 Sverre Langørgen, radiolog, St.Olavs
 Helena Bertilsson, urolog/
 førsteamanuensis, St.Olavs/NTNU
 Øystein Størkersen, patolog, St.Olavs
 Hege Sagstuen Haugnes, onkolog/professor, UNN/UiT
 Sigve Andersen, onkolog/førsteamanuensis, UNN/UiT
 Erling Aarsæther, urolog, UNN/UiT
 Trond Bogsrud, nukleærmedisiner, UNN
 Miguel Castillejo, radiolog, UNN
 Elin Richardsen, patolog/professor, UNN/UiT
 Alfred Honore, urolog, HUS

Andreas Tulipan, nukleærmedisiner, HUS
 Lars Reisæter, radiolog, HUS
 Karsten Gravdal, patolog, HUS
 Svein Inge Helle, onkolog, HUS
 Erik Berntsen, nevreradiolog/
 førsteamanuensis, St.Olavs/NTNU
 Ole Solheim, nevrokirurg/professor, St.Olavs/NTNU
 Tora Solheim, onkolog/førsteamanuensis, St.Olavs/NTNU
 Anne Jarstein Skjulsvik, patolog, St.Olavs
 Lasse Andreassen, nevrokirurg, UNN
 Tore Bach-Gansmo, nukleærmedisiner, UNN
 Kirsten Marienhagen, onkolog, UNN
 Jon Andre Totland, nevreradiolog, UNN
 Tor Ingebrigtsen, professor, UiT
 Øystein Vesterli Tveiten, nevrokirurg, US/UiB
 Terje Sundstrøm, nevrokirurg/førsteamanuensis, HUS/UiB
 Martin Biermann, nukleærmedisiner/professor, HUS
 Jorunn Brekke, onkolog, HUS
 Snezana Maric, nevreradiolog, HUS
 Thomas Schwarzlmüller, nukleærmedisiner, HUS
 Ingvild Saltvedt, professor, St.Olavs/NTNU
 Sigrid Sando, førsteamanuensis, St.Olavs/NTNU
 Grit Richter, overlege, UNN
 Mala Naik, overlege, Haraldsplass
 Arne Nakling, overlege, Betanien
 Kjell Arne Kvistad, nevreradiolog, St.Olavs
 Leif Anders Holmen, øre-nese-hals-kirurg, St.Olavs
 Ronny Andreassen, øre-nese-hals-kirurg, St.Olavs
 Hanne Tøndel, onkolog, St.Olavs
 Arne Solberg, onkolog/klinikkjef, St.Olavs
 Oddveig Rikardsen, øre-nese-hals-kirurg, UNN
 Tormod Fladeby, professor, Ahus/UiO

**FORSKERE**

Torgil Vangberg, førsteamanuensis, UNN/UiT
 Michel Herranz Carnero, forsker, UiT
 Ana Oteiza, forsker, UNN
 Montserrat Martin-Armas, forsker, UNN
 Marcel Lindemann, forsker, UiT
 Miriam Giambelluca, forsker, UiT
 Bård Helge Hoff, professor, NTNU
 Hauke Bartsch, forsker, MMIV
 Renate Grüner, førsteamanuensis, MMIV/HUS
 Ketil Oppedal, forsker, SUS
 Geir Selbak, professor, OUS/UiO



Ny metode gir håp om bedre kreftbehandling for pasienten

For første gang i Norge kan leger se hvordan kreften reagerer på behandlingen allerede etter første kur.



BRUKER NY BEHANDLINGSMETODE: Kreftpasient Tor Oen blir undersøkt av radiograf Vivian Skjeie i en PET-maskin på Haukeland universitetssykehus. Et sporstoff i kroppen til Oen gir kreftbehandlerne nye svar.
FOTO: KAJA HAUGE / NRK



Julianne Bråten Mossing
Journalist



Kaja Hauge
Journalist

Publisert 27. juli kl. 11:05
Oppdatert 27. juli kl. 14:47

Media

Denne første sommeren og høsten har vi fokusert på grafisk profil, malverk for årsrapporter og å utarbeide handlingsplaner basert på kommunikasjonsplanen.

Vi har planer om å produsere blogginnlegg fra de tre byene og bruke eksisterende sosiale medie-kanaler ved hver lokalisasjon for å spre nyheter og oppdateringer fra prosjektene våre. Per i dag har vi tre blogginnlegg i pipeline. Dette er i tillegg til medieoppslagene rundt tildelingen fra Trond Mohn stiftelsen.

Vi som jobber med kommunikasjon gleder oss til arbeidet videre med å formidle resultater og oppdateringer fra prosjektene våre.

NYHETER FRA 180°N

Ny metode gir håp om bedre kreftbehandling for pasienten	https://www.nrk.no/vestland/ny-metode-gir-hap-om-bedre-kreftbehandling-for-pasienten-1.15100496	27.07.2020
Tromsø PET imaging center	https://www.youtube.com/watch?v=oqqFdUznHeg&feature=youtu.be	18.06.2020
PET-senteret får nøkkelrolle i nasjonal forskning	https://www.pingvinavisa.no/pet-senteret-far-nokkelrolle-i-nasjonal-forskning/	06.05.2019
Bedre diagnostikk og behandling med avansert medisinsk avbildning	https://blog.medisin.ntnu.no/bedre-diagnostikk-og-behandling-med-avansert-medisinsk-avbildning/	13.05.2019

ANDRE NYHETER RELATERT TIL 180°N

NTNU og St. Olavs bedre rustet i kampen mot kreft	https://www.universitetsavisa.no/forskning/2019/02/14/NTNU-og-St.-Olavs-bedre-rustet-i-kampen-mot-kreft-18468343.ece	14.02.2019
Millionstøtte til preklinisk kreftforskning	https://www.pingvinavisa.no/millionstotte-til-preklinisk-kreftforskning/	18.12.2018
Fyller PET-senteret med kunnskap	https://www.pingvinavisa.no/fyller-pet-senteret-med-kunnskap/	08.06.2018
Først ut i det nye PET-senteret	https://www.pingvinavisa.no/forst-ut-i-det-nye-pet-senteret/	12.04.2018
Mohn med nytt milliondryss til St. Olav	https://www.nrk.no/trondelag/mohn-med-nytt-millondryss-til-st.-olav-1.13376160	14.02.2017
Helstøpt Mohn-signatur	https://www.pingvinavisa.no/helstopt-mohn-signatur/	01.04.2016
Trond Mohn gir 40 millioner til NTNU	https://www.dn.no/forskning/ntnu/trond-mohn/utdannelse/trond-mohn-gir-40-millioner-til-ntnu/1-1-5318070	25.02.2015
Trond Mohn gir 40 millioner til kreftforskning på St. Olav	https://www.adressa.no/nyheter/innenriks/article10689048.ece	25.02.2015

Publikasjoner

Stine Hansen, Samuel Kuttner, Michael Kampffmeyer, Tom Vegard Markussen, Rune Sundset, Silje Kjærnes Øen, Live Eikenes, and Robert Jenssen. **"Unsupervised supervoxel-based lung tumor segmentation across patient scans in hybrid PET/MRI."** Expert Systems With Applications. 2020. Accepted.

Alexandros Marios Sofias, Yohana C. Toner, Anu E. Meerwaldt, Mandy MT van Leent, Georgios Soultanidis, Mattijs Elschot, Haruki Gonai, Kristin Grendstad, Åsmund Flobak, Ulrike Neckmann, Camilla Wolowczyk, Elizabeth L. Fisher, Thomas Reiner, Catharina de Lange Davies, Geir Bjørkøy, Abraham J. P. Teunissen, Jordi Ochando, Carlos Pérez-Medina, Willem J. M. Mulder, and Sjoerd Hak. **"Tumor Targeting by $\alpha v \beta 3$ -Integrin Specific Lipid Nanoparticles Occurs via Phagocyte Hitchhiking."** ACS nano **14**, no. 7 (2020):7832-7846.. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.9b08693>

Liu T, Karlsen M, Karlberg AM, Redalen KR

Hypoxia imaging and theranostic potential of $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}(\text{ATSM})]$ and ionic Cu(II) salts: a review of current evidence and discussion of the retention mechanisms. EJNMMI Research 2020;10:33. doi: 10.1186/s13550-020-00621-5. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-020-00621-5>

Samuel Kuttner, Kristoffer Knutsen Wickstrøm, Gustav Kalda, S. Esmaeil Dorraji, Montserrat Martin-Armas, Ana Oteiza, Robert Jenssen, Kristin Fenton, Rune Sundset, and Jan Axelsson. **"Machine learning derived input-function in a dynamic ^{18}F -FDG PET study of mice."** Biomedical Physics & Engineering Express **6**, no. 1 (2020): 015020. <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/2057-1976/ab6496>

Elschot M, Selnæs KM, Langørgen S, Johansen H, Bertilsson H, Tandstad T, Bathen TF

Prostate-Specific Membrane Antigen PET/Magnetic Resonance Imaging for the Planning of Salvage Radiotherapy in Patients with Prostate Cancer with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. PET Clinics 2019. doi: 10.1016/j.cpet.2019.06.003. [https://www.pet.theclinics.com/article/S1556-8598\(19\)30045-8/fulltext](https://www.pet.theclinics.com/article/S1556-8598(19)30045-8/fulltext)

Foredrag

Tom Christian Holm Adamsen

Old Drugs Become New – PET in Drug Repurposing, 2nd Targeted Radiopharmaceuticals Summit, December 9th – 10th, 2020 Munich, Germany.

Kathrine Røe Redalen

Radiobiological guidance for treatment planning, ESTRO, November 29 2020, Online Symposium.

Tom Christian Holm Adamsen

Radionuclides for in-vivo tracking of cells, Bergen Stem Cell Consortium (BSCC), 19. – 20. oktober, 2020, Solstrand Hotell og Spa, Osøyro.

Tone F. Bathen

180°N (Kystsamarbeidet): Hva, hvorfor og hvordan. UroCancer: Multidisiplinært fagmøte for Nord-Norge 29. Oktober 2020

Trond Bogsrud

PSMA PET/CT og PET/MR ved cancer prostata. UroCancer: Multidisiplinært fagmøte for Nord-Norge 29. Oktober 2020

Tone F. Bathen

Current clinical PET-MR service in prostate cancer. SIEMENS user meeting 3.-4. februar 2020, London.

Rune Sundset

«Kystsamarbeidet» - et samarbeid mellom sykehusene og universitetene i Bergen, Trondheim og Tromsø. *Norsk Selskap for Nukleærmedisin og Molekylær avbildning*
– Vårmøte Kristiansand 24.-26. Mai 2019.

Live Eikenes

Applications of PET/MRI in the management of brain tumors, Joint MR meeting ISMRM & SMRT Nordic Chapter, October 22-23, 2019, Copenhagen, Denmark.

Mattijs Elschot

PET/MRI attenuation correction using deep learning. Do we really need a mu-map?
Helse Midt-Norge Regional forskingskonferanse 2019, 2 Oktober 2019.



<https://180n.no>



180°N POSTMOTTAK

NTNU

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

Fakultet for medisin og helsevitenskap

Postboks 8905

7491 Trondheim



KONTAKTPERSONER

Tone Frost Bathen

tone.f.bathen@ntnu.no

95021097

Live Eikenes

live.eikenes@ntnu.no

99568081

Tom Christian Holm Adamsen

tom.adamsen@uib.no

90849391

Rune Sundset

rune.sundset@unn.no

97141456

▼ 180°N