

Experimental approaches and clinical opportunities in metabolic liver diseases



Ahmad Karadagi, MD PhD

Leg läkare

ME Transplantation

Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Institutionen för klinisk vetenskap,
intervention och teknik

Enheten för Transplantationskirurgi
Karolinska Institutet



**Karolinska
Institutet**

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Introduktion

Studie I

Studie II

Slutsatser



**Karolinska
Institutet**

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Medfödda genetiska leversjukdomar

Ger upphov till olika kliniska bilder

Ingen heltäckande behandling

Uppenbaras oftast i barndom
men kan uppstå vid olika åldrar



Monogenetiska sjukdomar

Sjukdomsmanifestation kan utbli även om det förekommer en mutation



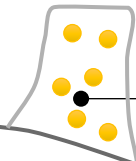
Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Medfödda genetiska leversjukdomar

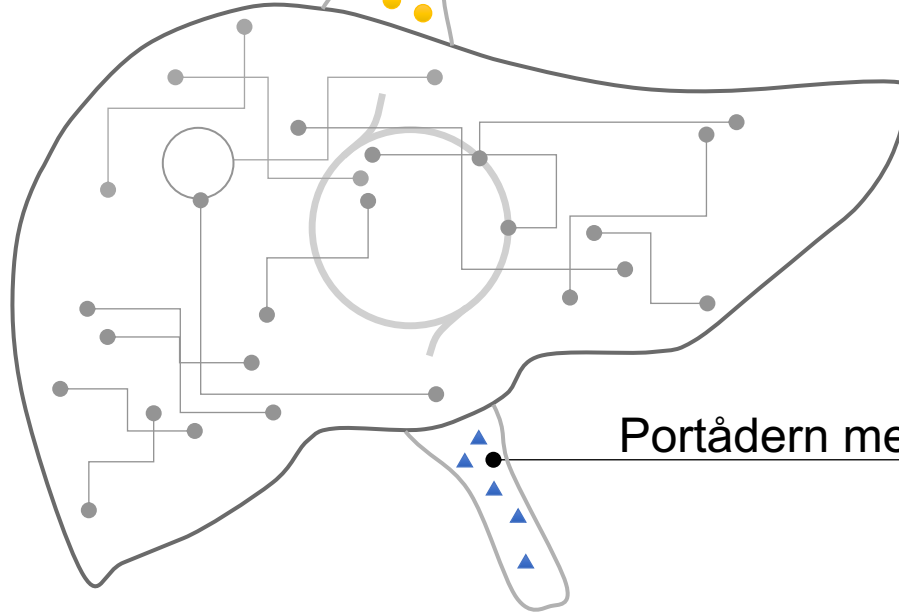


Avgiftning av toxiner bildade av kroppen eller intagna



Kroppens blodomlopp

Tillverkning av proteiner och molekyler som behövs i andra delar av kroppen



Portådern med blod från matsmältningssystemet

Wilson's sjukdom
Tyrosinemi typ 1
Fenylketonuri
Ureacykel sjukdomar
Maple Syrup Urine Disease
Crigler-Najjar

Alfa 1-antitrypsinbrist
Familiär amyloidos (Skelleftesjukan)
Blödarsjuka

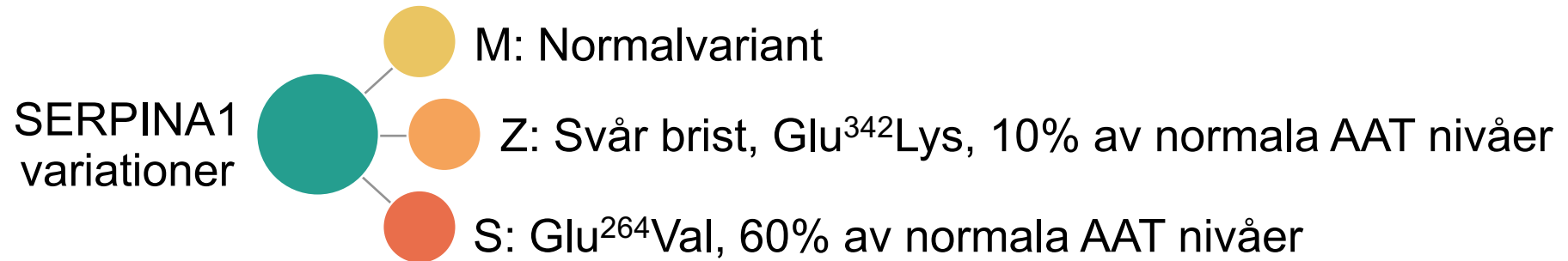


Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Alfa 1-antitrypsinbrist

- Akutfasprotein som finns i stora mängder i blodet
- Kodas av SERPINA1 genen och produceras främst i levern
- Skyddar lungvävnad och stoppar elastas från neutrofila blodkroppar
- Beskrevs av Carl-Bertil Laurell och Sten Eriksson, Lunds Universitet, 1963



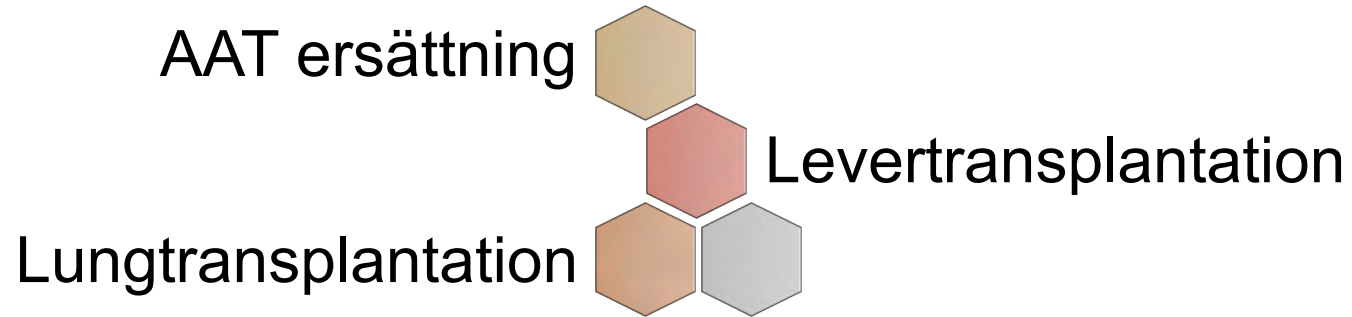
- Svår brist (PiZZ) 1:1600

Alfa 1-antitrypsinbrist

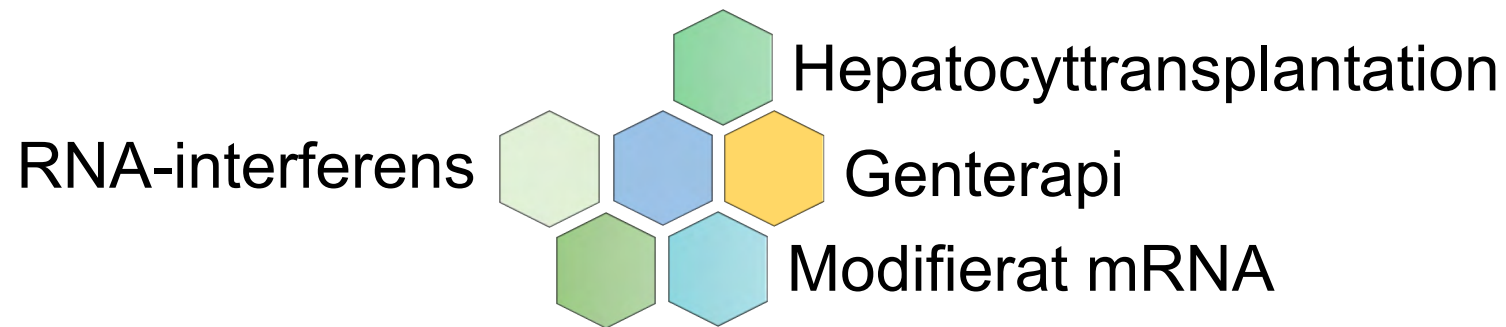
- Olika kliniska sjukdomsbilder och symtom
- Muterat protein som aggregerar och ansamlas i leverceller
- Orsakar skrumplever och ökar risken för levercancer
- Indikation för lever och lungtransplantation
- Förknippat med tidig lungemfysem och KOL

Underhållsbehandling och framtida behandlingar

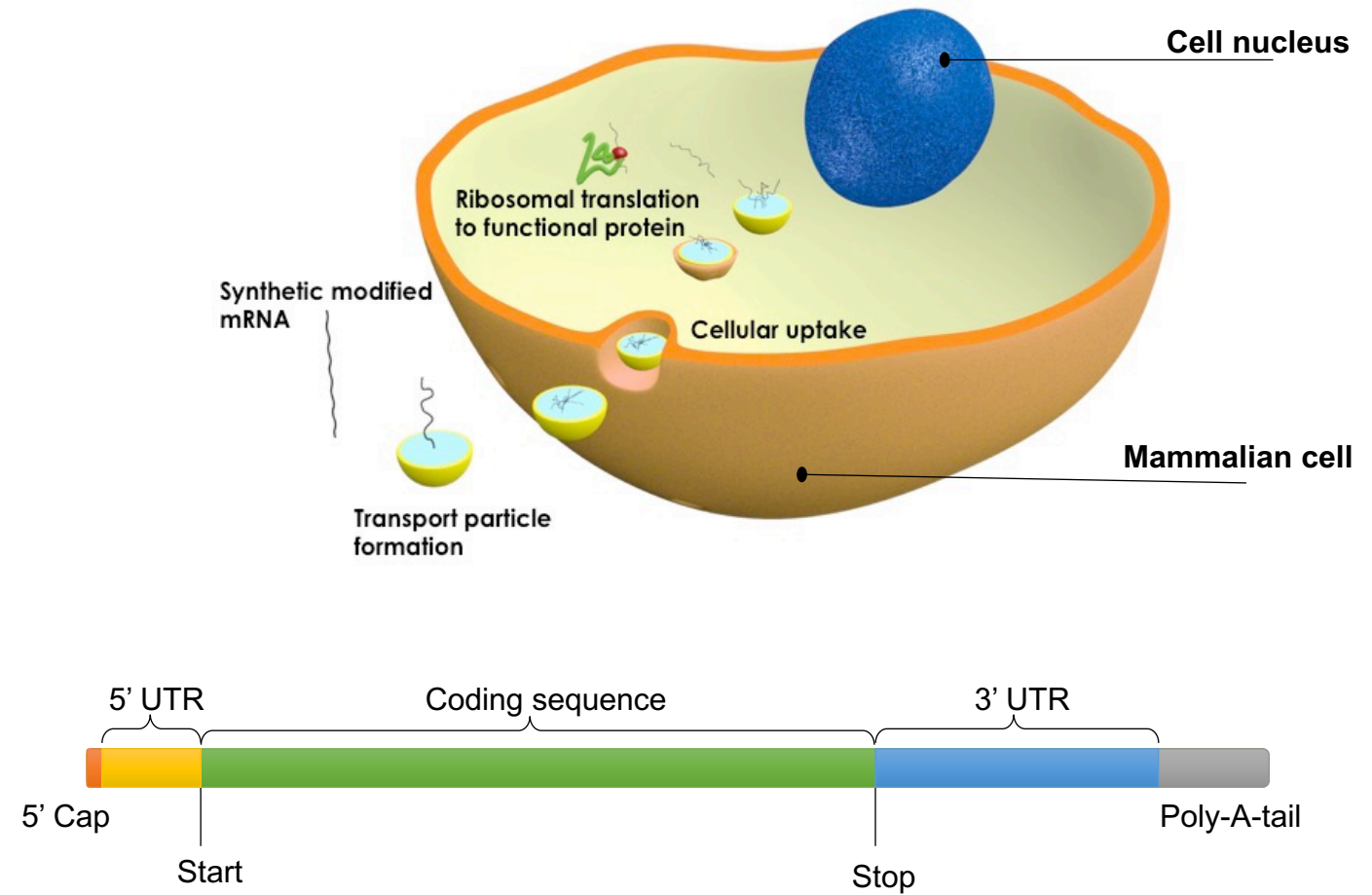
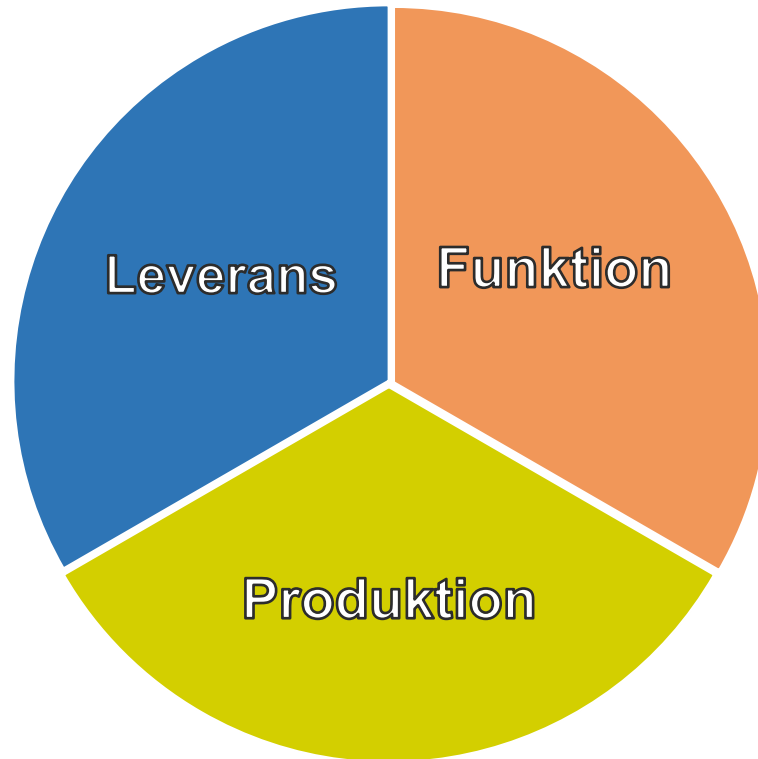
Konventionella behandlingar



Specialiserade behandlingar



Modifierat mRNA



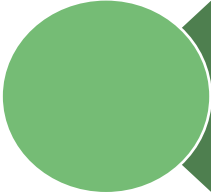


RESEARCH ARTICLE

Exogenous alpha 1-antitrypsin down-regulates SERPINA1 expression

Ahmad Karadagi¹, Helene Johansson¹, Helen Zemack¹, Sandeep Salipalli², Lisa-Mari Mörk¹, Kristina Kannisto³, Carl Jorns¹, Roberto Gramignoli³, Stephen Strom³, Knut Stokkeland^{4,5}, Bo-Göran Ericzon¹, Danny Jonigk⁶, Sabina Janciauskiene², Greg Nowak¹✉, Ewa C. S. Ellis¹✉*

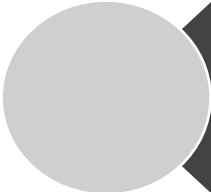
Studie I



AAT ersättning används endast för avancerad lungsjukdom och emfysem



Lungsjukdom och leversjukdom vid alfa 1-brist har olika sjukdomsmekanismer



Hur påverkar AAT ersättning levern vid alfa 1-brist?

Study I Exogenous alpha 1-antitrypsin

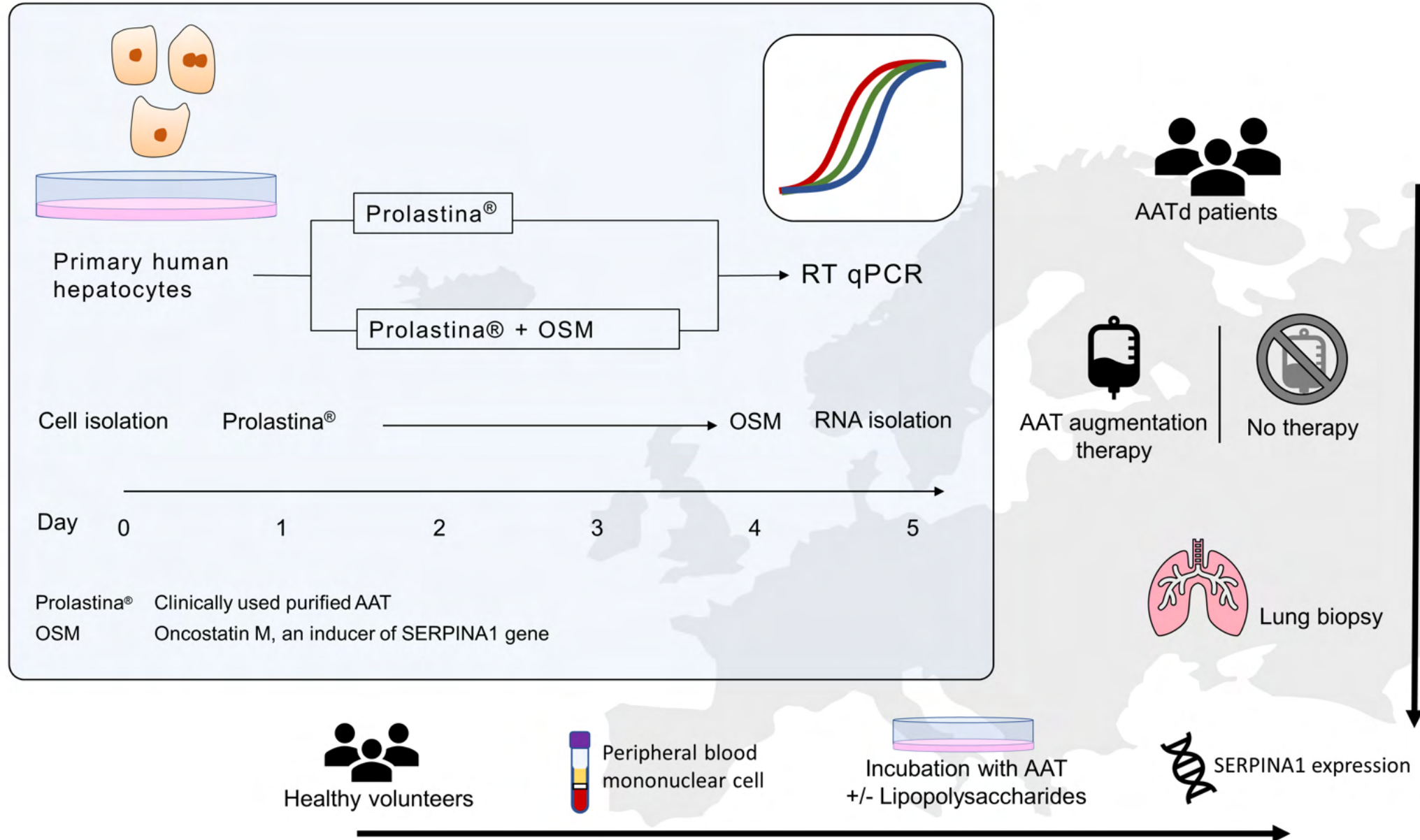


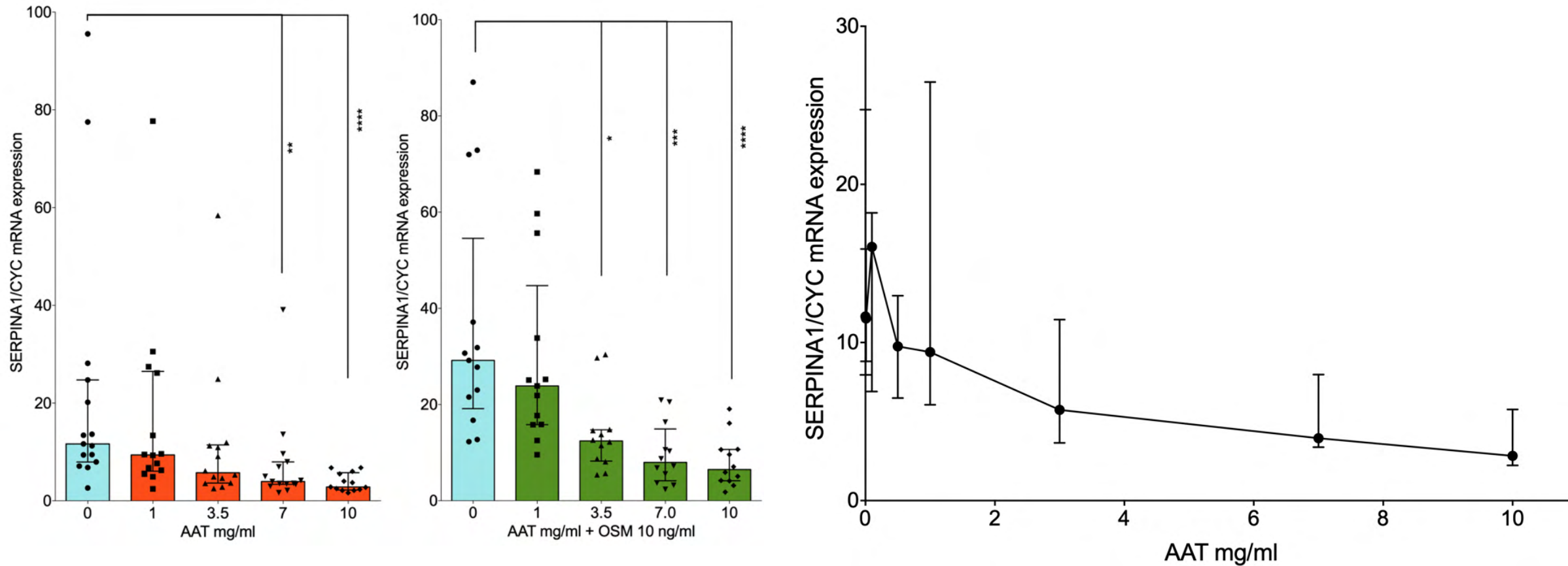
Table 1. Characteristics of liver tissues used for cell isolation.

Sample	Age	Sex	Diagnosis	Genotype
1	60	F	A1ATD (Explant)	ZZ
2	64	F	A1ATD (Explant)	ZZ
3	18	F	A1ATD (Explant)	ZZ
4	62	M	A1ATD (Explant)	Z_
5	22	M	Organ donor	Z_
6	61	M	A1ATD (Explant)	S_
7	50	F	CRC metastasis	Not Z
8	68	M	CRC metastasis	Not Z
9	36	F	CRC metastasis	Not Z
10	76	F	Renal cancer	Not Z
11	59	M	Alcohol cirrhosis	Not Z
12	35	M	HCC	Not Z
13	5	F	PFIC2	Not Z
14	44	M	Organ donor	Not Z nor S
15	15	M	Crigler-Najjar (Explant)	Not Z nor S

Abbreviations: F, female; M, male; PFIC2, progressive familial intrahepatic cholestasis, type 2; CRC, Colorectal cancer; HCC, Hepatocellular carcinoma

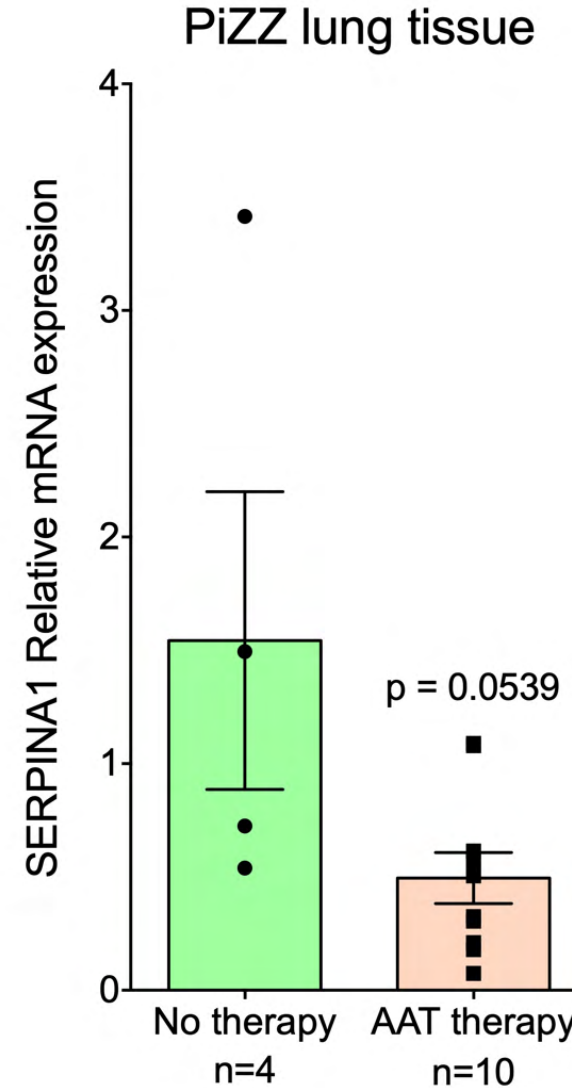
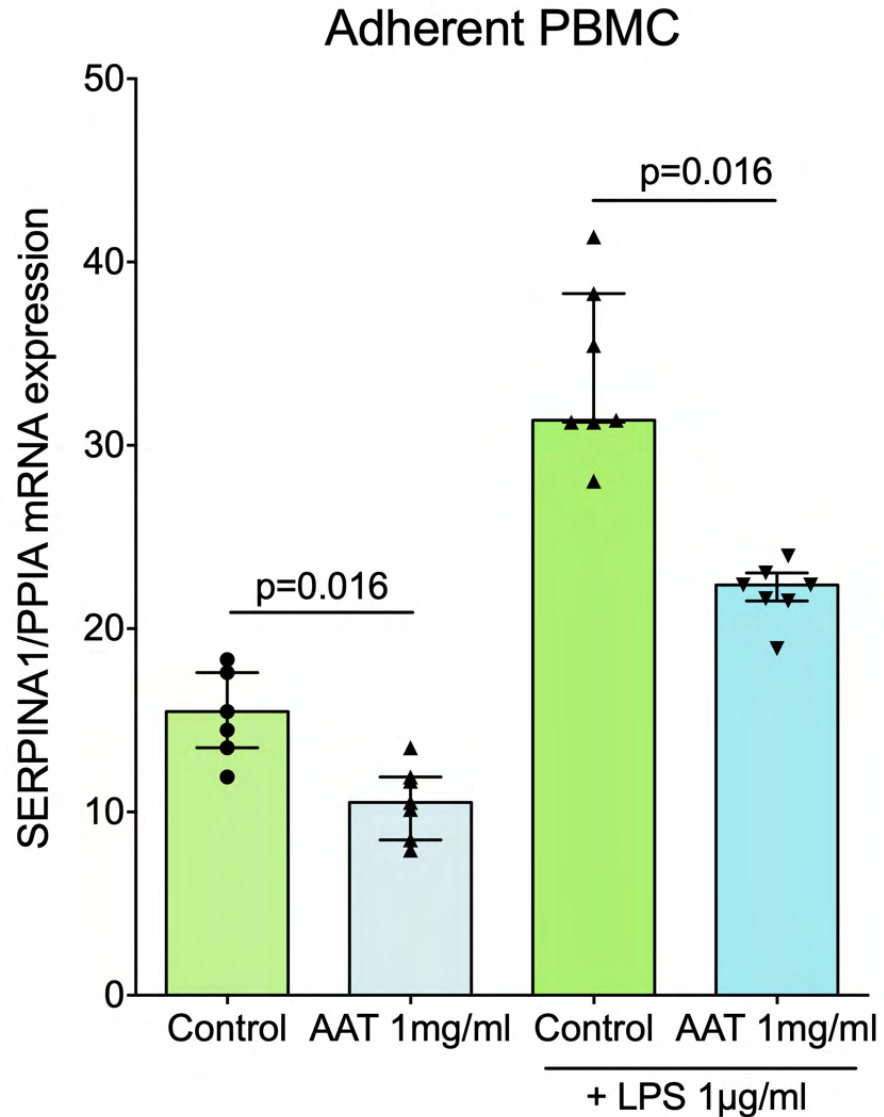


Cellexperiment: AAT ersättning och leverceller

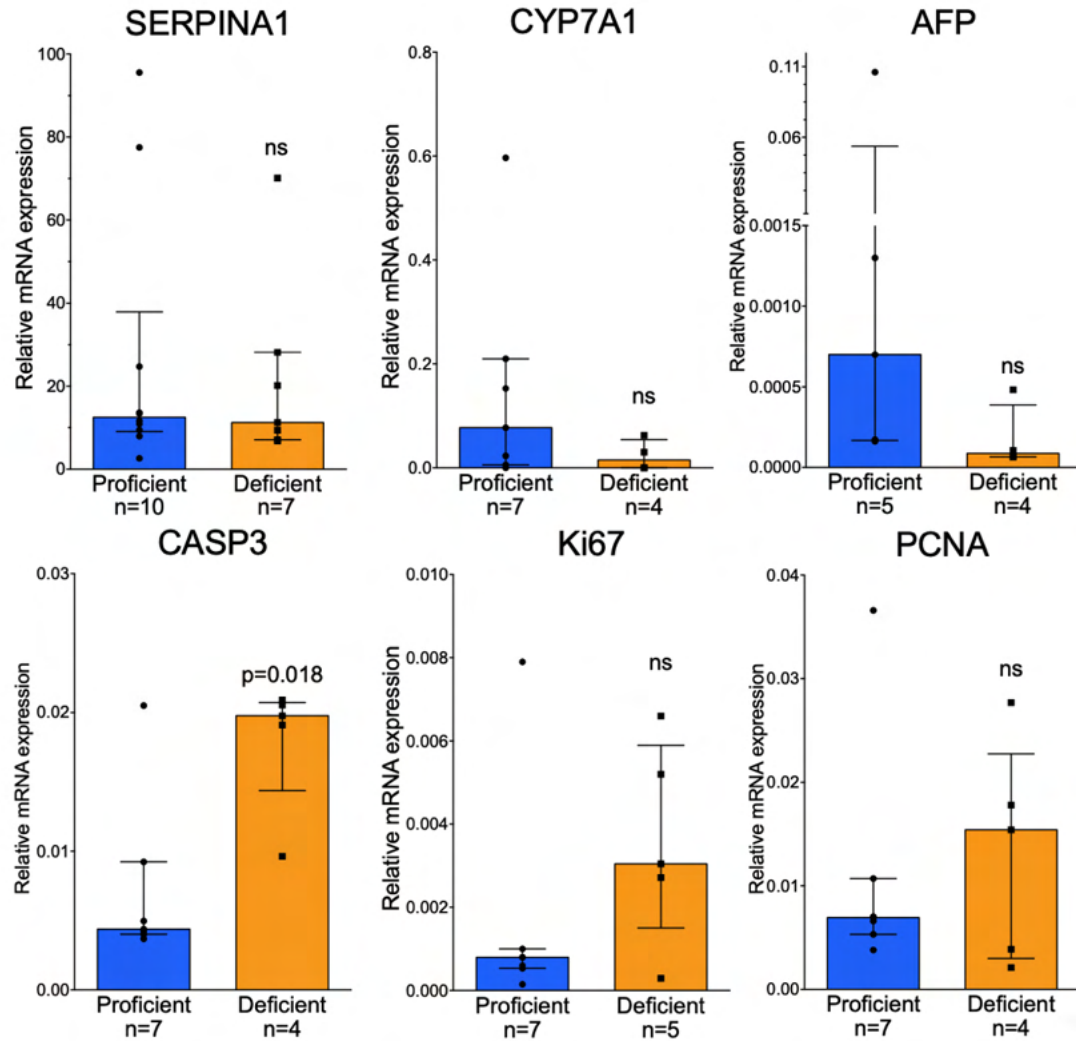


AAT ersättning minskar SERPINA1 uttryck i primära humana leverceller

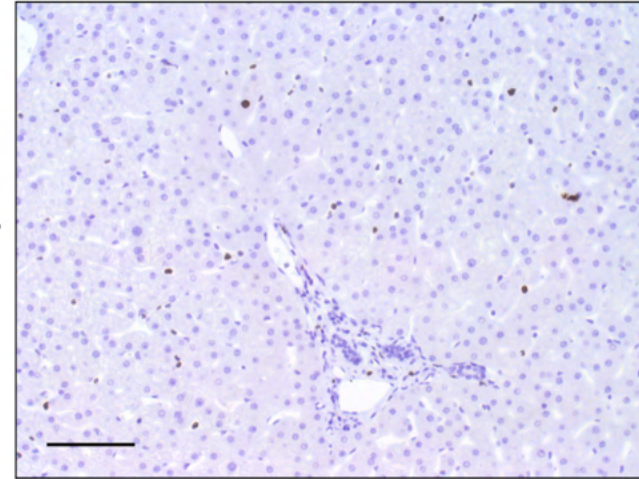
AAT ersättning och dess effekter på immunceller samt lungvävnad



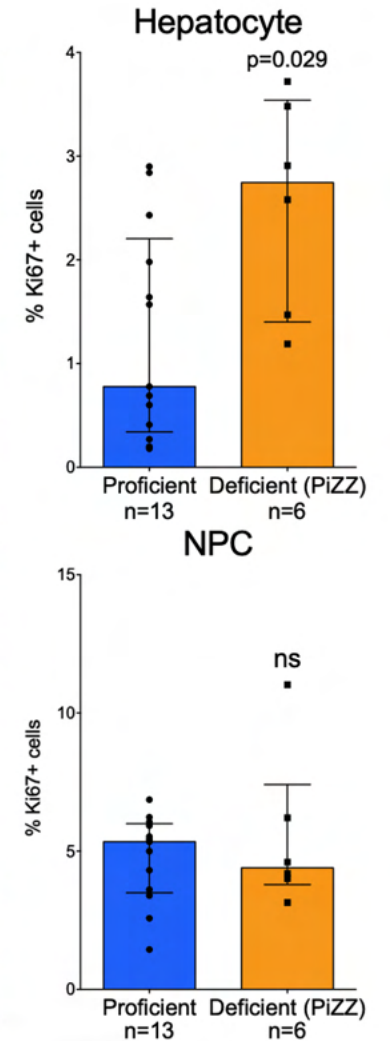
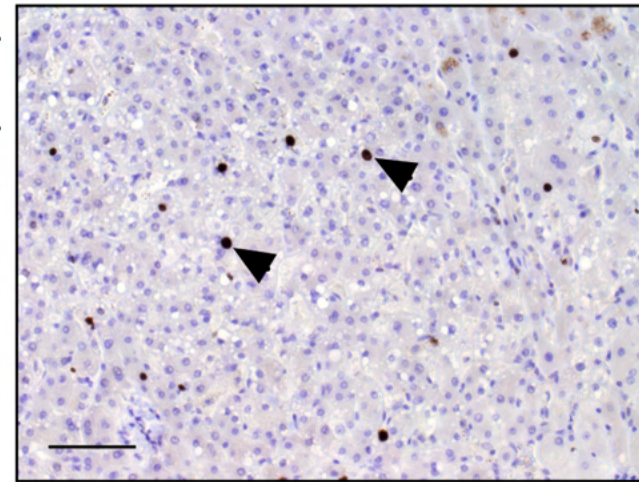
AAT normala nivåer vs brist



Ki67 AAT-proficient



Ki67 AAT-deficient (PiZZ)



Slutsatser Studie I

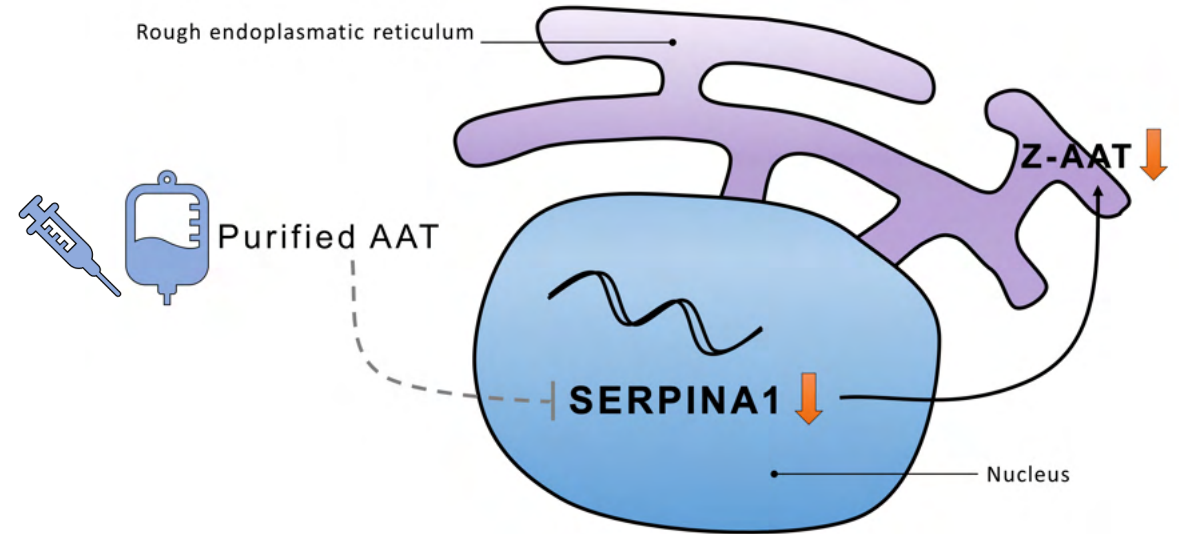


AAT ersättning är multifaktoriell

AAT ersättning påverkar mer än lungorna och lungsjukdomen

Möjlig nedreglering och feedback

Finns det vinst med AAT ersättning även bortom lungsjukdom?



OPEN

Systemic modified messenger RNA for replacement therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency

Ahmad Karadagi^{1,2}, Alex G. Cavedon⁴, Helen Zemack¹, Greg Nowak², Marianne E. Eybye⁴, Xuling Zhu⁴, Eleonora Guadagnin⁴, Rebecca A. White⁴, Lisa M. Rice⁴, Andrea L. Frassetto⁴, Stephen Strom³, Carl Jorns², Paolo G. V. Martini⁴ & Ewa Ellis¹✉

SCIENTIFIC
REPORTS

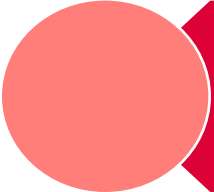
nature research



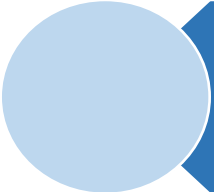
Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Studie II



Modiferat mRNA är en ny lovande teknik

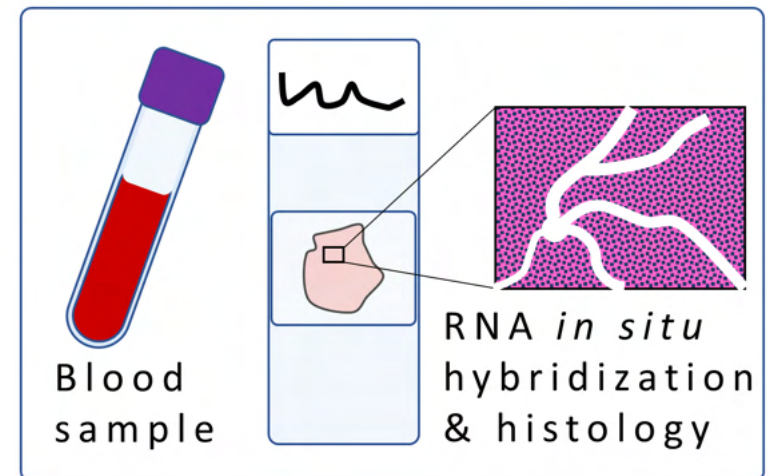
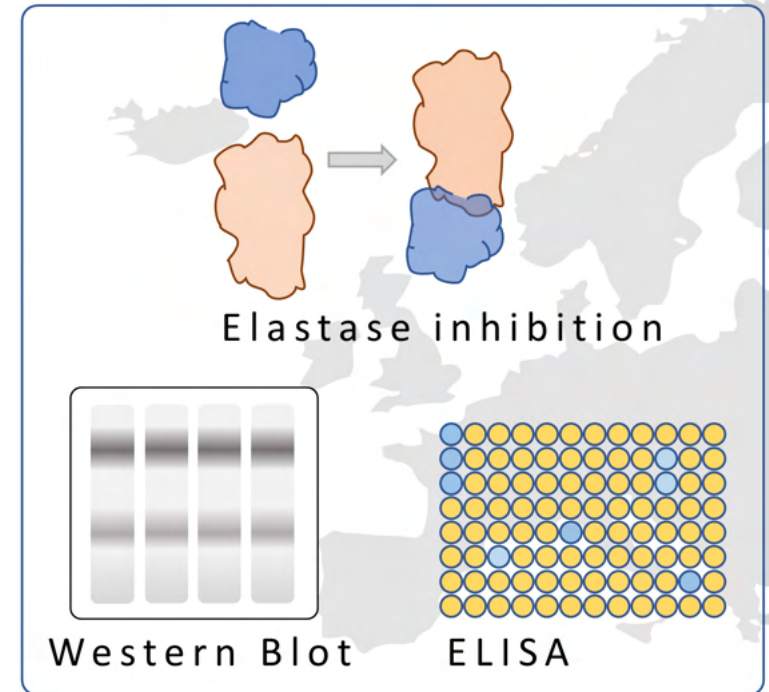
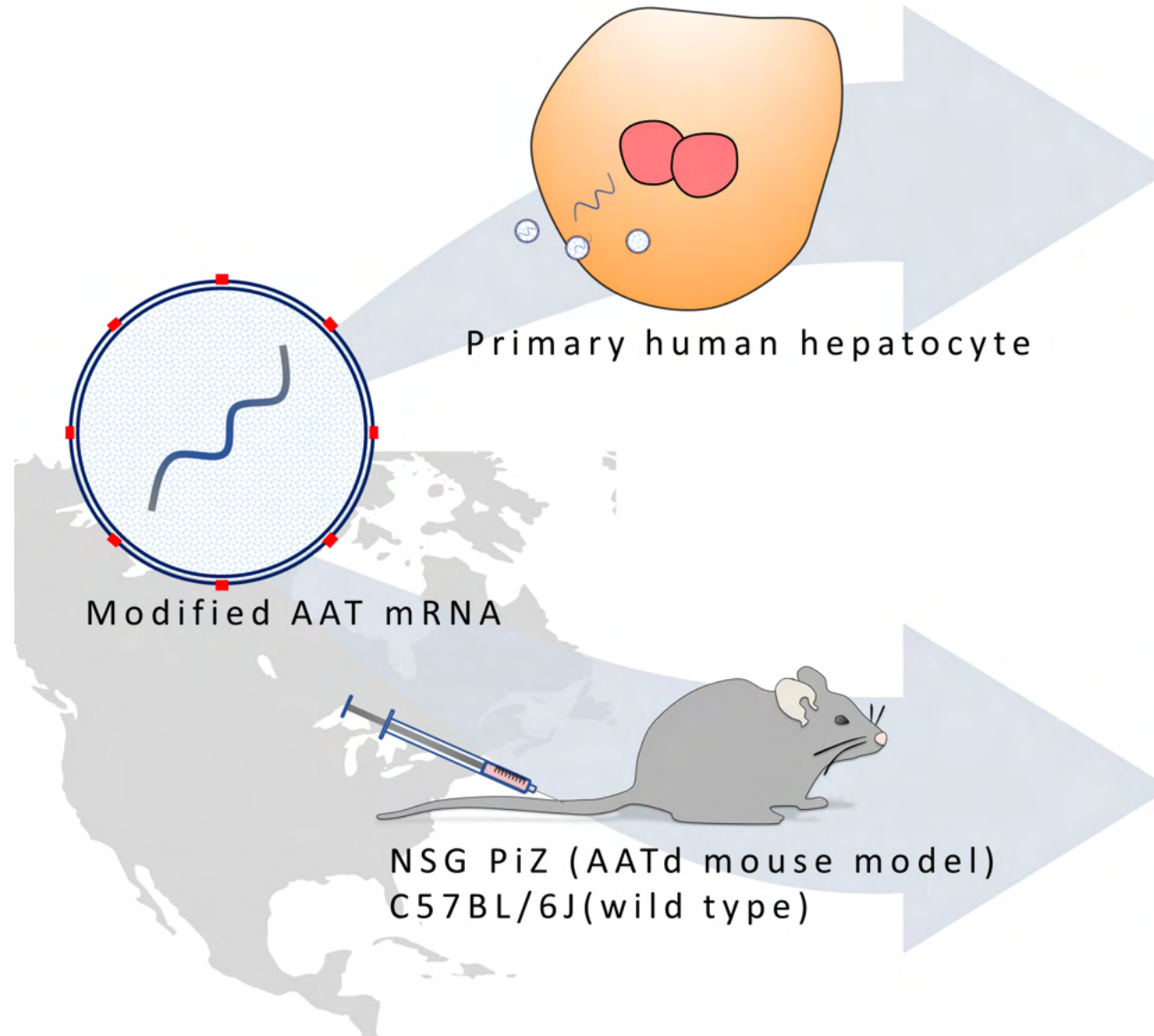


Alfa 1-brist kan underhållas med AAT ersättning



Går det att använda modiferat mRNA för som AAT ersättning?

Studie II modifierat mRNA



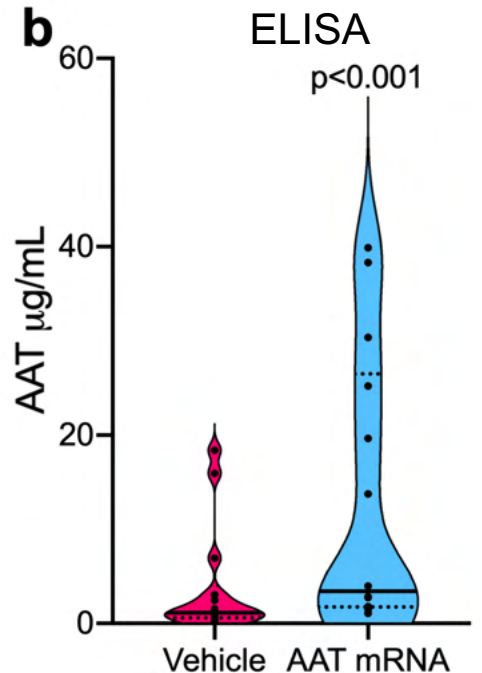
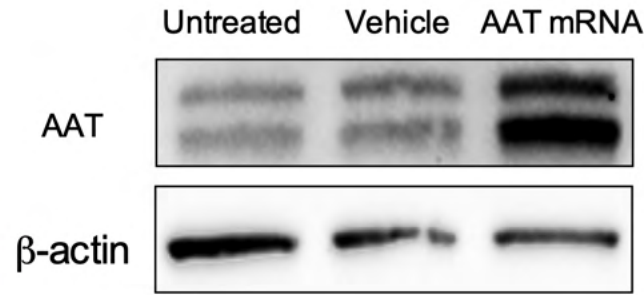
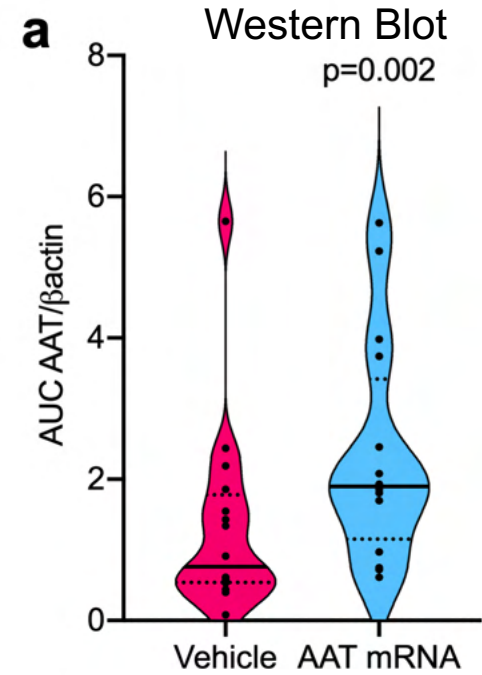
Intracellulär leverans av mRNA

Enkelskikt

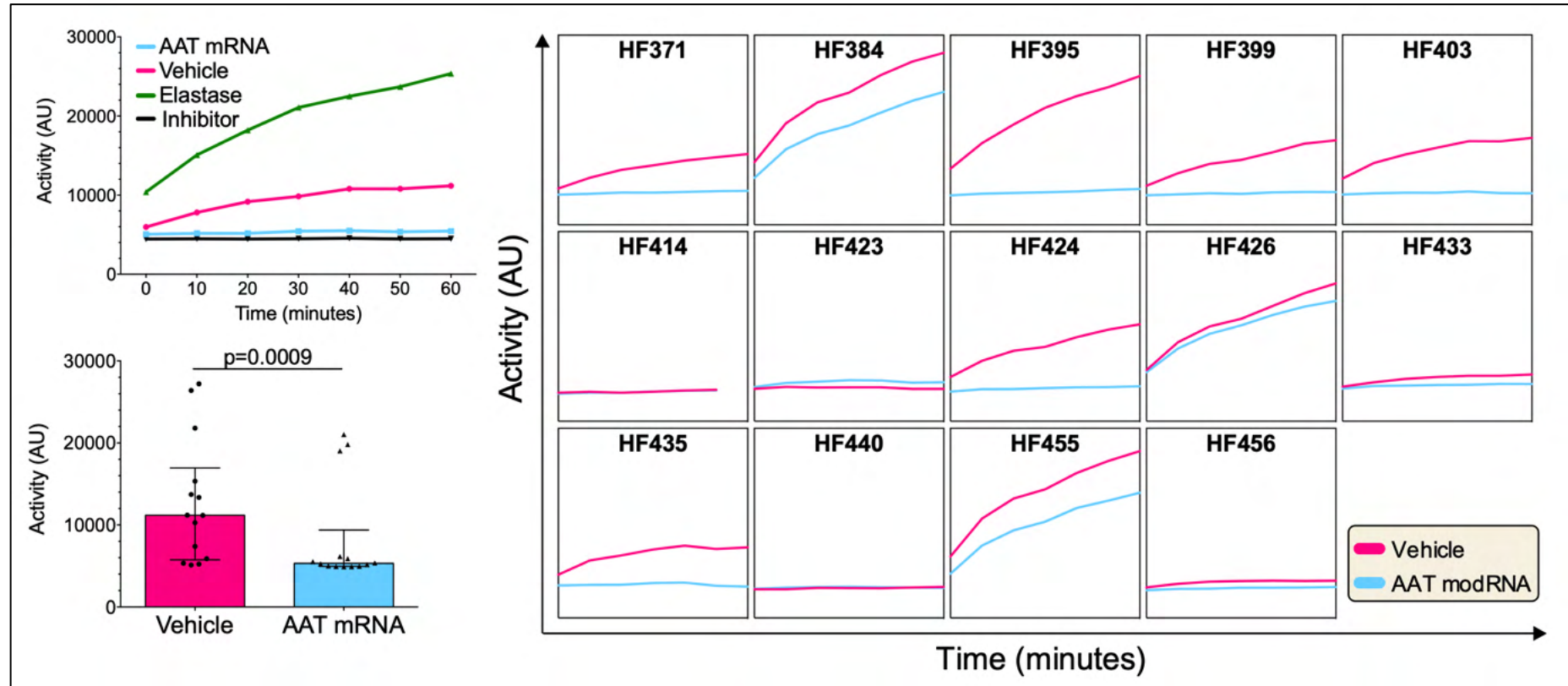
3D Sferoid



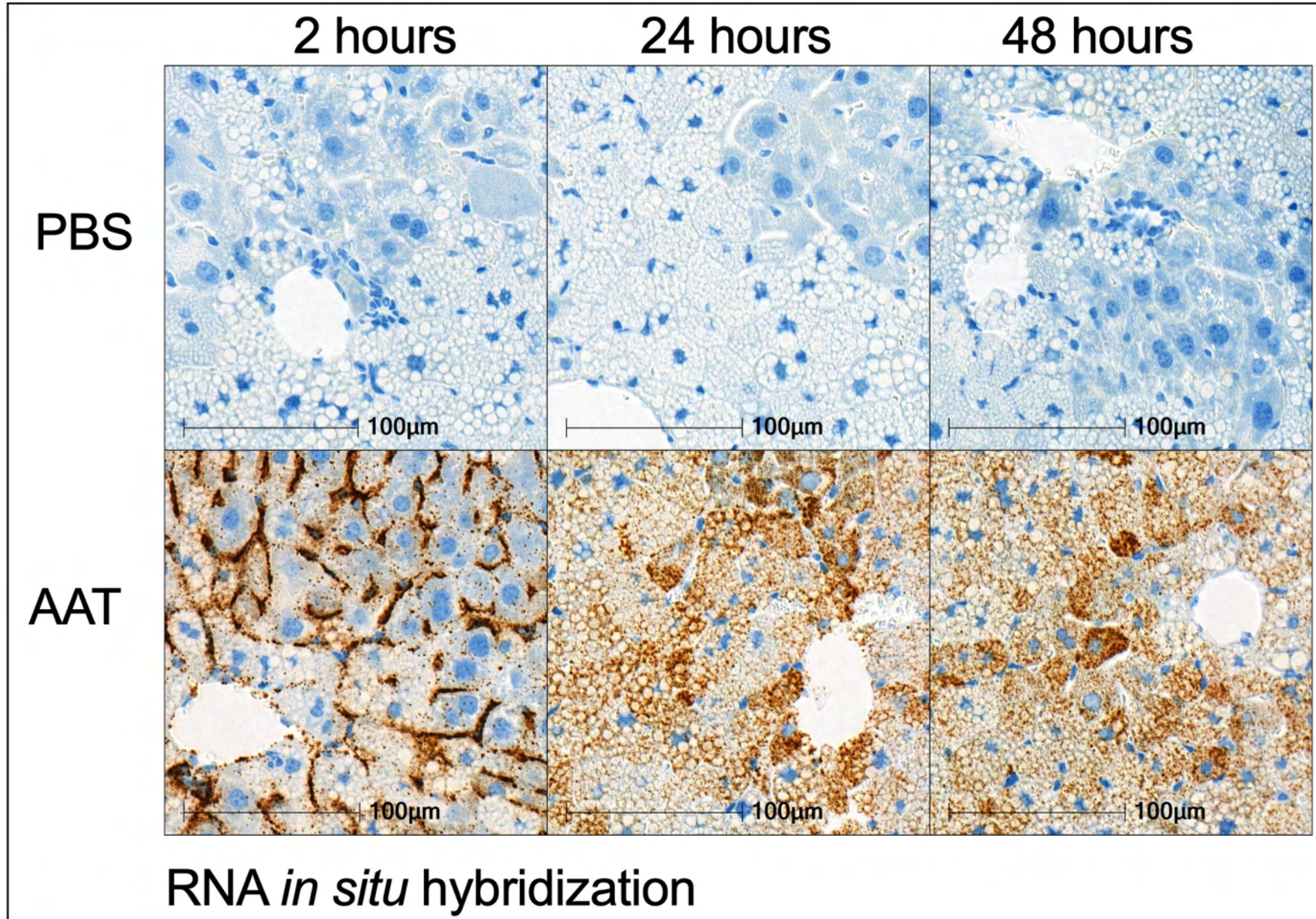
AAT produceras från modifierad mRNA i leverceller och uppvisar funktion



Elastasinhivering



AAT modifierat mRNA levereras till lever i möss



Musmodell NSG-PiZ

AAT modifierat mRNA uttrycker AAT protein

C57BL/6J möss

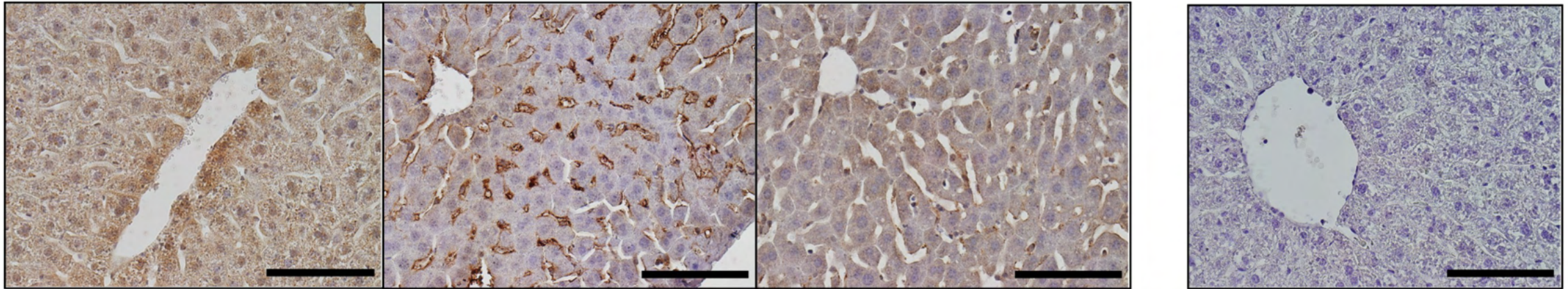
AAT

1 hour

24 hours

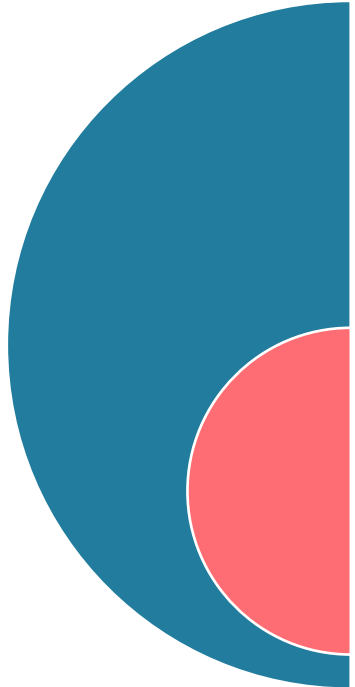
48 hours

Untreated



Protein immunohistochemistry

Slutsats Studie II



Modiferat mRNA som uttrycker AAT protein kunde levereras och uttryckas i humana leverceller i cellodling och i musmodeller som uttrycker muterat PiZ AAT

Modifierat mRNA som uttrycker AAT kan möjligen användas för att producera och ersätta AAT i människa



Även andra aspekter än lungsjukdom av alfa 1-brist bör utforskas då även dessa kan gynnas av att återställa AAT nivåer

Nya behandlingsmöjligheter måste utforskas inklusive modifierat mRNA

Tack

Handledare

Ewa Ellis – Huvudhandledare
Greg Nowak – Bihandledare
Stephen Strom – Bihandledare

Professor Bo-Göran Ericzon

Hanover Medical School

Sabina Janciauskiene
Danny Jonigk

Moderna Inc.

Paolo Martini

Transplantation lab

Helén Zemack
Makiko Kumagai-Braesch
Anna Domogatskaya
Heléne Johansson
Lisa-Marie Mörk
Emil Bluhme
Janine Attevall

Strom lab

Roberto Gramignoli
Christina Hammarstedt
Mihaela Zabulica
Raghuraman Chittor Srinivasan
Francesco Ravaioli
Kristina Kannisto
Massoud Vosough

Avdelningen för transplantationskirurgi

Avdelningen för leverkirurgi

Alla patienter och deras familjer