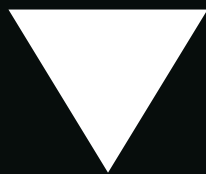


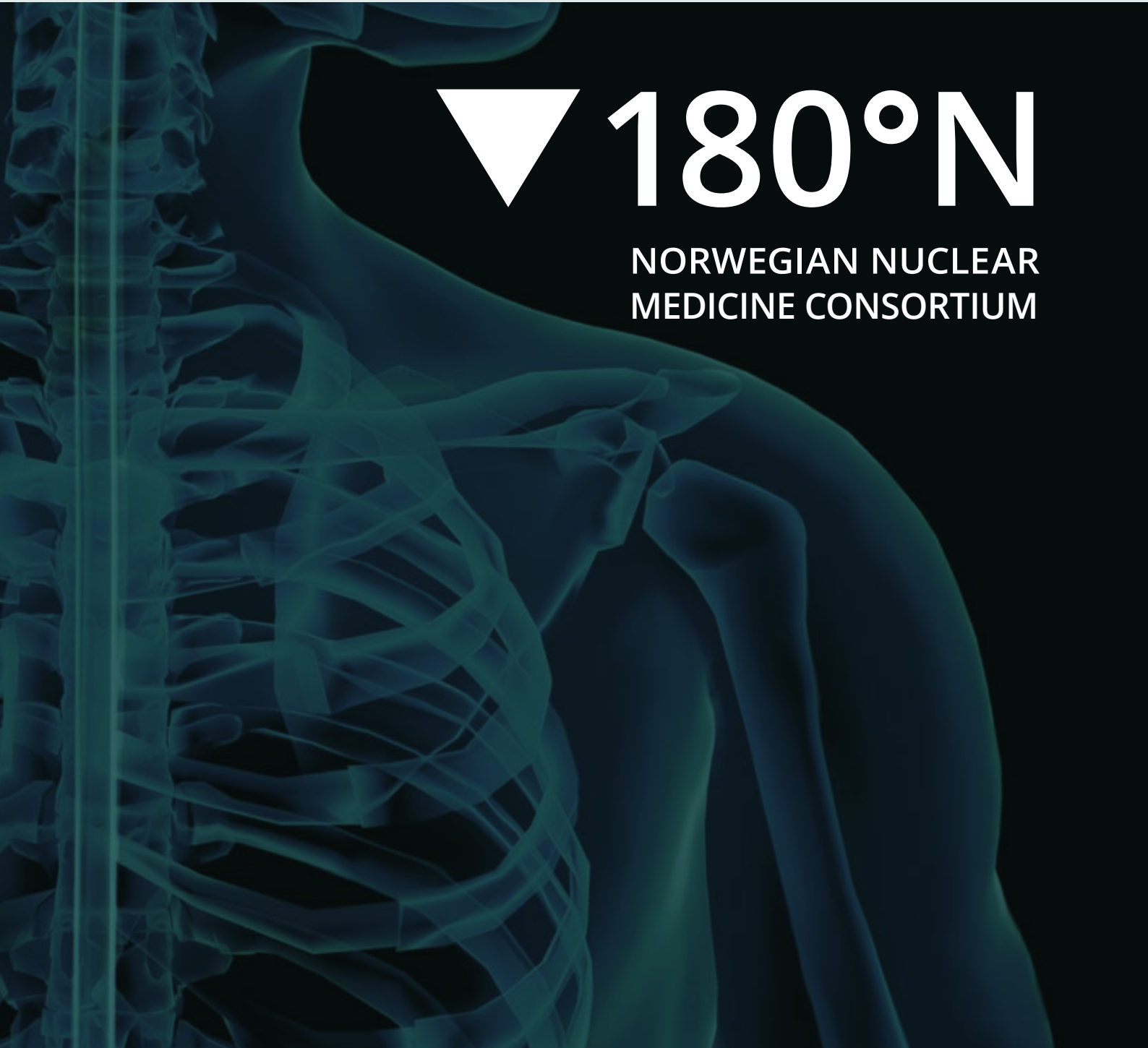
ÅRSRAPPORT

2021



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 UNIVERSITEHTABUOHCCIEVISSU



ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM



HELSE BERGEN
Haukeland universitetssjuehus

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
20 Tromsø
24 Trondheim

Profiler

30 Tamal Roy
32 Kristin Lode
34 Guillermo Garrido Hernandez

Arbeidspakker

38 Bergen
40 Tromsø
44 Trondheim

48 Internasjonalt samarbeid
50 Fra pasientens perspektiv
54 Prosjektmedarbeidere

58 Media
60 Publikasjoner
62 Foredrag

Hilsen fra ledelsen 180°N

Denne årsrapporten beskriver 180°N sitt andre år - et år hvor vårt forsknings-samarbeid legger et godt grunnlag for aktiv deltagelse i den nukleærmedisinske evolusjonen i tiden som kommer. 180°N har et fokus som er helt i tråd med den internasjonale bølgen av presisjonsdiagnostikk for persontilpasset behandling som vil prege de neste tiårene. Prosjektet vil utvikle nukleærmedisinske metoder for mer presis diagnostikk av ulike kreftsykdommer og demens, og med det bidra til bedre seleksjon av pasienter og derav større treffsikkerhet i behandlingen.

Pasientrekruttering til de kliniske studiene som ledes fra Trondheim er godt i gang, og pasienter fra alle tre involverte helseregioner inviteres nå regelmessig til deltakelse. Vi opplever sjelden at pasienter takker nei til dette, noe som er viktig for å oppnå robuste og relevante resultat. Kanskje er det Norges dugnads-tradisjon som hjelper oss her? Fra Tromsø styres den translasjonelle forskningen som bidrar til at grunnforskningen kommer pasientene til gode. Ulike cellulære modeller samt dyremodeller for kreft er etablert hvor nye radioaktive molekyler testes ut som ledd i en eventuell fremtidig bruk på våre pasienter. I Bergen har prosjektene fått ekstra moment gjennom storstilt rekruttering av spesielt master- og siv.ing.-studenter til de ulike forskningsgruppene. Den store interessen for forskningen innen 180°N er noe vi er spesielt glade for. Det er for øvrig blitt produsert ⁴⁵Ti i et væsketarget for første gang, noe som muliggjør videreutvikling av separasjons- og foredlingsmetoder for å kunne benytte denne videre som radiometall i biologisk interessante tracere. Nå optimaliseres prosessen og forberedes for å kunne foredles videre.

Vi ser allerede konturene av spennende resultater. De første vitenskapelige arbeidene er publisert, men den viktigste effekten av 180°N er at resultatene kommer pasientene til gode. Vårt samarbeid i 180°N, hvor vi binder sammen grunnforskning og klinisk forskning, har som mål å bidra til at det er kort vei mellom forskning og klinisk praksis. Dette har vi tro på at vi skal få til gjennom den samhandlingen som nå er på plass i 180°N. Vi har gjennomført to vellykkede webinarer i 2021 som ikke bare binder oss forskere sammen, men også binder sammen grunnforskning med klinisk forskning.

Pandemien har preget 180°N nesten siden prosjektstart - nå kan vi endelig se fremover! Vi gleder oss enormt til å kunne samle alle prosjektdeltakere fra Bergen, Trondheim og Tromsø til en innholdsrik konferanse i mars 2022. Programmet for konferansens første dag blir med fokus for de yngre forskerne i 180°N. De to neste dagene skal resultater fra forskning og utvikling av radioaktive forbindelser, preklinisk uttesting og kliniske multisenterstudier være i fokus. Konferansen skal også inneholde foredrag og diskusjoner med internasjonale og nasjonale kapasiteter som er helt i forskningsfronten på sitt område.

Vi er sikre på at det blir aktiv og engasjert deltakelse med rom for gode faglige diskusjoner i en uhøytidelig atmosfære som vil øke det tverrfaglig samarbeid, og være spire til nye kreative ideer.

Siden prosjektstart har vi delt ut støtte til reiser, utveksling og utenlandsopphold for prosjektdeltakere i 180°N. Dette bidrar til systematisk erfaringsutveksling og kompetansebygging. Pandemien har gjort gjennomføringen litt krevende, men endelig åpnes mulighetene for igjen å gjøre som de norrøne ravnene Hugin og Munin, nemlig å fly ut i verden for å høste kunnskap og viten. Vi ser frem til å støtte nye initiativ i året som kommer.

Vi vil igjen takke Trond Mohn Stiftelse og Tromsø Forskningsstiftelse for initiativet, tilliten og finansiering, og universitetene, de regionale foretakene og sykehusene i Trondheim, Tromsø og Bergen for store bidrag med egenfinansiering som muliggjør gjennomføringen av prosjektet. Sist, men ikke minst, tusen takk til alle studenter, teknikere, stipendiater, postdoktorer, forskere og leger som bidrar til å løfte den nukleærmedisinske evolusjonen fremover til beste for våre pasienter.

180°N er godt i gang!



Tone Frost Bathen



Live Eikenes



Rune Sundset



Tom Christian
Holm Adamsen



Stener Kvinnsland
styreleder, Trond Mohn
Stiftelse



Sveinung Hole,
styreleder, Tromsø
Forskningsstiftelse



Hilsen fra Trond Mohn Stiftelse og Tromsø Forskningsstiftelse

Forskningssatsingen innen nukleærmedisin er bygget på flere store utstyrsgaver fra Trond Mohn privat til fagmiljøene i Tromsø, Trondheim og Bergen. Satsingen er nå inne i sitt andre virkeår, og det er et spesielt år som ligger bak oss, der pandemien har gitt utfordringer på de fleste felt. Det er derfor imponerende å se at forskningsmiljøene her har greidd å holde hjulene i gang i en krevende periode.

Samarbeid og fysiske møter har det vært lite av i året som har gått, og det er derfor ekstra gledelig at den første fysiske samlingen for alle involverte ser ut til å kunne gjennomføres til våren. En samling i seg selv forventes å bidra til nettverksbygging, synergi, utvikling og deling av ideer, og vil derfor være et viktig element i samarbeidsprosjektet mellom forskningsmiljøene i Tromsø, Trondheim og Bergen. Et spennende grep på programsiden er at det er de yngre forskerne i konsortiet som har planlagt programmet på samlingens første dag, det legger forholdene til rette for å få fram nye perspektiv og samarbeid på tvers.

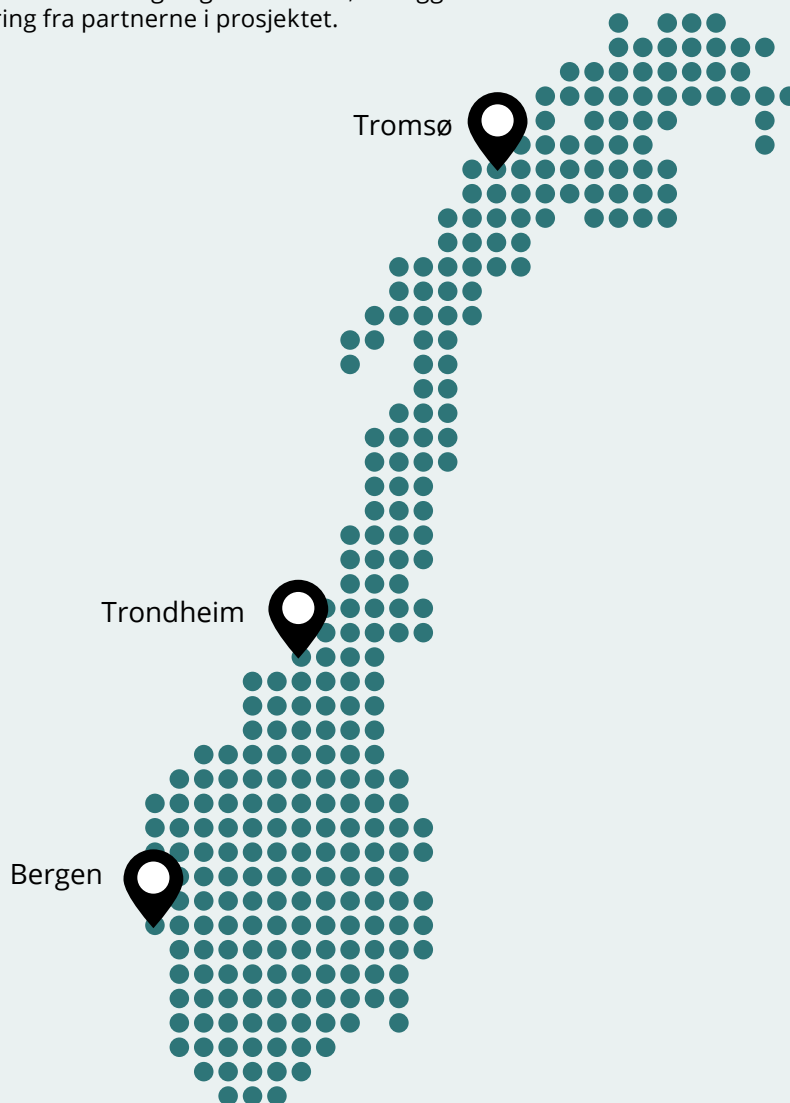
Både Trond Mohn stiftelse og Tromsø forskningsstiftelse har høye forventninger til at resultatene av denne forskningssatsingen vil kunne ha tydelig og rask relevans for pasienter. Det som allerede er oppnådd, potensiale i satsingen og kommende milepæler legges fram i denne årsrapporten. Nettopp på grunn av at denne satsingen har direkte relevans for pasientene, er det viktig at årsmeldingen har en populærvitenskapelige form slik at forskningsformidlingen kan nå ut til folk flest.

Takk for samarbeidet så langt – vi ser fram til å følge satsingen videre!

Om 180°N

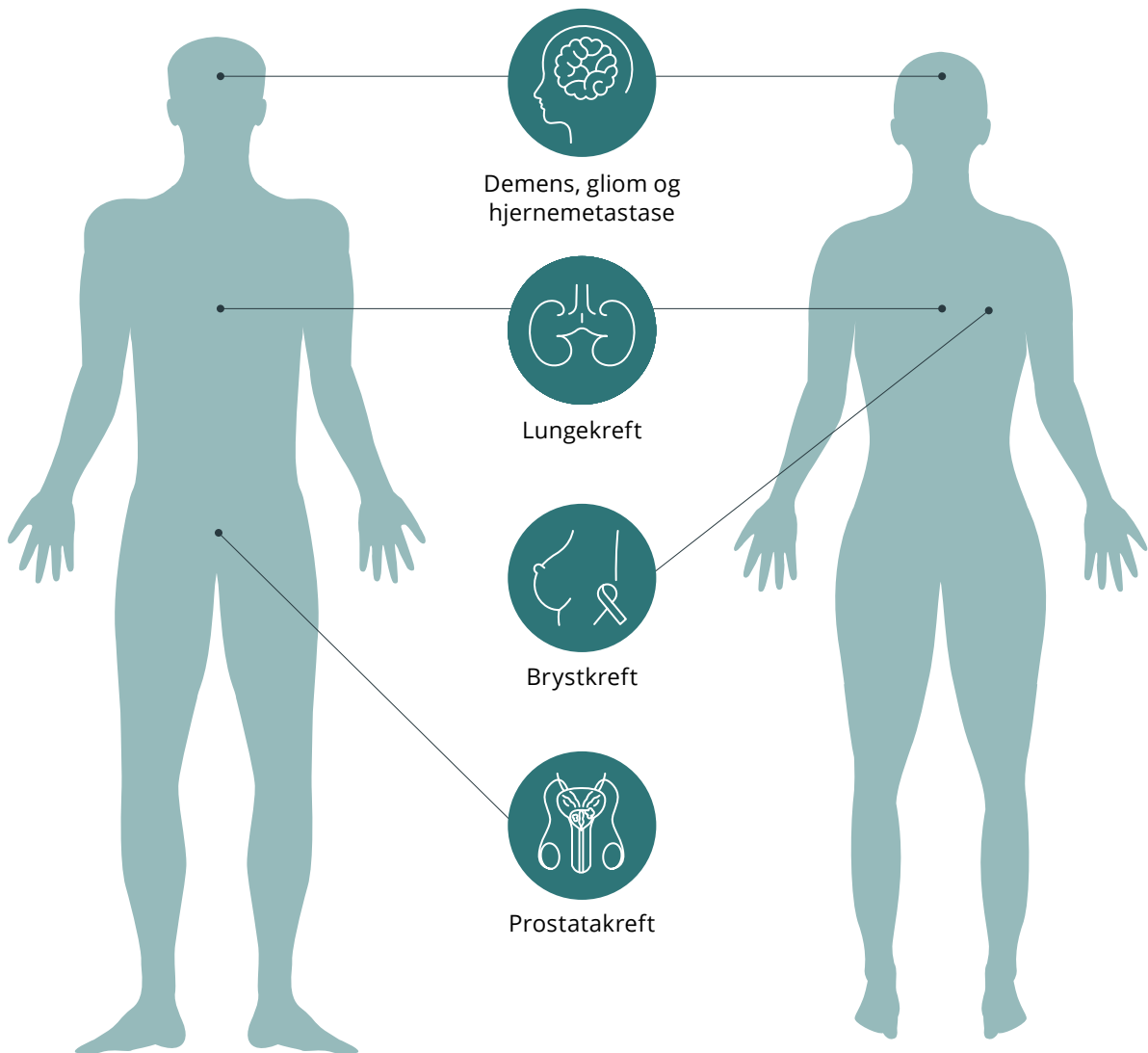
Norwegian Nuclear Medicine Consortium (Norsk nukleærmedisinsk konsortium) - 180°N - er et samarbeidsprosjekt for å styrke forskning innen nukleærmedisin.

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 utstragt egenfinansiering fra partnerne i prosjektet.

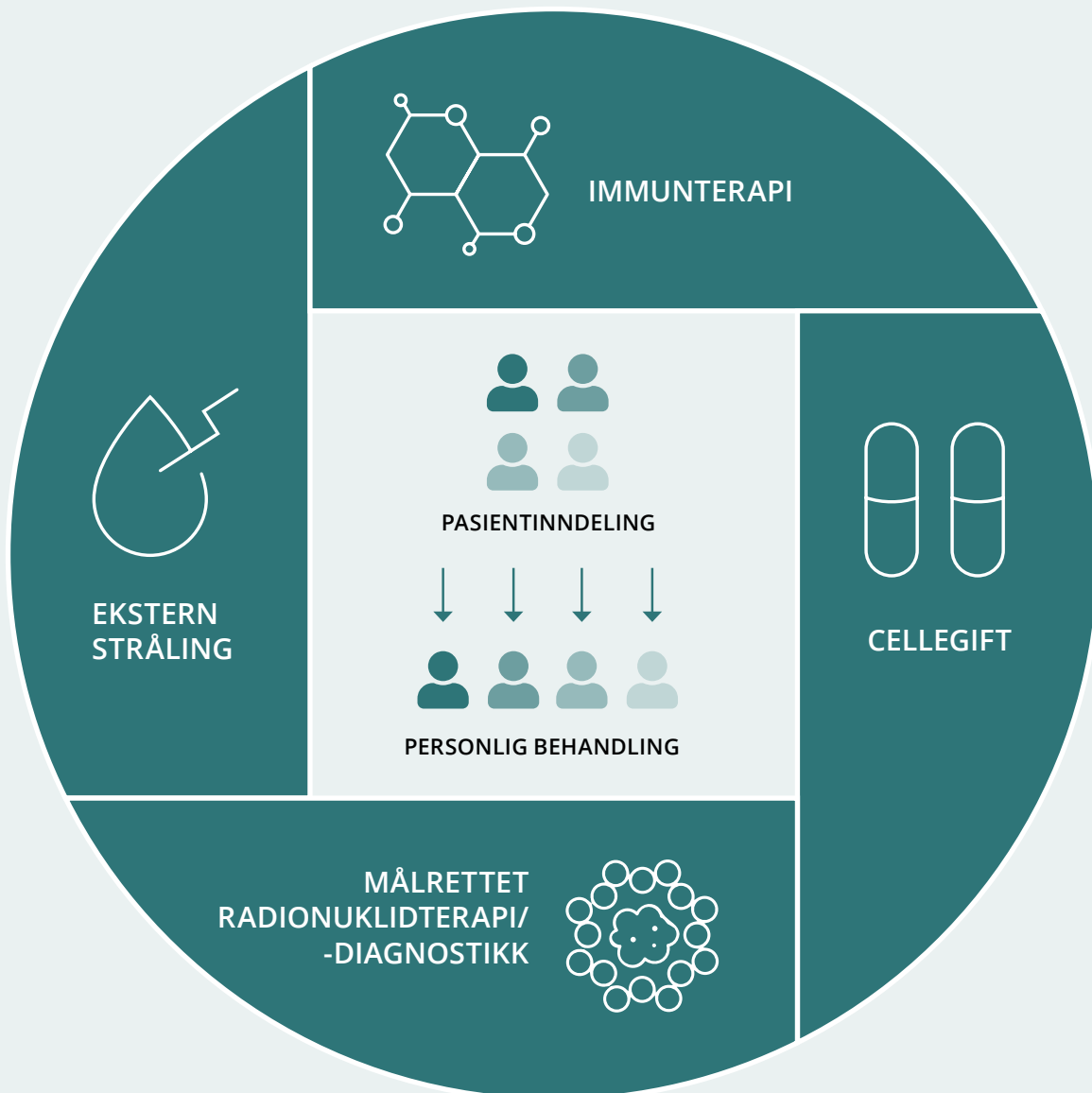


Teranostikk

- kombinert diagnostikk og terapi



Behandling



Forskning

DYREMODELLER



MÅLRETTING



RADIOKJEMI



LEVERANSESYSTEMER



DIAGNOSTIKK,
PET/SPECT
RADIOTRACERE



TRACER DEVELOPMENT
CENTER - BERGEN

PRECLINICAL RESEARCH -
TROMSØ

CLINICAL PET/MRI -
TRONDHEIM

STYRINGSGRUPPE



Torstein Baade Rø



Edmund Søvik



Einar Bugge



Johanna Sollid



Øyvind Frette



Aslak Aslaksen

VITENSKAPELIG RÅD



Albert Windhorst



Antony Gee



Dag Erlend Olberg



Ole Kristian Hjelstuen



Anna Orlova



Guy Bormans



Mohammed Hankir



Jørgen Frøkiær



Anders Rodell



Toril Hernes



Wouter van Elmpt



Anette Storstein



Bernhard Sattler



Mona-Elisabeth Revheim



Tom Anders Stenbro



Kari Williamson



Karl Jørgen Martinsen



Aleksandra Hvamb

ADMINISTRASJON

ARBEIDSPAKKELEDERE



Hans-René Bjørsvik



Jørn H. Hansen



Bengt Erik Haug



Erwan Le Roux



Eirik Sundby



Rune Kjeld Gildsig



Ole Heine Kvernenes



Rune Sundset



Mathias Kranz



Inigo Martinez



Turid Hellevik



Sjoerd Hak



Natasa Skalko-Basnet



Samuel Kuttner



Luigi Luppino



Asta Håberg



Pål Erik Goa



Mattijs Elshot



Torgrim Tandstad



Anna Karlberg



Geir Bråthen



Mirjam D. K. Alsaker



Tone Frost Bathen




Live Eikenes



Katja Scheffler



Kathrine Røe Redalen



Volumetriske flasker benyttes til å lage standarder innen kvantitativ analyse av legemidler.





Automatpipetter til bruk ved analyse av radiofarmaka. Foto: Ole Heine Kvernenes/HUS

BERGEN

RADIOKJEMI

Bergen er godt på vei i utviklingen av kjemiske metoder og utvikling av nye radiomeringsmetoder og implementering av nye tracere i 180°N-samarbeidet. Dette til tross for en periode med lavere aktivitet på grunn av Korona-pandemien.

I løpet av det siste året har essensiell infrastruktur for å få til dette endelig blitt installert, testet og satt i drift. Dette har blant annet ført til at radionukliden ^{45}Ti for første gang er blitt produsert i et væsketarget, noe som muliggjør å studere titankjemi på en helt ny måte.

Det har også vært et spesielt fokus på sekundærbruk av eksisterende legemidler («drug repurposing») og derivatisering av disse. Her har prosjektet kommet godt i gang med å lage derivat kandidater av antipsykotikum for bruk innen onkologi. Disse vil bli screenet for aktivitet, og videre utvalg vil radiomerkes for kinetiske- og biodistribusjonsstudier.

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

å gjøre tracere tilgjengelig raskere Bergen, Tromsø og Trondheim. Kunnskapsoverføring har allerede funnet sted og vi ser frem til videre utnyttelse av felles rammeverk for tracerimplementering. Et samarbeid for leverandørkvalifisering og anbudskoordinering er på trappene. I Bergen har vi i løpet av det siste året fått på plass $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ (celleproliferasjon) og $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ (hypoksi). Godkjenning for $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ er sendt inn til Statens Legemiddelverk.

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

Organisk syntese av forbindelser som inneholder en radioaktiv nuklide (atom) må følge en bestemt strategi som er forskjellig fra syntese av ikke «merkede» organiske forbindelser. Den korte halveringstiden (20-110 minutter) til det positron emitterende atomet (^{11}C eller ^{18}F) som vanligvis benyttes, er en retningsgivende faktor for valg av syntese-strategi og syntesemetoder.

Closapine er et antipsykotika, et legemiddel som benyttes mot psykoser. In-vitro screening utført i prof. Frits Alan Thorsens forskningsgruppe ved Institutt for biomedisin, UiB, har avslørt at Closapine har cytotoxiske egenskaper mot en serie forskjellige cancer-cellelinjer. Gruppen ønsket derfor å framstille en PET tracer av Closapine for bruk i in vivo dyreforsøk.

I prof. Hans-René Bjørsviks forskningsgruppe ved Kjemisk institutt, UiB, ble det designet og gjennomført en fler-trinn-syntese som ledet fram til en forløper (en pre-cursor) til legemiddelet Closapine. Siste trinn i PET tracer syntesen av Closapine vil medføre en metylering. Arbeid med dette er for tiden (oktober 2021) under utvikling/implementering på det nye instrumentet «Synthra Melplus» som er et instrument for produksjon av ^{11}C -merkede forbindelser. «Synthra Melplus» er anskaffet via midler fra 180°N prosjektet og er for tiden under de siste tester og kursing av leverandør ved PET senteret HUS, Bergen.

Gjennom felles forskningsmøter mellom forskningsgruppene til prof. Bjørsvik og prof. Thorsen utviklet forskningsprosjektet rundt legemiddelet Closapine seg. Det er per oktober 2021 gjennomført struktur-aktivitet-forhold (SAR) assistert syntese av en serie med derivater av Closapine (strukturendringer på molekylrammeverket). Alle derivatene er laget som pre-cursor som kan merkes. De samme molekylene er testet i samme in vitro tester som Closapine. Resultatene viser at vi har enkelte mer potente cytotoxic egenskaper og andre mindre potente. Noen av de mest potente vil merkes og testes in vivo på dyr i dyre-PET-skanner ved PET-senteret på HUS, Bergen.

Forskningsgruppen til prof. Bjørsvik har flere potensielle PET tracere og metodikk under utvikling.



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

Ett av hovedmålene i arbeidspakken er å utvikle chelatorer for metallet titan (^{45}Ti), med siktemål å utvide den kliniske legemiddelporteføljen for radiotracerer for nukleærmedisin som kan benyttes for avbildning av kreft. En forutsetning for fremstilling av ^{45}Ti -baserte radiofarmaka er at metallet er sterkt koordinert til et biokonjugat gjennom en egnet chelator som kan danne en stabil kovalent kobling mellom radionuklidet og målchelatoren for å sikre en lang og stabil kompleksering av metallet i vivo. Så langt har forsøk på utvikling av ^{45}Ti -baserte radiofarmaka vært svært begrenset, mye på grunn av tilbakevendende problemer med effektiv binding av titan til de fleste chelatorene som er undersøkt, noe som fører til en uspesifikk merking av tracerne som har vært tiltenkt in vivo studier. I jakten på egnede chelatorer for titan-45 radiometall, har vi nylig identifisert flere lovente multidentate chelatorer som har vist seg å danne svært stabile titanforbindelser. Foreløpige studier av disse forbindelsene i nærvær av flere andre konkurrerende metallioner som finnes i menneskekroppen, viser en bemerkelsesverdig høy stabilitet, noe som indikerer ønskede egenskaper som radiofarmaka.

Pågående forskningsaktiviteter er rettet mot modifikasjonen av disse multidentate chelatorene for å muliggjøre forankring til biologisk relevante bærer-molekyler som kan anvendes for målrettet PET-avbildning. Dette vil gjøre det mulig å måle hvor effektivt ^{45}Ti kan fanges etter ekstraksjon-reinsingstrinnene fra bestrålt Sc-matrise. De første produksjonene av ^{45}Ti er allerede utført og vil bli optimalisert fortløpende.

Et annet hovedmål i arbeidspakken er fremstillingen av peptid-chelator-konjugater som kan anvendes for å monitorere immunrespons ved bruk av PET-avbildning. Vi har identifisert egnede betingelser for effektiv syntese av immuno-PET-peptider som har blitt konjugert til flere ulike chelatorer. Vi har optimalisert opprensingsprosessen og en ny porsjon av den mest lovende tracer-forløperen har nylig blitt sendt til Tromsø for radiomerking og videre studier. Syntese av et nytt chelator-peptidkonjugat pågår og resultatene så langt er lovende.



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

Det er utviklet syntetiske metoder for å fremstille ^{18}F -merkede inhibitorer mot EGFR sammen med Mathias Kranz et.al ved UiT. *In vitro* radioligand binding har vist at disse inhibitorene binder spesifikt til EGFR og PET/MRI indikerer at den ^{18}F -merkede inhibitoren krysser blod-hjerne barrieren. For CSF1R inhibitorene har vi, siden utviklingen av disse stoffene startet, testet ca. 300 egenproduserte forbindelser mot den reseptoren. I det siste har vi produsert nye forbindelser med særlig fokus på å forsøke å øke vannløslighet og samtidig beholde høy aktivitet som inhibitorer. Fra denne testingen har vi valgt ut aktuelle stoffer som vi har testet videre for aktivitet i utvalgte cellelinjer, for mulig giftighet og for celle-aktivitet med godt resultat. Planen videre er å benytte den kjemiske og biologiske kunnskapen vi har fått fra merkingen av EGFR inhibitorene for å radiomerke våre CSF1R inhibitorer.



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 er et samarbeid som koordineres fra Bergen for å hjelpe alle samarbeidsinstitusjonene til å raskest mulig å implementere tracere for klinisk bruk. En foreslått liste over sporstoffer foreligger som følger: Primært ^{18}F FDG og deretter ^{18}F PSMA (prostata), ^{18}F FLT (celleproliferasjon), ^{18}F FDOPA (dopamintransport), ^{18}F FET (aminosyrederivat) og ^{18}F FMISO (hypoksi).

Bergen har samarbeidet veldig godt med St. Olavs og vært behjelpelig med å dele den kunnskapen Bergen har opparbeidet seg i forbindelse med implementering av primært FDG og daglig drift av denne over flere år. Den siste tiden har også ^{18}F PSMA (prostata) vært aktuell i Trondheim, hvor kommunikasjon og teknologioverføring mellom Bergen og Trondheim har fungert svært godt. Trondheim har p.t. levert inn søknad om tilvirkertilatelse for PSMA.

Det har i tillegg foregått et samarbeid om tilsyn av leverandører av materiell til bruk i produksjon av sporstoff. Dette har forenklet prosessen ved å føre tilsyn av leverandører på den måten at det har blitt innledet samarbeid om tilsynsutførelsen slik at denne er dekkende for de ulike lokalitetene og på denne måten unngås mye og kostnadskrevede dobbeltarbeid.

Arbeidspakkene for øvrig i 180°N har 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 fordelen med tracerteknologi for raskere å nå stadiet med kliniske forsøk.



Foto: Michel Herranz Carnero/UIT

TROMSØ

PREKLINISK FORSKNING

For den prekliniske forskningen i 180°N, som ledes fra Tromsø, er alle de fire arbeidspakkene godt i gang med sine forskningsaktiviteter. Lederne for de fire arbeidspakken, sammen med økonomirådgiver, har siden oppstart hatt regelmessige møter for å diskutere status, utfordringer og den videre fremdriften i de ulike satsningsområdene i de respektive arbeidspakkene. I alle arbeidspakkene er det gjort ansettelses i løpet av 2020 og 2021 slik at alle stipendiater, postdoktorer og forskere med finansiering fra stiftelsen eller vertsinstitusjon er nå om bord. I flere av arbeidspakkene er det også rekruttert inn masterstudenter på mindre delprosjekter.

Med pandemiske tilpasninger klarte vi i februar 2021 å arrangere en heldags workshop med fysisk tilstedeværelse for deltagere i alle de fire arbeidspakker. I tillegg til gode gjennomganger av status og videre fremdrift for alle arbeidspakker, med bidrag fra studenter, stipendiater, postdoktorer, forskere og arbeidspakkeledere, fikk vi også presentert arbeidene fra den kliniske satsningen og satsningen på tracer-utvikling med hhv. Live Eikenes og Tom Christian Adamsen online fra Trondheim og Bergen. Vår eminente SAB-komitee var også fulltallig tilstede online og kom med verdifulle tilbakemeldinger. Nytt medlem i SAB-komiteen, Anders Rodell, er kommet til i 2021 og dekker fagfeltet PET og kunstig intelligens. Det er viktig å kunne samles for faglig påfyll og deltagelse i faglige diskusjoner, og ikke minst viktig for å bli kjent med hverandre i en hyggelig atmosfære og skape trivelige og trygge arbeidsforhold.

Miljøet i Tromsø har benyttet seg godt av reisestipend som har vært utlyst for medlemmer i konsortiet. Elena Markova, som er ph.d.-stipendiat ved UiT i arbeidspakke 3, har vært på et opphold i Trondheim for å utføre forskning som del av hennes doktorgrad og lære seg nye teknikker som videreføres i Tromsø. Radiokjemiker Angel Moldes ved UNN har reist til Aarhus i Danmark for å høste kunnskap fra et PET-senter som i mange år har vært en av

spyspissene innenfor PET-kjemi. I tillegg har forsker Michel Herranz og ph.d.-stipendiat Kristin Lode, begge fra arbeidspakke 1, fått stipend for å reise til miljøet i Trondheim for kompetanseutveksling og nettverksbygging.

Tromsø-miljøet i 180°N markerte seg godt under verdens største internasjonale konferanse for nukleærmedisin, Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) Annual meeting. Filmen om oss ble vist for titusener av deltagere på konferansen og kan ses her: https://youtu.be/oqqFdUzn-Heg?list=PL9CZabk3nD4FITNVqUxzUlsXL8r_fsfG-. En av våre postere fra arbeidspakke 2, om hjernekreft, fikk pris for beste internasjonale poster. Den prekliniske satsningen, med Tromsø i spissen, har markert seg som et ungt og lovende forskningsmiljø. For å bruke terminologi fra luftfarten så har vi nå tatt av fra flystripen og er på vei opp til marsjhøyde.

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

Anders Rodell (Research Scientist, Biomedical Imaging, Nordic Baltic Zone (NRB) Siemens Healthcare A/S)



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

Hovedmålet med preklinisk arbeidspakke-1 (WP1) er å utvikle PET-basert teknologi for å utføre romlige-tidsmessige dynamiske studier av immunceller og immun-responser i sammenheng med kreftterapi. På sikt skal de nyutviklede sporstoffene brukes som selekterende verktøy til å forutsi respons på immunterapi (pasientsелеksjon), samt studere det immunregulerende potensialet til stråleterapi (behandlingsrespons). Gruppens innledende arbeidsinnsats innenfor 180°N-prosjektet har til nå vært fokusert på å etablere modeller og protokoller, som i neste runde skal brukes til å generere solide, reproducerbare data i større eksperimentelle studier. Arbeidet inkluderer blant annet: 1) etablering av «transplanterbare» tumor-modeller i ulike muse-stammer (inkludert uni- og bi-laterale tumorer) med homogen, synkronisert tumorvekst; 2) etablering og innkjøring av ulike in vivo avbildnings-modaliteter, så som BLI, CT, PET-MR og PET-CT; og 3) utvidelse av disse protokollene for ekstern presisjons-bestråling av musetumorer ved bruk av en avansert (CT)-bilde-veiledet preklinisk strålemaskin. I tillegg har gruppen skaffet til veie flere immun-relevante immuno-PET sporstoffer fra internasjonale samarbeidspartnere, og disse testes for tiden i pilot-studier med tanke på affinitet, spesifisitet og biodistribusjon. Pilot-studiene har så langt gitt svært lovende resultater, og vi er nå klare for å starte med stor-skala eksperimenter for å studere det immunregulerende potensialet til stråleterapi og immunterapi. Vi estimerer å starte sammenskrivingen av vår første artikkel i dette feltet ved utgangen av året 2021.



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 kreftsykdommer i hjernen, med en forventet levetid på 12-14 måneder etter diagnose-tidspunkt. Dagens behandling inkluderer kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi. På tross av behandling fører sykdommen svært ofte til tilbakefall. I denne arbeidspakken studerer vi fire ulike cellulære forbindelser – såkalte sporingsmål: i) EGFR, ii) CDK-7, iii) A2B og v) PSMA som alle viser en sammenheng mellom tumoraggressivitet og redusert terapieresultat. Pasienter som uttrykker disse sporingsmålene kan ha effekt av ny-utviklet, fremtidig, persontilpasset behandling og derfor er det viktig med verktøy for presis diagnostikk. Vi har etablert sporingsmolekyler til våre sporingsmål og disse er blitt merket med radioaktivitet. Vi har utført dyreforsøk for å undersøke biologisk nedbrytning, om det går over blod/hjerne-barrieren og hvilken biodistribusjon de ulike radioaktive sporingsstoffene har. I tillegg er vi i gang med dyremodeller med hjernekreft, med formål å studere spesifikt opptak av våre radioaktive sporingsstoffer. Vi har startet sammenskriving av to artikler basert på arbeidet som er gjort så langt. En milepæl for kommende år vil være å etablere en dyremodell hvor vi benytter kreftvev fra pasienter med hjernekreft operert ved UNN. For dette arbeidet har vi etablert et samarbeid med nevrokirurger ved UNN som også er involvert i den kliniske arbeidspakken på hjernekreft i 180°N.



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 cellene 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. Vi har vist at visse nanopartikler blir spesifikt, og i store mengder, tatt opp av fagocytter, og blir tatt med inn i svulster av disse cellene. Vi har som mål å utvikle disse nanopartiklene til diagnostiske PET-tracere og terapeutiske midler i brystkreft. I år har vi jobbet med optimalisering av nanopartiklene for opptak i de cellene vi er mest interessert i. Det neste vi gjør er in vivo eksperimenter hvor vi er ut etter svaret på to spørsmål: 1) Kan avbildning av disse partiklene gi nyttig informasjon om immune responser i kreft; og 2) Kan disse partiklene brukes for å levere medisiner til fagocytter og forbedre (immun)terapeutisk effekt?



ARBEIDSPAKKE 4

Maskinlæring

Samuel Kuttner, Medisinsk fysiker og forsker ved PET-senteret, Universitetssykehuset Nord-Norge, Forskningsgruppe for maskinlæring, Fakultet for naturvitenskap og teknologi, UiT Norges Arktiske Universitet

Luigi Luppino, postdoktor, Forskningsgruppe for maskinlæring, Fakultet for naturvitenskap og teknologi, UiT Norges Arktiske Universitet

Arbeidspakken innenfor maskinlæring utvikler metoder for dataanalyse som støtter opp under de øvrige arbeidspakkene i 180°N-prosjektet. Vi fokuserer for tiden på to hovedproblemstillinger.

I det første prosjektet bruker vi dynamisk PET data fra mus og mennesker til å trene dyplæringsmodeller som predikerer PET-tracer-konsentrasjonen i blod over tid. Denne informasjonen brukes ved analyse av dynamiske PET-bilder. Slik kan man unngå å ta blodprøver ved dynamiske PET-studier, noe som forenkler PET-undersøkelsene og gir mindre ubehag for pasienten. Vi har produsert to publikasjoner innenfor denne problemstillingen, og har nå nye, lovende resultater som sannsynligvis vil resultere i ytterligere publikasjoner innen kort tid.

I det andre prosjektet trener vi dyplæringsmodeller på PET og MR bilder for å predikere hvilke områder rundt en hjernesvulst som er sannsynlige for utvikling av tilbakefall etter operasjon. Slik kan hjernekirurgen få støtte til å avgjøre hvilke områder som skal fjernes ved operasjon, eller behandles ved f.eks. stråleterapi, slik at overlevelsen hos pasienten forlenges. Vi arbeider for tiden med å samle inn data fra samarbeidspartnere, både innenfor 180N-konsortiet, men også fra internasjonale forskningsgrupper.



Ph.d.-stipendiat Guillermo Garrido Hernandez forbereder PET/MR-undersøkelse av hode/hals i stråleterapioppsett. Foto: René Winter/NTNU

TRONDHEIM

Forbedret diagnostikk og behandling av kreft og demens ved bruk av nukleærmedisinske metoder

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 multisenterstudier på tvers av sykehusene i Trondheim, Tromsø og Bergen. 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 og internasjonalt samarbeid på tvers av sykehusene og universitetene i Tromsø, Trondheim og Bergen. Den unike kombinasjonen av hybrid PET/MR vil gi oss et solid grunnlag for framtidig utvikling av nye persontilpassede behandlingsstrategier.

I oppstartsfasen har det vært fokus på harmonisering av avbildnings- og lesningsprotokoller mellom sykehusene, og i denne prosessen har det vært essensielt at prosjektet har ansatt fysikere/radiografer på UNN og Haukeland Universitetssykehus. Prosjektet har også ansatt forskningssykepleiere på de tre sykehusene for å lette rekruttering av pasienter inn i prosjektet, og alle de fire arbeidspakkene (WP1-WP4) hvor det skal samles inn billeddata er nå godt i gang med rekruttering av pasienter og innhenting av data. Ph.d., postdoktor og forskerstillinger tilknyttet og finansiert av prosjektet er også ferdigstilt i alle arbeidspakker, og vi gleder oss til å ta fatt på jobben med å analysere innsamlet billeddata i neste fase av prosjektet.

VITENSKAPELIG RÅD

Toril Hernes, professor, Pro-rector 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 Hjerneverket, 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, førstemanuensis, 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 til doseplanlegging for pasienter som skal få hypofraksjonert stråleterapi (studie 3). Studiene blir utført med prospektiv, multisenter-design, hvor pasienter blir rekruttert og avbildet ved sykehusene i Trondheim, Tromsø og Bergen. Studie 2 startet rekruttering i mai 2020 og har per 1. oktober 2021 inkludert 107 (av 300) pasienter fra alle tre byene. Studie 1 startet rekruttering i Trondheim i mai 2021, og forventet oppstart i Tromsø og Bergen er inneværende år. Foreløpige resultater viser at PSMA-PET i kombinasjon med CT/MR har en deteksjonsrate på omkring 50 %, dette til tross for at mange av pasientene har lave PSA-nivåer. Erfaringer fra rekruttering så langt viser at de fleste pasienter som oppfyller inklusjonskriteriene takker ja til å delta i forskningsprosjektet. Vi har også rekruttert pasienter som har tatt kontakt via informasjon om studiene på Helsenorge.



ARBEIDSPAKKE 2

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

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

Anna Karlberg, medisinsk fysiker, Klinikken 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 har visse begrensninger når det gjelder å kunne identifisere graden av malignitet, utbredelse av tumorvevet og 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. To av de mest mest lovende aminosyre PET-tracere (11C-MET og 18F-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. Arbeidet med rekruttering av pasienter med gliom og hjernemetastase er godt i gang i Trondheim, Tromsø og Bergen, og målet er å være ferdig med innsamling av data innen utgangen av 2021.

Den andre delen av prosjektet omhandler teranostikk av pasienter med tilbakefall av høygradig gliom. Teranostikk er en form for kombinert diagnostikk og behandling, hvor man benytter det samme sporstoffet (PSMA), men med ulike radioaktive isotoper for diagnostikk (^{18}F) og behandling (^{177}Lu). Et utvalg av pasienter med høyt opptak av ^{18}F -PSMA i tumor vil gis 1-2 behandlinger med ^{177}Lu -PSMA. Hovedmålet er å evaluere de terapeutiske egenskapene hos ^{177}Lu -PSMA med tanke på overlevelse og radiotoksiske effekter. En robust metode for organ- og tumor-dosimetri, basert på SPECT/CT bilder etter gitt behandling vil utarbeides for å tilby pasientene individtilpasset målrettet radionuklideterapi med ^{177}Lu -PSMA.



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

Katja Scheffler, 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 hjernesvulst. Alzheimers sykdom er den vanligste formen for demens og kjennetegnes av noen spesielle typer for 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 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, som for eksempel type og utbredelse av karsykdom i hjernen, 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 framtidig hukommelse, og best skiller Alzheimers sykdom fra annen årsak til problemer med hukommelse og andre mentale ferdigheter.

I 2021 har nukleær medisinsk avdeling ved St. Olavs startet å etablere produksjon av tau tracer for å kunne avbilde både tau og amyloid utfellinger som finnes først og fremst ved Alzheimers sykdom. Vi starter å rekruttere deltakere til studien i 2022.



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 anvende PET- og MR-bilder for å forbedre strålebehandling av kreftpasienter. Vi har satt i gang to kliniske studier, i henholdsvis prostatakreft og hode/hals-kreft, der vi vil ta PET- og MR-bilder både før og underveis i strålebehandlingen for å utvikle nye metoder for såkalt bildebaseret, biologisk tilpasset strålebehandling. Formålet med dette er å skreddersy strålebehandlingen til den underliggende biologien i hver pasient sin kreftsykdom. Denne biologien kan vi kvantifisere med PET- og MR-bildene. Behandlingen kan forbedres både med å bruke «vanlig» strålebehandling og også med protonterapi, som er en ny og veldig 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 og 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 persontilpasset, høypresisjons strålebehandling som resulterer i forbedret sykdomsutfall, mindre bivirkninger av behandlingen og bedre livskvalitet. Så langt i prosjektet har vi optimalisert de tekniske aspektene rundt å ta MR- og PET-bilder med best mulig bilde kvalitet og for eksempel målt hvor stor forskjell det er i bildeparametere og bilde kvalitet på PET/MR-skanneren i Tromsø sammenlignet med skanneren i Trondheim. Dette er viktig å ha kontroll på når vi skal sammenstille data fra flere skannere til slutt. Vi har også utviklet analysene vi skal bruke for å hente ut riktig informasjon fra bildene, samt at vi har gjort prekliniske studier av en ny PET-tracer som både kan brukes til diagnostikk og terapi av aggressive kreftsvulster. Nå som de tekniske og logistiske forholdene er på plass, ser vi frem til å inkludere mange pasienter i studiene våre i året som kommer.



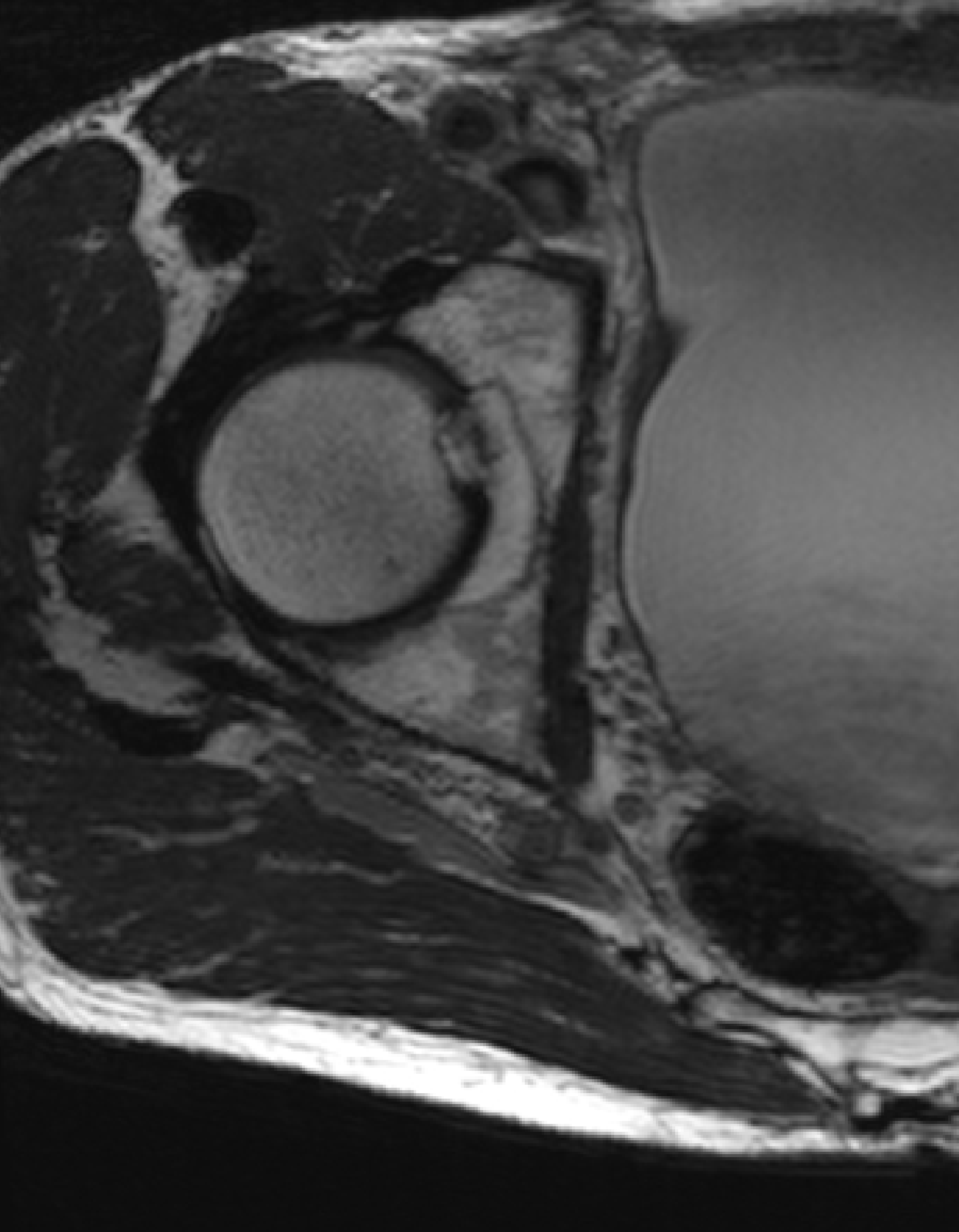
ARBEIDSPAKKE 5

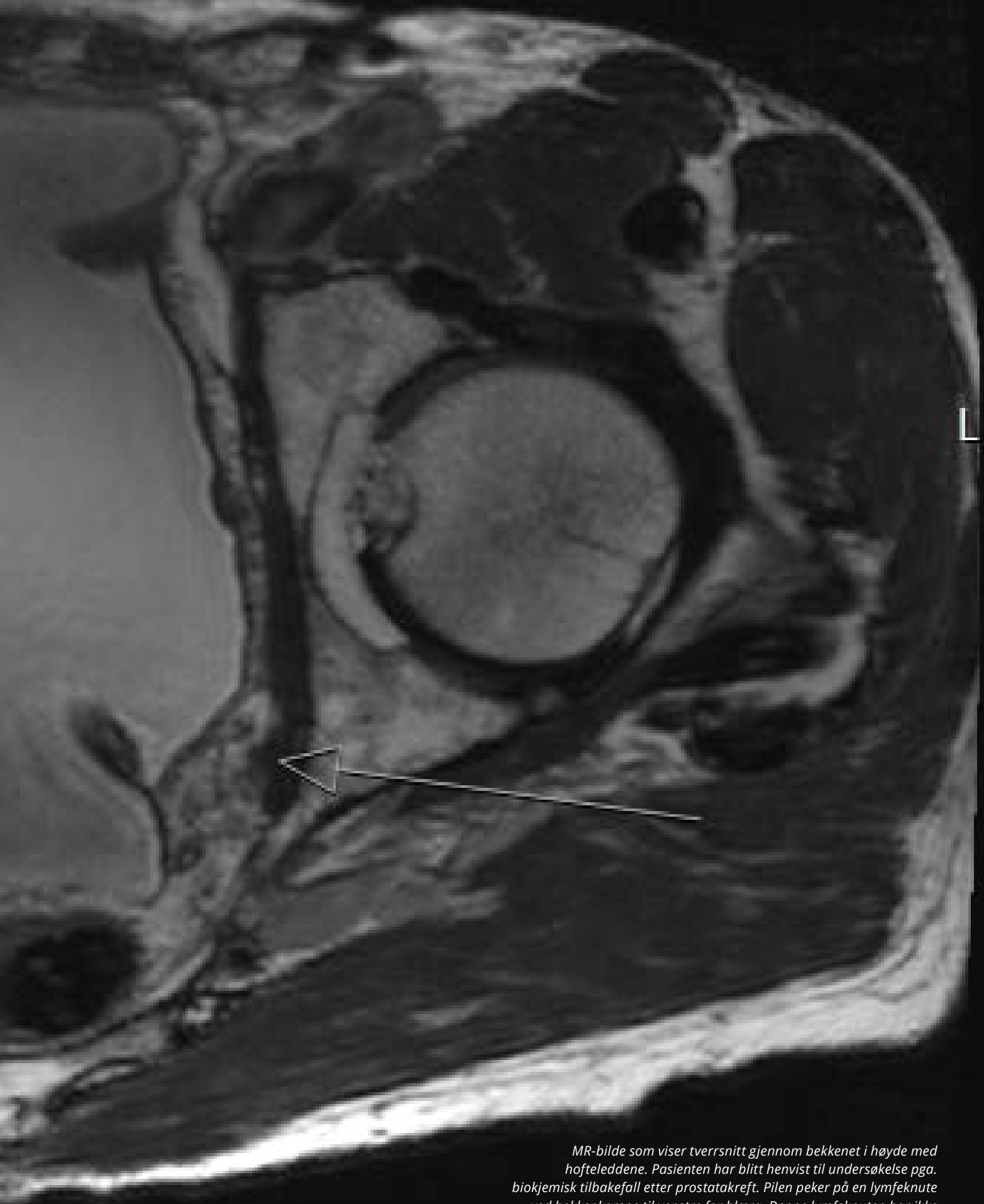
Maskinlæring

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

Mattijs Elshot, 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 kliniske beslutninger. Vi vil utvikle verktøy for kvalitetssikring og preprosessering av bildene, samt maskinlæringsalgoritmer med fokus på å klassifisere sykdom. Disse metodene vil bli brukt for å svare på viktige kliniske spørsmål innen kreft og demens.





MR-bilde som viser tverrsnitt gjennom bekkenet i høyde med hofteleddene. Pasienten har blitt henvist til undersøkelse pga. biokjemisk tilbakefall etter prostatakraft. Pilen peker på en lymfeknute ved bekkenkarene til venstre for blæra. Denne lymfeknuten har ikke patologisk utseende på MR (se for øvrig side 51).

Postdoktor 180°N - Bergen

Tamal Roy

**Fra organiske til
METALL-
NUKLIDER**



Foto: Michel Herranz Carnero/UIT

Tamal Roy, opprinnelig fra Kolkata, India, fullførte sin doktorgrad i kjemi ved CSIR - Central Salt & Marine Chemicals Research Institute i Gujarat, før han startet sin postdoktor-forskning i Sverige og Danmark. Forskningen hans spenner over flertrinns-organisk syntese, organometallisk kjemi, metodeutvikling, katalyse og utvikling av nye radiosporstoffer for PET-avbildning.

“Etter å ha tilbrakt noen år i Nord-Europa, falt jeg for den skandinaviske livsstilen og arbeidskulturen. Da jeg var ferdig med postdok-en min i Danmark, lette jeg etter nye muligheter og kom over en utlysning for det innovative og utfordrende, 180°N-prosjektet i Norge.”

Slik havnet Tamal i Bergen, og nærmere bestemt i Erwan Le Roux' gruppe, som først og fremst fokuserer på grunnleggende og anvendte aspekter innen syntese, testing og karakterisering av nye organometalliske forbindelser (stoffer med metall-til-karbonbinding), for en rekke bruksområder fra bærekraftig katalyse og biopolymer syntese, til radiokjemi.

Fra organiske til metalliske radionuklider

PET er allerede kjent for å være et effektivt verktøy for å oppdage tidlige tegn på kreft, hjertesykdom og hjernesykdom, men feltet utvikles stadig. I løpet av det siste tiåret har det vært et betydelig skifte i PET-radionuklider fra tradisjonelle organiske radionuklider som fluor-18 (^{18}F) og karbon-11 (^{11}C), til radioaktive metaller som technetium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), gallium-67 (^{67}Ga) og kobber-64 (^{64}Cu).

Interessen for metall-baserte sporstoffer er økende pga. den korte levetiden til tradisjonelle, organiske radionuklider og fordi det utvider bruksområdene.

Nylig har titan-45 (^{45}Ti) blitt identifisert som en egnet kandidat ettersom det kan produsere bilder med høy oppløsning på grunn av dets radiokjemiske egenskaper.

“Nå som vitenskapen stort sett har overvunnet vanskelighetene knyttet til produksjonen, er det både betimelig og viktig å evaluere effekten av ^{45}Ti -baserte radiometaller,” sier Tamal.

Utvikler ^{45}Ti radionuklider

“Min rolle i forskningsgruppen som en del av 180°N

Titan er et velkjent grunnstoff som ofte assosieres med avanserte materialer i romraketter og jettfly – og som pussemiddel i tannkrem. I arbeidspakken Tamal Roy er en del av, er formålet å benytte den radioaktive titanisotopen ^{45}Ti og utvikle kjemiske metoder for å kunne benytte denne i PET-diagnostikk.

er å utvikle chelatorer, som kan binde ^{45}Ti og som lett kan festes til biologiske/fysiologiske mål. Prosjektets overordnede mål er å utvide den kliniske legemiddelporteføljen av radiosporstoffer for nukleærmedisin som er svært relevant for avbildning av kreftvev.”

En vanskelig klient

Som med det meste av forskning, er det ingen snarveier til suksess, og utviklingen av ^{45}Ti gir visse utfordringer. ^{45}Ti er for eksempel ustabil i våte omgivelser (for eksempel i kroppen), og dette kan gjøre titanet om til ubrukelig titanoksid.

Forskningens innsats fokuserer derfor på å finne egnede måter å binde titan for å gjøre det stabilt, og for å begrense dens nedbrytning.

Til tross for utfordringene, eller kanskje på grunn av dem, liker Tamal arbeidet sitt ved Universitetet i Bergen.

“Det er en glede å kunne jobbe i en internasjonal forskningsgruppe og med egenusedvanlig motiverende mentor og støttende kolleger. Dessuten er kjemiavdelingen ved UiB like sjarmerende som Bergen by.”

“Nå som vitenskapen stort sett har overvunnet vanskelighetene knyttet til produksjonen, er det både betimelig og viktig å evaluere effekten av ^{45}Ti -baserte radiometaller”

Stipendiat 180°N - Tromsø

Kristin Lode

**Studerer KREFTENS
MIKROMILJØ**



Foto: Karl Jørgen Marthinsen

Kristin Lode har gradvis arbeidet seg oppover både akademisk og på kartet! Opprinnelig fra Molde, med en mastergrad i bioteknologi fra NTNU i Trondheim, er hun nå godt i gang med en ph.d. i Tromsø, eller «hjertet av det akademiske Nord-Norge», som hun kaller det.

«Etter å ha jobbet med enklere cellemodeller i Trondheim, var jeg svært interessert i å prøve meg på mer komplekse modeller i form av dyr. Da jeg leste om prosjektet til Inigo Zubiaurre Martinez og Turid Hellevik om å kartlegge rollen til cellene i svulstens mikromiljø og hvordan de bidrar i svulstens respons på stråleterapi og immunterapi ble jeg overbevist om at dette var stedet for meg,» sier Kristin.

«Vissheten om at denne forskningen etter hvert kom til å omhandle dyreforsøk var også utrolig spennende. Det å visualisere svulster og deres respons ved bruk av PET-teknologi var også et nytt konsept for meg som virket svært forlokkende.»

Cancer associated fibroblasts (CAF)

Kristin er del av preklinisk arbeidspakke 1 som blant annet prøver å kartlegge rollen til kreft-assosierte fibroblaster (cancer associated fibroblasts – CAF) etter strålebehandling, og hvordan disse viser kreftsvulstens reaksjon på behandling.

For å avbilde hvor CAF befinner seg i mus, har det blitt utviklet et nytt sporstoff, en PET-tracer (18F-AIF-FAPI), som vil binde seg spesifikt til fibroblast-aktivert protein (FAP). Dette proteinet sitter i membranen til flere ulike celletyper, inkludert CAF. Ved å benytte dette sporstoffet til å avbilde mus med kreftsvulster på ulike tidspunkt etter målrettet strålebehandling, kan vi følge utviklingen og forekomsten av CAF etter behandling.

I motsetning til kreftceller, så vil ikke CAF dø etter strålebehandling, men fortsette å sende signaler til omkringliggende celler, inkludert kreftcellene og immunceller. Ved å bedre forstå hvordan forekomsten av CAF endres etter strålebehandling, vil vi også kunne undersøke om det er en direkte sammenheng mellom CAF og langtidseffekt av strålebehandling.

«På sikt håper vi å kunne endre uttrykket av CAF i svulsten på en slik måte at behandlingen blir mer effektiv.»

Bedre behandling i fremtiden

Hvilken betydning kan dette ha for pasientene? Jo, ved å kartlegge effekten av stråling på kreftens mikromiljø, kan dette utnyttes til å finne en optimal blanding av strålebehandling og immunterapi.

«På sikt vil dette kunne gi en mer målrettet og effektiv behandling av kreft, der pasientens eget immunforsvar brukes til å angripe kreftcellene.»

Innovasjon på laben

Veien til gode forskningsresultater går sjelden på skinner, og utfordringene kan fort være av et slag som ingen så for seg – som sengeproblemer!

I arbeidspakke 1 brukes det nemlig bioluminescens – altså at enkelte celletyper blir selvlysende – i tillegg til PET. I dette tilfellet er det kreftcellene som gjøres selvlysende.

Når musene skal avbildes, ligger de i en spesiell seng med koblinger til blant annet bedøvelse. Men denne sengen gjør det umulig å ta den typen 3D bilder vi trenger av musene – og svulstene.

«Da vi ikke kunne finne en seng på markedet som tillot 3D bilder med bioluminescens med de rette tilkoblingene, designet vi vår egen enkle løsning etter en ide av kollega Michel Herranz Carnero. Denne nye sengen er lagd av pleksiglass som ikke forstyrrer lyssignalet fra svulsten, og vi kan enkelt visualisere alle vinkler av svulsten, uten å måtte justere musens posisjon.

«Videre vil dette tillate at vi bruker 3D-bildene i doseplanleggingen for levering av stråleterapi, i kombinasjon med tradisjonelle CT-bilder.»

180°N – samarbeid på tvers

«Noe av det jeg liker svært god med forskningen og gruppene i 180°N er mulighetene for samarbeid på tvers av institusjoner. Nylig fikk jeg innvilget et reisestipend gjennom 180°N som tillater et opphold i Trondheim der jeg får muligheten til å jobbe med en PET-tracer med kobber som jeg ikke har anledning til å jobbe med her.

«Selv om det ikke er spesielt langt unna er det fremdeles morsomt med muligheten til å reise andre steder for å utveksle protokoller og jobbe med ting jeg ikke kan gjøre her i Tromsø.»

Stipendiat 180°N - Trondheim

Guillermo Garrido Hernandez

Mer presis
STRÅLEBEHANDLING



Foto: Kathrine Røe Redalen/NTNU

Guillermo Garrido Hernandez, vokste opp i Madrid, Spania, hvor han også tok sin bachelorgrad i fysikk. Så bar det nordover til Danmark for en mastergrad, hvor fokuset ble strålebehandling av kreft. Masteroppgaven innebar studier innen Monte Carlo-simuleringer for protonterapi, noe som la grunnlaget for å søke seg til ph.d.-stilling ved 180°N.

«Det attraktive i stillingen er at den er innen et fagområde som balanserer fysikk, databeregninger og medisin på en veldig spennende måte,» sier Guillermo.

Ved Seksjon for biofysikk og medisinsk teknologi, Institutt for fysikk, NTNU, jobbes det med å forbedre strålebehandling av kreft ved å anvende den underliggende biologiske informasjonen i MR- og PET-bilder inn i strålebehandlingen.

Guillermos rolle i gruppen er å jobbe videre med Monte Carlo-simuleringer. Dette er en databeregningsmetode som gjør at man kan anslå stråledose med veldig høy presisjon. Metoden gjør at man kan simulere hver eneste partikkel i et strålefelt og hvordan partiklene vandrer og spres i en pasient. Basert på simuleringene kan man for eksempel beregne hvor mye energi som er avsatt på et bestemt sted, og det er denne avsatte energien som gir en stråledose som kan drepe kreftceller.

«Monte Carlo-metoden kan betraktes som en gullstandard for doseberegning og er mer nøyaktig enn de beregningene man kan gjøre på de kommersielle doseberegningssystemene som brukes i klinikken. Metoden er et veldig nyttig verktøy for å evaluere nytten og sikkerheten av nye teknikker for strålebehandling av kreftpasienter.»

«Innen kreftbehandling så er strålebehandling av kreft i hode og hals noe av de aller mest kompliserte, og her kan Monte Carlo-simuleringer gi verdifull informasjon for at prosedyrene kan optimaliseres på best mulig måte.»

Protonterapi – mer presis stråling?

Han sier at protonterapi er en ny strålebehandlingsmetode som gir mer presis levering av stråledosen enn strålebehandlingen som brukes i dag. Dette kan være nyttig for noen pasientgrupper, spesielt der kreftsvulsten ligger nært sensitive organer i kroppen som ikke bør få stråling. Det er bestråling av andre organer enn kreftsvulsten som gir pasientene bivirkninger. Hovedfordelen med protonterapi er at den mer presise behandlingen gir færre bivirkninger hos pasienten. Foreløpig har vi ikke protonterapi i Norge, men to nye protonterapisentere skal åpnes i Oslo og Bergen om 2-3 år.

«I dag gjøres doseberegning basert på informasjon fra CT-bilder. Men i fremtiden så er det potensiale til å også anvende informasjon fra andre bildemodaliteter inn i denne prosessen. For eksempel så vil MR- og PET-bilder kunne gi verdifull informasjon om hvor aggressiv kreftsykdommen som skal behandles er. Dette gjør at det er potensiale til å skreddersy strålebehandlingen i enda større grad enn i dag, slik at man øker sannsynligheten for et godt behandlingsutfall.»

Innen strålebehandling så er oksygenmangel (hypoksi) en viktig faktor som påvirker aggressivitet til sykdommen og behandlingsutfallet. Hypoksiske kreftsvulster er mer motstandsdyktige mot både vanlig strålebehandling og mot protonterapi, og man ønsker derfor å gi en høyere stråledose til hypoksiske områder i kreftsvulsten. Guillermo forteller at i sitt prosjekt så jobber han med å utnytte MR- og PET-informasjon om hypoksi til å lage bedre behandling med protonterapi.

Hvordan beregne doser

For tiden jobber han mest med de tekniske aspektene med hvordan man kan integrere ulike modeller for å beregne dose i hypoksiske kreftsvulster i Monte Carlo-verktøyet. Det er fortsatt ikke klart hva slags modell som er best. Guillermo håper å finne ut av styrker og svakheter med disse modellene slik at man kan benytte den beste modellen når man forhåpentligvis etter hvert skal ta i bruk dette i klinikken.

«All fysikken og alle modellene vil være bortkastet dersom man ikke kan kvantifisere hypoksi. Det er derfor veldig viktig at man har gode metoder for MR- og PET av hypoksiske kreftsvulster slik at simuleringene blir korrekte og sikkerheten kan ivaretas ved implementering av nye strålebehandlingsmetoder.»

Samarbeid på tvers

I løpet av prosjektet har Guillermo flere ganger vært på besøk ved Universitetet i Bergen og forskningsgruppen til Kristian S. Ytre-Hauge ved Institutt for fysikk og teknologi, som lenge har jobbet med Monte Carlo-simuleringer i protonterapi. Etter å ha jobbet lenge med teoretiske simuleringer, har de nå også begynt å implementere metoden i kliniske verktøy. Med disse verktøyene kan man se hvordan en virkelig behandling av en pasient vil se ut og hvordan PET-informasjonen nyttiggjøres for å forbedre protonterapi av aggressive kreftsvulster.

«Målet er at prosjektet bidrar til at man kan øke presisjonen til protonterapi ved å integrere verdifull MR- og PET-informasjon. Ved å bruke MR- og PET til å skreddersy strålebehandlingen i enda større grad enn i dag, er målet å kurere flere pasienter og samtidig redusere bivirkningene fra behandlingen slik at pasientene opplever størst mulig livskvalitet etter fullført behandling.»

For å forske på mus er det krav om opplæring i forsøksdyrvitenskap, et kurs som arrangeres ved de fleste universiteter. Kurset skal sørge for en etisk forsvarlig og human behandling av forsøksdyr, og at data fra dyreforsøk er informative, objektive og reproducerbare.

| UITO DYREA VDELINGEN | | MUS | Ar |
|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|
| Stamme C57BL/6J | Kjønn ♀ | Alder/Vekt 6-uker | Antall 4 |
| Avg./Inst. PET | Prosjekt nr. Inigo | Oppst. 4uker | Ankomst dato 15.01.2021 |
| | | | Leverandør |





Arbeidspakke 1 Bergen

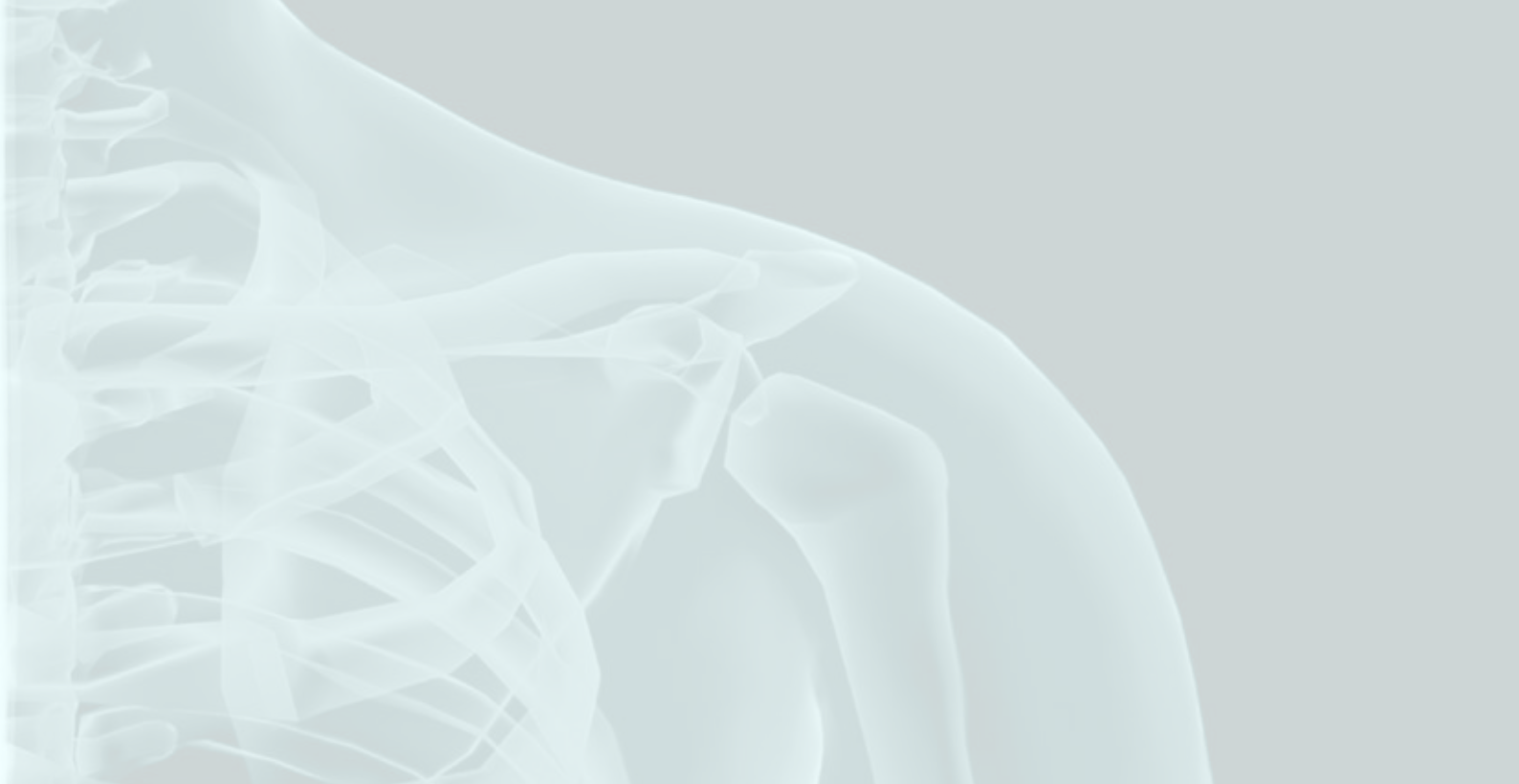
Nye muligheter for KARBONMERKING

Inkorporering av karbon-11 som ulike funksjonelle grupper og i ønsket posisjon er essensielt for å kunne lage mer komplekse forbindelser på en hurtig og effektiv måte. I Bergen har installasjonen av vår nye maskin for håndtering av radioaktivt karbon, Synthra Mel Plus Research, nå blitt ferdigstilt og kvalifisert. Dette vil gjøre radiomerking av nye legemidler for både klinisk og pre-klinisk bruk mulig.

Karbon-11 er en av de mest nyttige radionuklidene innen PET da denne isotopen kan erstatte et stabilt karbonatom uten å endre de fysiske eller kjemiske egenskapene til forbindelsen den er en del av. Alle biomolekyler, og nesten alle legemidler, består av minst ett karbonatom. Dette karbonatomet kan i prinsippet byttes ut med karbon-11 og benyttes som et PET-legemiddel.

Grunnet den korte halveringstiden til karbon-11 (ca. 20 minutter) stiller det store krav til selve kjemien som kan foregå for å merke forbindelsene, isoleringen og de biologiske egenskapene til den merkede forbindelsen. I praksis gir den korte halveringstiden oss bare 40 minutter på å lage et ferdig legemiddel og i underkant av 2 timer på å få de over til pasienten.

Produksjonen av denne radionukliden foregår i gasstarget på syklotronen. I et gasstarget bestråles nitrogengass med protoner som danner karbon. Her dannes radioaktivt karbondioksid. Denne må ofte omdannes til mer reaktive stoffer før den kan benyttes for å lage nye kjemiske forbindelser. Synthra-modulen (Bilde 1) gjør det mulig å konvertere denne til en rekke andre mer reaktive molekyler, som for eksempel karbonmonoksid, metyljodid og cyanid.



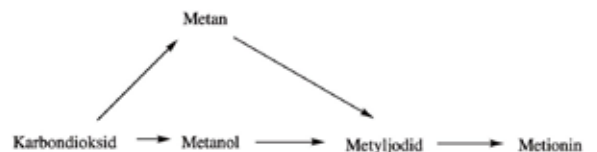
For karbon-¹¹-merking av forbindelser er det mest kjente og vanlige å legge til metyljodid [¹¹C]MeI (metylering). Rutinemessig produserer PET-senteret i Bergen, som de eneste i Norge, [¹¹C]metionin ved hjelp av denne metoden. [¹¹C]metionin er en aminosyre som inngår i alle proteiner under proteinsyntesen og benyttes hovedsakelig til utredning av en type hjernesvulst som heter gliomer. I dag produseres denne ved hjelp av en metode i væskefase fra karbondioksid via metanol og metyljodid. Med den nye modulen gjennomføres denne reaksjonen med metyljodid (metyleringen) i gassfase (Figur 1). Det eliminerer et par trinn med løsemidler i produksjonen og oppnår et større utbytte i og med at tiden også blir kortet ned. Relativt giftige kjemikalier blir også overflødig med denne metoden.

Flere MSc-studenter og en ph.d.-stipendiat er nå engasjert i arbeidspakken for å ta i bruk nye muligheter for å radiomerke eksisterende legemidler og varianter av disse. Dette innebærer også opprensing av produkt og formulering som gjør det mulig å sette dette som en injeksjon.

Vi ser frem til å presentere nye resultater av disse forsøkene i 2022.



Bilde 1: Synthra MeI Plus Research syntesemodul



Figur 1: Konvertering fra karbondioksid til metionin

PET-avbildning for evaluering av immunologiske responser ved KREFTBEHANDLING

Immunterapi har revolusjonert behandlingen av enkelte kreftformer, og er i dag godkjent ved føflekkreft, lungekreft, nyrekreft, blærekreft, øre-nese-hals-kreft og lymfekreft. Til tross for dette er det fortsatt et akutt behov for mer effektive behandlingsstrategier, og biomarkører som kan hjelpe oss å velge ut pasienter til, og evaluere effekten av, strålebehandling og/eller immunterapi. Vår hypotese er at avbildning gjennom PET vil være et nyttig verktøy for disse problemstillingene.

Lungekreft er krefttypen med høyest dødelighet for både kvinner og menn – nasjonalt og internasjonalt. Den dårlige prognosen forklares med typisk sen diagnose, sammen med langt fremskreden sykdom og iboende mekanismer for behandlingsresistens. På den positive siden har inntoget av immunterapi gitt håp om flere leveår til kreftpasienter med spredning, og på mange måter revolusjonert kreftbehandlingen. Men, på tross av stor klinisk suksess er det fremdeles kun for et fåtall kreftpasienter ($\leq 20\%$) at immunterapi virker. I tillegg er behandlingen assosiert med ulemper som høye kostnader og alvorlige bivirkninger. Disse realitetene har utløst en global jakt på nye biomarkører som kan fungere veiledende i forhold til hvilke pasienter bør tilbys immunterapi og som kan måle effekten av behandlingen.

Dette prosjektet tar sikte på å utvikle nye sporstoffer for PET-avbildning som kan hjelpe å visualisere immunologiske reaksjoner i pasienten i behandlingssammenheng. Denne type utviklingsarbeid forutsetter grundig testing av de forskjellige sporstoffene i ulike dyremodeller før de kan prøves ut på mennesker i klinikken.

Sporstoffene som introduseres i WP1 har stort potensiale som verktøy for pasientutvalgelse til immunterapi, og kan videre bidra til å studere hvordan andre typer behandling, som stråleterapi, kan påvirke pasientens immunitet mot kreft.



Utvikling av nye sporstoffer

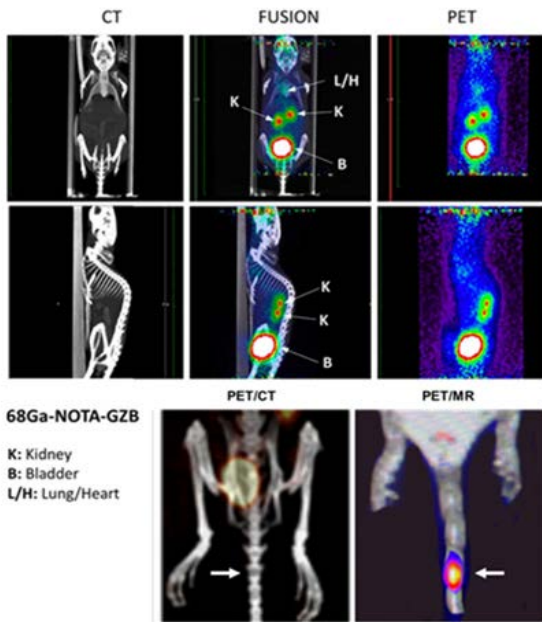
Preklinisk arbeidspakke-1 (WP1) har som mål å avbilde det immunologiske landskapet hos kreftpasienter, før, under og etter behandling. Den praktiske tilnærmingen omfatter introduksjon av banebrytende antigen-spesifikke sporstoffer som kan oppdage – og avbilde – immunologiske celler som er enten immunaktiverende eller immunundertrykkende. For å nå dette målet har forskningsgruppen etablert kontakt med verdensledende laboratorier i feltet, og således fått tak i et knippe eksklusive immuno-PET sporstoffer som nå er klare for testing i våre prosjekter.

Vi har per i dag tilgjengelig sporstoffer som kan oppdage anti-tumor T-lymfocytter (CD3+, CD4+, CD8+); immun-aktiverende (OX40 og Granzyme-B) og immun-undertrykkende celler (CD11b+/MDSCs, FAP-1+/fibroblaster). Resultater fra pilot-eksperimenter er vist i Figur 1.

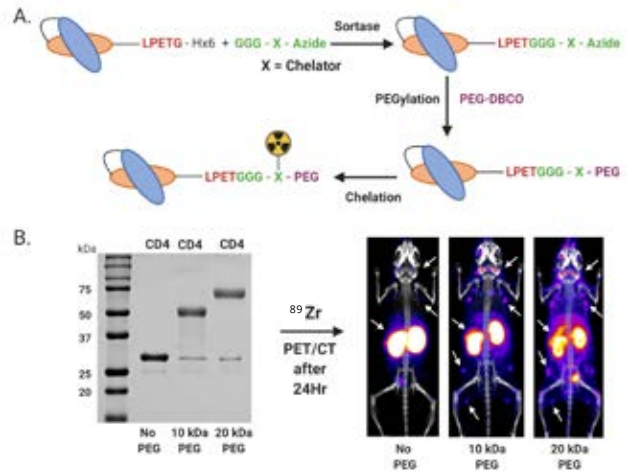
I Tromsø PET-senter vil såkalte «kalde» (ikke-radioaktive) sporstoffer bli påkoblet passende bindingsmolekyler og radioaktive isotoper, og Zirconium-89 introduseres som ny isotop med lang levetid (Figur 2). Siden alle molekylære modifikasjoner kan endre bindings-effektivitet og målsøkende funksjon, må det radiokjemiske arbeidet følges opp med grundig testing av cellebinding og -opptak, samt demonstrering av organ-spesifikt opptak i dyr. Merking av «kalde» sporstoffer med radioaktive isotoper har vært vellykket, og er nå godt dokumentert.

Dyremodeller og prekliniske avbildningsteknikker

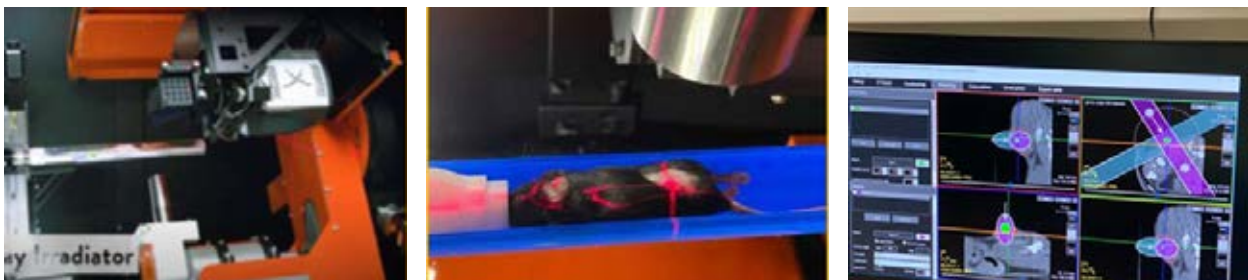
I tillegg til sporstoffutvikling, har den foreløpige arbeidsinnsatsen vært rettet mot etablering og godkjenning av detaljerte protokoller til preklinisk eksperimentering; etablering av dyremodeller og utprøving av stråleprosedyrer samt innkjøring av de tilgjengelige prekliniske (bilde)modalitetene. Våre utprøvinger av dyremodeller har vært vellykkede. Det betyr at vi nå rutinemessig kan etablere både uni- og bilaterale musetumorer med homogent vekstmønster, og med 100 % suksessrate for tumoretablering. Testingen omfatter per i dag musestammene C57/Black og Balb/C, med transplantering av henholdsvis lungetumor-cellelinjen LLC-Luc og kolonkreft-cellelinjen CT26. Tumorveksten overvåkes ved bruk av fysiske målinger samt ulike avbildningsteknikker, så som bioluminescence (BLI – utstråling av lys fra levende celler), MR, CT og PET. Utover dette har vi testet og etablert protokoller for presis strålebehandling av musetumorer, gjennom anvendelse av vår unike og avanserte prekliniske (CT-)bilde-veiledede strålemaskin (Figur 3 og 4). Gjennom flere pilot-eksperimenter på tumor-bærende dyr, har vi demonstrert presis leveranse av stråledosen til målvolumet, dvs. singulære musetumorer i uni- og bilaterale settinger (Figur 5).



Figur 1: PET-avbildning og biodistribusjon av Granzyme-B sporstoffet i friske dyr. Sporstoffet hoper seg opp i blodrensende organer, nyrer og urinblære (to øverste rader). Positivt signal fra Granzyme-B i musehalen, som ble skadet ved nålestikket (nederste rad).



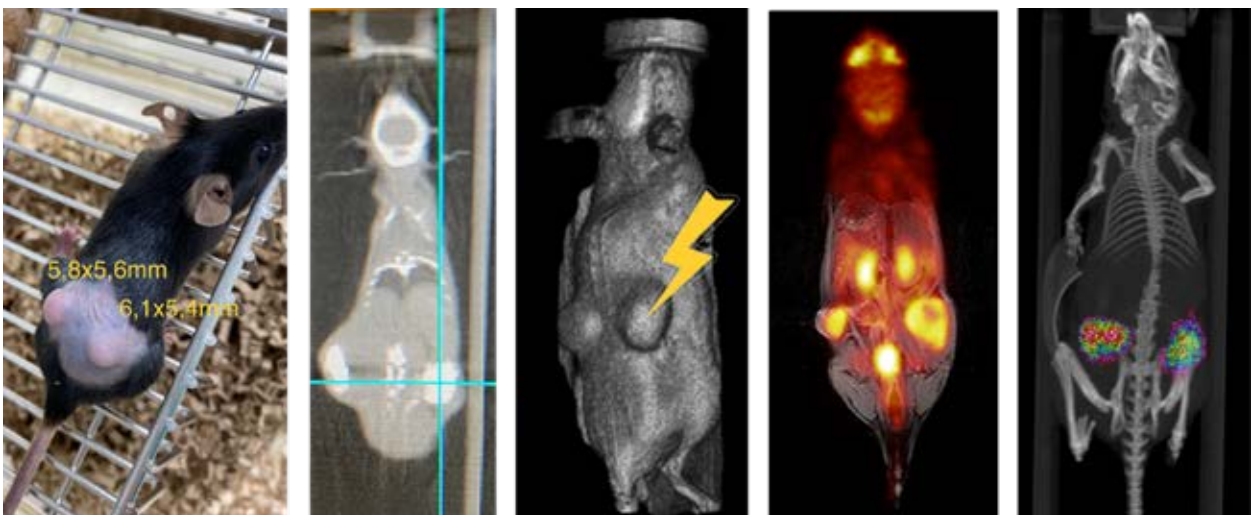
Figur 2: Syntese og karakterisering av scFv PET-sporstoffet mot CD4-positive T-celler. A) Modifisering av scFv ved hjelp av enzymet sortase. B) *In vitro* karakterisering (til venstre) og *in vivo* biodistribusjon (til høyre) av CD4 scFv før/etter PEGylering. Sporstoffet samles i lymfoide organer (milt og lymfeknuter, piler) og i nyrere.



Figur 3: Preklinisk strålemaskin. Til venstre vises strålefokuserende kollimator, behandlingsbord med anestesistystem samt CCD-kamera for bioluminescerende avbildning. I midten; posisjonering av dyret vha. lasere. Til høyre; doseplanlegging basert på CT-bilder av dyret, for presis leveranse av stråledosen til tumoren.



Figur 4: Teamet av kliniske strålefysikere (Brede Dille Pedersen, Amalie Utne, Turid Hellevik) med ansvar for etablering og utføring av prekliniske stråleprotokoller.



Figur 5: Mus med to implanterte tumorer, der kun en tumor blir bestrålt. Tumorene er visualisert ved hjelp av forskjellige avbildningsteknikker.



Arbeidspakke 5 Trondheim

Hvordan trene en datamaskin til å TOLKE PET/MR-BILDER?

Utviklingen innen kunstig intelligens har eksplodert det siste tiåret og tas nå i bruk til stadig nye formål. Kjente eksempler er sosiale media og selvkjørende biler. Kunstig intelligens utvikles også for anvendelser innen diagnostikk og behandling, spesielt innen tolkning av medisinske bilder. Men hvordan lærer egentlig en datamaskin seg å finne sykdomstegn i et PET/MR-bilde? Og hvordan kan vi best legge forholdene til rette for at slik læring skal skje? I arbeidspakke 5 hjelper vi datamaskinene å hjelpe legene.

I det kliniske prosjektet innen 180°N tas det PET/MR-bilder av pasienter med ulike kreftdiagnoser som prostatakreft, hode-halskreft og hjernesvulst, samt pasienter med demensdiagnose. Selv om disse PET/MR-bildene vil være forskjellige med tanke på hvor i kroppen sykdomstegnene er og hvordan de ser ut, har bildene en viktig ting felles: de inneholder en stor mengde data. Ett eneste PET/MR-bilde som dekker overkroppen til en pasient utgjør over 10 millioner datapunkter. Til sammenligning inneholder en gjennomsnitts roman omtrent en halv million bokstaver. Så man kan med god samvittighet hevde at et bilde sier mer enn tusen ord.

På sykehuset sitter det leger som har spesialisert seg på å tolke medisinske bilder: Håkon Johansen. Han er nukleærmedisiner ved St. Olavs hospital og ser på PET-bilder hver dag. Håkon er med i 180°N-prosjektet og bidrar på flere av arbeidspakkene. En av utfordringene i hans hverdag er tid. Et PET/MR opptak består av mange forskjellige bilder som gir forskjellig type informasjon om kroppen. Det er svært tidkrevende å kombinere informasjonen fra alle disse bildene til et helhetlig portrett av kroppen, og det kan være lett å gå glipp av viktig informasjon. Det er her datamaskinen kan være til hjelp. Datamaskiner er eksperter på å håndtere store datamengder, og ofte er det en fordel med så mye data som mulig. Spesielt innen det som kalles dyp læring og nevrale nettverk er dette tilfelle.



Smartere datamaskiner

En person som vet hva som skal til for å få en datamaskin til å lære, er Anum Masood. I sin ph.d. utviklet hun et automatisert system for deteksjon og diagnostikk av lungekreft fra CT-bilder ved bruk av dype nevralt nettverk. Anum kom til Trondheim i januar 2021, og etter å ha unnagjort den obligatoriske korona-karantenen begynte hun hos oss i maskinlærings-teamet som postdoktor. Et av målene for hennes forskning er å utvikle et såkalt «second-reader» system for å oppdage og karakterisere kreftinfiserte lymfeknuter. Kroppen har utallige lymfeknuter som er organisert i et komplisert nettverk, og det å få oversikt over alle infiserte lymfeknuter er en tidkrevende oppgave når man må gjøre hele jobben manuelt, slik nukleærmedisiner Håkon Johansen må i dag.

Den første oppgaven Anum gikk i gang med var å sette opp et godt system for datahåndtering. Dette grunnarbeidet, som er helt nødvendig for å holde kontroll på hvilke data vi har, hvordan de er blitt tatt opp og behandlet etc., er fort gjort å hoppe bukk over i iveren etter å komme igang med selve dataanalysen. Dette første steget er nå i stor grad unnagjort, og Anum kan i samarbeid med resten av teamet flytte fokus over på det vi anser som den neste viktige forutsetningen for å lykkes: gode data. PET/MR bilder er følsomme for ulike artefakter og feil, som for eksempel varierende skalering og feilregistrering. Det å fjerne slike feil og mangler er derfor viktig for å gi datamaskinen

best mulig læringsgrunnlag. Interessant nok er disse oppgavene også ofte egnet for å løses ved bruk av dyp læring. Et eksempel på dette er arbeidet til Bendik Skarre-Abrahamsen som har trent opp et nevralt nettverk til såkalt attenuasjons-korreksjon av PET-bilder. På denne måten deler vi opp den totale prosesseringa i mindre komponenter som hver for seg er enkle og konkrete nok til at datamaskinen raskere forstår hva det er den skal lære seg. Senere, når maskinen blir mer erfaren og vi har enda mer data, kan den læres opp til å gjøre flere trinn i samme operasjon.

Kjernen i den type maskinlæring vi benytter i dette prosjektet er altså *dype, nevralt nettverk*. De kalles *nevralt nettverk* fordi de etterligner arkitekturen i hjernen og måten de ulike nervecellene våre er koblet sammen på. Begrepet *dyp* henspiller på at det er mange lag i disse nettverkene, og at de til sammen består av så mange koblinger og vekter at det til slutt kan være vanskelig å egentlig forstå hvordan maskinen tenker. Istedet for at maskinen følger en logisk algoritme, kan vi heller se på dyp læring som en slags maskin-intuisjon som utvikles gjennom eksponering.

HUNT Cloud

Når vi jobber med bilder og helseopplysninger om pasienter må vi jobbe i trygge og tillitsskapende omgivelser som sørger for at data ikke kommer på avveie. Ikke bare trenger vi systemer som muliggjør

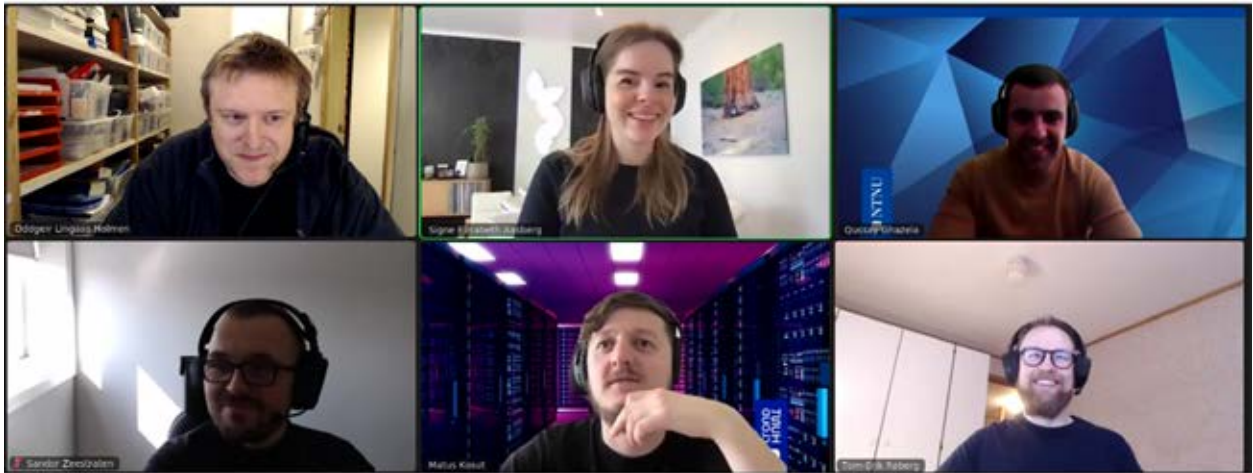
forflytning og lagring av data innenfor sikre rammer, for at datamaskinen skal lære effektivt må den ha en stor hjerne. For oss betyr det i praksis tilgang til utstyr som er tilpasset maskinlæring (GPU-prosessorkraft).

I likhet med flere av de andre arbeidspakkene i 180°N-prosjektet har vi valgt den NTNU-drevne skytjenesten HUNT Cloud som vår samarbeidspartner innen datalagring og prosessering. HUNT Cloud tilbyr omgivelser som er spesielt tilpasset store helse-data som stor lagringskapasitet, tilgang til høykvalitets GPU-er og et raskt grafisk grensesnitt. Det siste er spesielt viktig i det tverrfaglige samarbeidet i arbeidspakken vår, der det å se på og diskutere selve PET/MR-bildene og resultat-bilder i form av segmenteringer og annoteringer er en viktig komponent. Oddgeir Lingaas Holmen som leder HUNT Cloud forteller at de etablerte skytjenesten i 2013 for å støtte sikker

datalagring av gendata i HUNT undersøkelsen ved NTNU. I 2017 ble tilbudet utvidet for all type forskning. De siste par årene har HUNT Cloud sett en spesielt stor vekst innen behandling av medisinske bildedata. 180°N-prosjektet er en av samarbeidspartnerne og pådriverne for denne utviklingen. Samarbeidet har så langt inkludert gode løsninger for sikker distribusjon av data fra sykehusets datasystemer til 180°N-forskere, tilgjengelighet av GPU-verktøy og nå ikke minst grafiske grensesnitt. Det vi ser per idag er mest sannsynlig bare begynnelsen på en utvikling som vil skyte ytterligere fart fremover. Både potensialet og behovet for maskinlæring og kunstig intelligens innen helsesektoren er så stort at framtidens helsevesen vil være utenkelig uten, og vi er stolte av at denne arbeidspakken i 180°N-prosjektet leder vei.



Arbeidspakke 5 i arbeid: Med HUNT Cloud kan vi ta med oss vår digitale lab hvor som helst. Her sitter medlemmer i arbeidspakke 5 og diskuterer bilder og analysemetoder ved et MR-system. Fra venstre: Pål Erik Goa, Anum Masood og Mattijs Elschot. Foto: Desmond Tse, NTNU



HUNT-Cloud gjengen: Pandemien har ikke greid å knekke det gode humøret i HUNT Cloud-teamet. Foto: Oddgeir Lingaas Holmen, NTNU.



Tverrfaglig samarbeid: Tett dialog med nukleærmedisiner Håkon Johansen er avgjørende for å forstå og finne de gode problemstillingene som både egner seg for maskinlæring og som er nyttige i klinikken. Fra venstre: Håkon Johansen og Sølvi Knapstad
Fotograf: Pål Erik Goa, NTNU

Internasjonale samarbeidspartnere



Université de Sherbrooke, Canada

University of Pennsylvania, USA

University of Michigan, USA

Stanford University, USA

University of California, San Diego

Icahn School of Medicine, USA

Yale University, USA

Weill Cornell Medical College, USA

University of Aberdeen, Aberdeen, UK

The Roslin Institute, University of Edinburgh, 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

HZDR Leipzig, 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



Fra PASIENTENS perspektiv

Vi har mange samarbeidspartnere i 180°N, innen akademia og helsevesenet, men våre aller viktigste samarbeidspartnere er pasientene. De er grunnen til at vi driver med forskning, men de er også grunnlaget for at vi har noe å forske med. En av våre frivillige forteller litt om sine opplevelser og erfaringer fra å delta i forskning.

Øyvind Sten er først og fremst en familiemann fra Orkanger med kone og tre barn. Han liker jakt og fiske, ølbrygging, røking av mat, og snekring – bare for å nevne noe. Men like før han rundet 50, tok livet en brå vending etter en «EU-kontroll» hos fastlegen. En PSA-prøve viste forhøyde verdier, og etter biopsi på St. Olavs hospital, viste det seg at Øyvind hadde en aggressiv form for prostatakreft.

Det ble raskt operasjon med fjerning av prostata og påfølgende behandling. Allerede da begynte Øyvinds bidrag til kreftforskningen. Den utopererte prostataen ble donert til forskning. Øyvind gikk til jevnlig kontroll, noe som er vanlig de første fem årene, og alt så bra ut, men Øyvind valgte å fortsette med hyppige kontroller videre også.

Så, etter syv år var igjen PSA forhøyet. Denne gangen sa han seg også villig til å delta i forskning, nærmere bestemt i 180°Ns forskning med PET-MR for å oppdage tilbakefall av prostatakreft.

«Jeg er jo ikke forsker selv, men jeg jobber i SINTEF som er en forskningsinstitusjon, og jeg hadde en far som var forsker, så jeg tenkte at hvis dette kan hjelpe andre, så hvorfor ikke. Det er jo den eneste måten man kommer fremover – at noen blir med og deltar. Så det var veldig enkelt.»

Øyvind syns det var helt greit å ligge i skannerene mens undersøkelsene ble gjennomført, selv om det kan føles litt trangt for «en voksen kar». Injeksjonen i forkant var heller ikke noe problem.

Han anbefaler andre prostatakreftpasienter til også å delta i forskning: «Hvis det kan hjelpe noen, og det forskes så behandlingsmetoden kan gå fremover, så er det jo verdt det. De hadde ikke kommet så langt da jeg ble operert [for 7 år siden], og det gjøres fremskritt hele tiden, og jeg skal i hvert fall ikke være noen brems for det!»

Han håper at forskningen kommer dithen at færre trenger å fjerne prostata, for det har sine ettervirkninger. Kjente bivirkninger av prostata-operasjon er urinlekkasje og ereksjonssvikt, og selv med fjerning av prostata, så får opp til hver tredje prostatakreftpasient tilbakefall.

Øyvind er ved godt mot, og legene er optimistiske, men han tar ikke livet for gitt.

«Jeg må leve den tiden jeg har. Det er det jeg bruker å si til mine kompisar og sånt, det er noen som venter litt for mye. Ikke vent, sier jeg. Om dere skal gjøre noe, ikke vent! Gjør det nå! En dag er det for sent.»

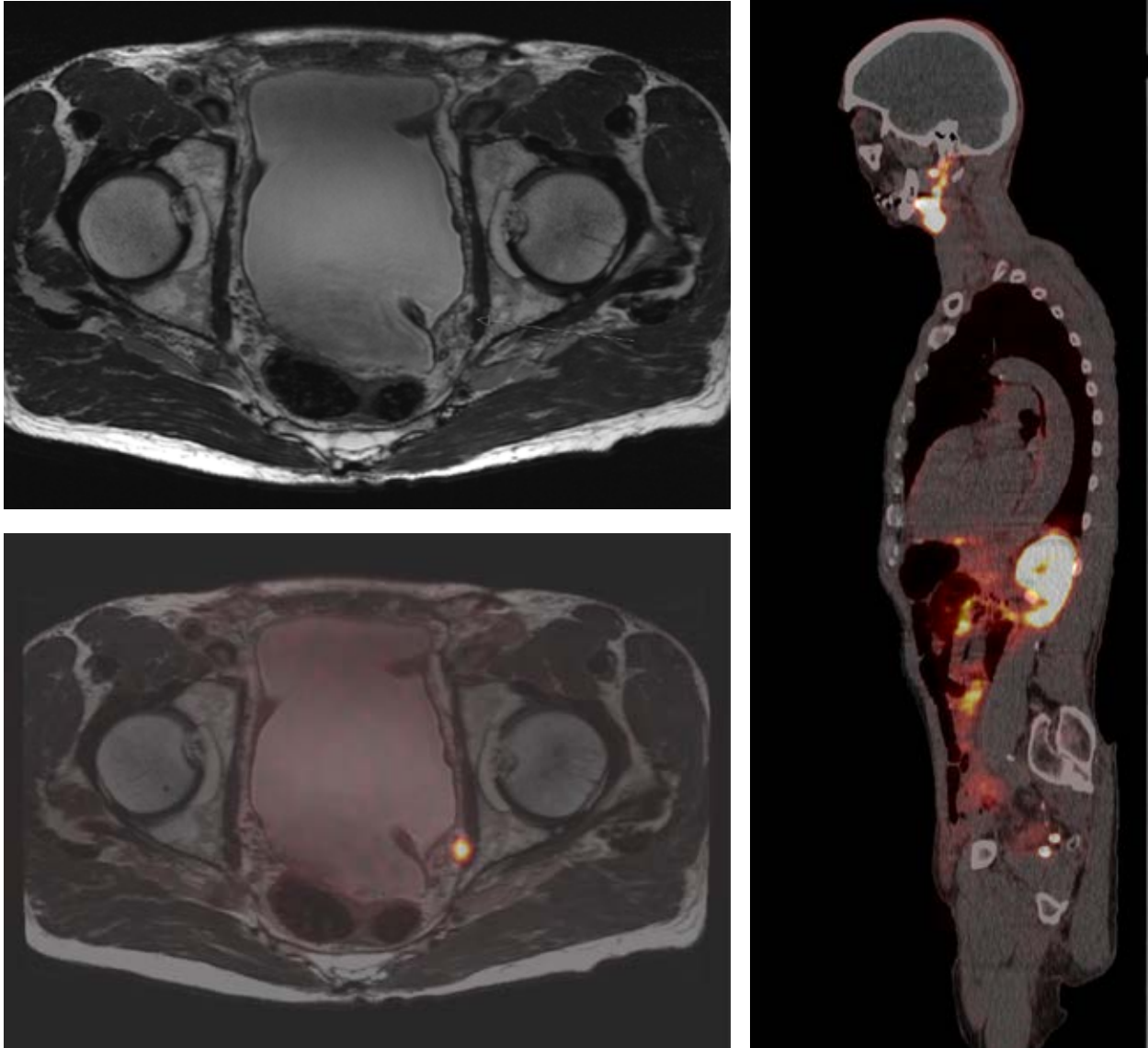
Om studien

I dag brukes vanligvis MR for å undersøke om prostatakreften har spredd seg, men selv om det per i dag er det beste vi har, er det rom for forbedring.

I den senere tid har PSMA (prostata-spesifikt membran antigen) PET blitt tilgjengelig som et alternativ. Det har vist lovende resultater, men det er likevel behov for større studier for å finne ut om PSMA-PET gir bedre resultater enn MR, og 180°N-prosjektet 'Oppdagelse av tilbakefall etter prostatakreft' undersøker nå 300 pasienter fra St. Olavs, Haukeland og UNN.

I studien undersøkes det om PSMA-PET/MR har bedre diagnostisk nøyaktighet enn kun MR, og også sammenlignet med PET/CT. Det er altså snakk om å finne ut hvilken avbildningsmetode (eller kombinasjon av disse) som egner seg best for pasientgruppen.

Man kan lese mer om studien her: <https://stolav.no/kliniske-studier/oppdagelse-av-tilbakefall-etter-prostatakreft>



Denne figuren viser PET/MR/CT-bilder av en annen pasient som ble rekruttert til samme studie som Øyvind. Ett og et halvt år etter at denne pasienten ble operert for prostatakreft fikk han biokjemisk residiv. Det ble gjennomført PET/MR og PET/CT for å se om lokalt tilbakefall eller metastaser kunne påvises i bildene og om pasienten skulle få strålebehandling. Granskning av MR-bildene påviste ikke metastaser, men PET-bildene viser to små lymfeknuter med meget høyt PSMA-opptak på venstre side av bekkenet. Dette ble vurdert til å være metastaser og pasienten fikk strålebehandling av bekkenet med ekstra høy dose til de to lymfeknutene. Øverst til venstre: MR, tverrsnitt gjennom bekkenet. Nederst til venstre: kombinert PET/MR i samme posisjon. Høyre: kombinert PET/CT.



*Lineærakselerator brukt i
strålebehandling ved
St. Olavs hospital.*

Versa HD

F1

M20

Prosjektmedarbeidere 180°N



PROSJEKTLEDERE/WP-LEDERE

Tone F. Bathen, professor, NTNU
Torgrim Tandstad, onkolog, St.Olavs
Live Eikenes, professor, 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 Zubiarre Martinez, professor, UiT
Turid Hellevik, forsker, UNN
Sjoerd Hak, forsker, NTNU/Ui
Mathias Kranz, forsker, UNN
Natasa Skalko-Basnet, professor, UiT
Tom Christian Holm Adamsen, førsteamanuensis, UiB
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
Luigi Tommaso Luppino, postdoktor, UiT
Samuel Kuttner, medisinsk fysiker og forsker, UNN



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
Siv Tone Jensen, radiograf, UNN
Kjartan Foldnes, radiograf, HUS
Wilhelm Iversen, radiograf, St. Olavs



FORSKNINGSSYKEPLEIER/FORSKNINGSHJELP

Camilla Brattbakk, forskningssykepleier, St.Olavs
Kristina Førde, forskningssykepleier, HUS
Mariell Sjørnsen Hansen, forskningssykepleier, HUS
Kristin Iren Jensen, sykepleier, UNN
Sara Kristin Søreng, forskningssykepleier, UNN
Grete Kristin Trondseth, sykepleier, St.Olavs
Trude Camilla Frøseth, stråleterapeut/
forskningskoordinator, St.Olavs
Katy Grøtte Stene, stråleterapeut/
forskningskoordinator, St.Olavs
Jeanette Johansen, forskningssykepleier, UNN
Solveig Sakariassen, forskningssykepleier, UNN
Andrine Sandøy, forløpskoordinator Prostatasenteret, HUS



POSTDOKTOR

René Winter, postdoktor, NTNU
Tordis Johnsen Dahle, postdoktor, HUS/UiB
Camilla Stokkevåg, postdoktor, HUS/UiB
Anum Masood, postdoktor, NTNU
Rodrigo Berzaghi, postdoktor, UiT
Md Ashraful Islam, postdoktor, UiT
Tamal Roy, postdoktor, UiB



PHD-STUDENTER

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



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
 Marte Kåstad Høiskar, masterstudent, NTNU
 Maren Lium, masterstudent, NTNU
 Mathilde Hirsum Lystad, masterstudent, NTNU
 Runar Berglund, masterstudent, UiT
 Nils Thomas Midtbø, masterstudent, UiT
 Nikolai Golten Fiskeseth, masterstudent, UiB
 Synnøve Hodnekvam, masterstudent, UiB
 Marie Rasch Jakobsen, masterstudent, UiB



FARMASØYT

Irene Skaar, farmasøyt, HUS
 Richard Fjellaksel, farmasøyt, UNN
 Jes Gitz Holler, farmasøyt, St. Olavs
 Vibeke Wist Holte, farmasøyt, St. Olavs



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
 Brede Pedersen, strålefysiker, UNN
 Ragnhild Amalie Utne, strålefysiker, UNN
 Kristian S. Ytre-Hauge, fysiker, UiB
 Peter While, MR-fysiker, St.Olavs
 David Wrangbord, MR-fysiker, UNN
 Eivind Larsen, PET-fysiker, UNN
 Vera Gjervan, fysiker, St. Olavs



INGENIØR

Torill E. Sjøbakk, senioringeniør, NTNU



PSYKOLOGER

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



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



FORSKERE

Ingerid Skjei Knudtsen, forsker, NTNU
 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
 Kjersti Solli, forsker, St. Olavs
 Endre Grøvik, forsker, NTNU
 Thomas Ekaney Kolle, forsker, UNN



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
Anders Ringheim, radiolog, HUS
Karsten Gravdal, patolog, HUS
Svein Inge Helle, onkolog, HUS
Erik Berntsen, nevroradiolog/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, nevroradiolog, 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, nevroradiolog, 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, nevroradiolog, 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
Dag Linthoe Halvorsen, urolog, St Olav
Christan Ekanger, onkolog, HUS



Farmasøyt på St. Olavs hospital Jes Gitz Holler jobber med å sette opp produksjon av en ny tau PET-tracer som skal benyttes i demens arbeidspakken i det kliniske prosjektet. Foto: Karl Jørgen Marthinsen/NTNU



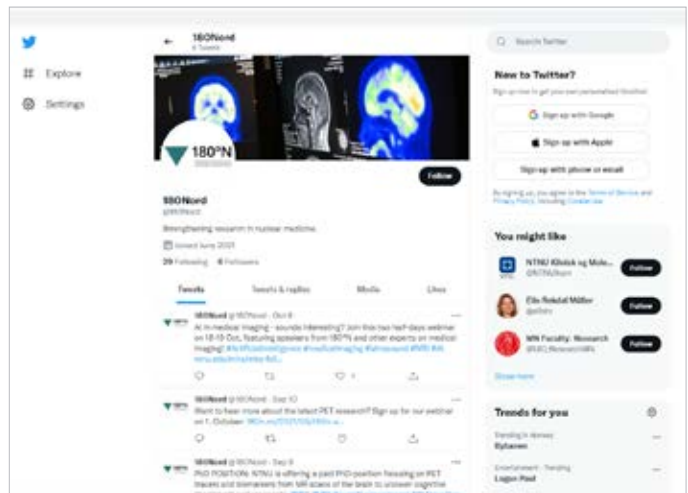
Foto: Jun Xing Li/HC Promokom



Foto: Torill Eidhammer Sjøbakk/NTNU



Foto: Jun Xing Li/HC Promokom



Media

I året som har gått har vi begynt å få i gang organisert, ekstern kommunikasjon fra 180°N. Våre forskere har vært aktive med foredrag, blogger på [Forskning.no/Sciencenorway.no](https://forskning.no/Sciencenorway.no) og 180n.no, stand på Forskningsdagene, og vi har så smått begynt å twitre på [@180Nord](https://twitter.com/180Nord).

Planene for året som kommer er å bli enda mer aktive med blogg og vi håper å kunne kommunisere ut flere resultater.

| Tittel | Utgivelse | Event | Person(er) | Dato |
|--|--|---|--|------------|
| Å jobbe som forsker ved NTNU. Rollemodell-programmet | Trondheim International School | Foredrag | Tone Frost Bathen | 01.10.2020 |
| Kunstig intelligens i bildediagnostikk | Vardesenteret | Foredrag | Tone Frost Bathen | 06.05.2021 |
| Kunstig intelligens gjør at kreftpasienter får det litt bedre | UiT nyheter | https://uit.no/nyheter/artikkel?p_document_id=732161 | Samuel Kuttner | 28.05.2021 |
| illuminating brain tumours with radioactive sniffer dogs | 180n.no | https://180n.no/2021/06/illuminating-brain-tumours-with-radioactive-sniffer-dogs/ | Mathias Kranz | 02.06.2021 |
| Kunstig intelligens kan spare kreftpasienter for ubehagelige undersøkelser | Forskning.no | https://forskning.no/kreft-kunstig-intelligens-medisinske-metoder/kunstig-intelligens-kan-spare-kreftpasienter-for-ubehagelige-undersokelser/1874455 | Samuel Kuttner | 21.06.2021 |
| Et lyspunkt i kampen mot prostatakreft | Forskning.no | https://forskersonen.no/kreft-meningermenneskekroppen/et-lyspunkt-i-kampen-mot-prostatakreft/1880451 | Bendik Skarre Abrahamsen | 27.06.2021 |
| A bright spot in the fight against prostate cancer | Sciencenorway.no | https://sciencenorway.no/biomedicine-cancer-medical-methods/a-bright-spot-in-the-fight-against-prostate-cancer/1884756 | Bendik Skarre Abrahamsen | 14.07.2021 |
| På labben: Slik sloss vi mot kreft | Forskningsdagene 2021 | https://youtu.be/g8LR3MF1kBU | Inigo Martinez, Turid Hellevik, Geir Ringvold | 22.09.2021 |
| Tumorteltet - se kreftmiljøet fra innsida; "fred og konflikt". | Researchers' Night; Ungdommens forskernatt (Forskningsdagene) NTNU | | Maria Karoline Andersen, Tone Frost Bathen, Bendik Skarre Abrahamsen, May-Britt Tessem, Torill Eidhammer Sjøbakk | 24.09.2021 |

Publikasjoner

Ladefoged CN, Hansen AE, Henriksen OM, Bruun FJ, Eikenes L, Øen SK, Karlberg A, Højgaard L, Law I, Andersen FL. **AI-driven attenuation correction for brain PET/MRI: Clinical evaluation of a dementia cohort and importance of the training group size.** Neuroimage. 2020 Nov 15;222:117221. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117221. PMID: 32750498. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32750498/>

Selnæs KM, Krüger-Stokke B, Elschot M, Johansen H, Steen PA, Langørgen S, Aksnessæther BY, Indrebø G, Sjøbakk TAE, Tessem MB, Moestue SA, Knobel H, Tandstad T, Bertilsson H, Solberg A, Bathen TF. **Detection of Recurrent Prostate Cancer With 18F-Fluciclovine PET/MRI.** Front Oncol. 2020 Dec 23;10:582092. doi: 10.3389/fonc.2020.582092. PMID: 33425735; PMCID: PMC7786298. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33425735/>

Kjelvik G, Evensmoen HR, Hummel T, Engedal K, Selbæk G, Saltvedt I, Håberg AK. **The Human Brain Representation of Odor Identification in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia of Mild Degree.** Front Neurol. 2021 Jan 13;11:607566. PMID: 33519686; doi: 10.3389/fneur.2020.607566. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33519686/>

Kuttner S, Wickstrøm KK, Lubberink M, Tolf A, Burman J, Sundset R, Jenssen R, Appel L, Axelsson J. **Cerebral blood flow measurements with 15O-water PET using a non-invasive machine-learning-derived arterial input function.** Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2021 Feb 8:0271678X21991393. <https://doi.org/10.1177/0271678X21991393> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33557691/>

Harmand TJ, Islam A, Pishesha N, Ploegh HL. **Nanobodies as in vivo, non-invasive, imaging agents.** RSC Chem Biol. 2021 Mar 8;2(3):685-701. doi: 10.1039/d1cb00023c. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34212147/>

Johannessen K, Berntsen EM, Johansen H, Solheim TS, Karlberg A, Eikenes L. **¹⁸F-FACBC PET/MRI in the evaluation of human brain metastases: a case report.** Accepted, European Journal of Hybrid Imaging, 2021. doi: 10.1186/s41824-021-00101-6. PMID: 34181107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34181107/>

Hansen S, Kuttner S, Kampffmeyer M, Markussen TV, Sundset R, Øen SK, Eikenes L, and Jenssen R. **Unsupervised supervoxel-based lung tumor segmentation across patient scans in hybrid PET/MRI.** Expert Systems With Applications. April 2021. 167: 114244. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0957417420309623>

Sofias AM, Bjørkøy G, Ochando J, Sønstevold L, Hegvik M, de Lange Davies C, Haraldseth O, Lammers T, Mulder WJM, Hak S. **Cyclic Arginine-Glycine-Aspartate-Decorated Lipid Nanoparticle Targeting toward Inflammatory Lesions Involves Hitchhiking with Phagocytes.** Advanced science, 2021, Vol.8(13), p.2100370 DOI: 10.1002/advs.202100370. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/advs.202100370>

Pishesha N, Harmand T, Smeding LY, Ma W, Ludwig LS, Janssen R, Islam A, Xie YJ, Fang T, McCaul N, Pinney W 3rd, Sugito HR, Rossotti MA, Gonzalez-Sapienza G, Ploegh HL. **Induction of antigen-specific tolerance by nanobody-antigen adducts that target class-II major histocompatibility complexes.** Nat Biomed Eng. 2021 Jun 14. doi: 10.1038/s41551-021-00738-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34127819/>

Lim B, Grøntvedt GR, Bathala P, Kale SS, Campbell CT, Stengelin M, Sando SB, Prassas I, Diamandis EP, Bråthen G. **CSF neurofilament light may predict progression from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia.** Neurobiol Aging. 2021 Jul 24;107:78-85. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.013. Online ahead of print. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34403936/>

Kvello-Alme M, Bråthen G, White LR, Sando SB. **Time to Diagnosis in Young Onset Alzheimer's Disease: A Population-Based Study from Central Norway.** J Alzheimers Dis. 2021;82(3):965-974. doi: 10.3233/JAD-210090. PMID: 34120901 Free PMC article. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120901/>

Ashraful Islam, Novalia Pishesha, Thibault J. Harmand, Hailey Heston, Andrew W. Woodham, Ross W. Cheloha, Djenet Bousbaine, Mohammad Rashidian and Hidde L. Ploegh. **Converting an Anti-Mouse CD4 Monoclonal Antibody into an scFv Positron Emission Tomography Imaging Agent for Longitudinal Monitoring of CD4+ T Cells.** J Immunol August 18, 2021, ji2100274; DOI: 10.4049/jimmunol.2100274. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34408009/>

Sunoqrot MRS, Selnæs KM, Sandsmark E, Langørgen S, Bertilsson H, Bathen TF, Elschot M. **The Reproducibility of Deep Learning-Based Segmentation of the Prostate Gland and Zones on T2-Weighted MR Images.** Diagnostics (Basel). 2021 Sep 16;11(9):1690. doi: 10.3390/diagnostics11091690. PMID: 34574031; PMCID: PMC8471645. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34574031/>

Synnøve Nymark Aasen, Heidi Espedal, Olivier Keunen, Tom Christian Holm Adamsen, Rolf Bjerkvig, Frits Thorsen. **Current landscape and future perspectives in preclinical MR and PET imaging of brain metastasis.** Neuro-Oncology Advances, 2021. <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdab151>

Hellevik T, Berzaghi R, Lode K, Islam A and Martinez-Zubiaurre I. **Immunobiology of Cancer-associated fibroblasts in the context of radiotherapy.** Journal of Translational Medicine, 2021 Oct 18;19(1):437. Doi: 10.1186/s12967-021-03112-w <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34663337/>

Masteroppgaver

Pogorilyy, Eduard. **Radiometal Based on Titanium-45 for PET-Imaging.** Master thesis, Universitetet i Bergen, 2021, 95 s. UiB.

Foredrag og posterpresentasjoner

Hellevik T, Martinez-Zubiaurre I

Immunoregulatory properties of irradiated fibroblasts; ESTRO-2020 Online Congress, Oral presentation

Martinez-Zubiaurre I and Hellevik T

Radiation-induced transformation of immunoregulatory networks in the tumor stroma; ESTRO-2020 Online Congress, Oral presentation

Nina Bach-Gansmo, Oddbjørn Sæther, Mirjam Alsaker, Kathrine Røe Redalen, René M. Winter

Streamlining the use of PET/MRI in an MR-only radiotherapy workflow. Nordic Association of Clinical Physics (NACP) 2021; April 11 (online). Oral presentation.

Tengzhi Liu, Maria Aanesland Dahle, Kathrine Røe Redalen, Morten Karlsen

Development of an automated cyclotron production process of $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}(\text{ATSM})]$ for PET imaging and theranostic applications. Nordic Association of Clinical Physics (NACP) 2021; April 11 (online). Poster presentation.

Maria Aanesland Dahle, Tengzhi Liu, Morten Karlsen, Kathrine Røe Redalen

Cu-64 radiopharmaceuticals for detection and treatment of hypoxic tumors: preclinical studies. Nordic Association of Clinical Physics (NACP) 2021; April 11 (online). Oral presentation.

Linnea Wivilson, Guillermo G. Hernandez, Oddbjørn Sæther, Kathrine Røe Redalen, René Winter

PET attenuation correction for radiotherapy hardware components in combined PET/MRI. Nordic Association of Clinical Physics (NACP) 2021; April 11 (online). Poster presentation.

Abrahamsen, Bendik Skarre; Bathen, Tone Frost; Eikenes, Live; Elschot, Mattijs

Bias correction for PET/MR attenuation correction using generative adversarial networks. 2021 ISMRM & SMRT Annual Meeting & Exhibition; Digital Conference May 15-20 2021.

Yngve Guttormsen, Angel Moldes-Anaya, Marcel Lindemann, Richard Fjellaksel, Montserrat Martin-Armas, Ana Oteiza, Julia Bihler, Bård Helge Hoff, Steen Jakobsen, Eirik Sundby, Rune Sundset, Mathias Kranz

Development of a carbon-11 labeled thienopyrimidine based radioligand for EGFR-tyrosine-kinase (TK) specific PET imaging of glioblastoma. eSRS 2021 Virtual Meeting (17.-19. May 2021)

Guttormsen Y, Moldes-Anaya A, Fjellaksel R, Oteiza A, Martin-Armas M, Lindemann M, Bihler J, Hoff BH, Jakobsen S, Sundby E, Sundset R and Kranz M.

Development of a carbon-11 labeled thienopyrimidine based radioligand for EGFR-tyrosine-kinase-inhibitor (TKI) specific PET imaging of glioblastoma. Journal of Nuclear Medicine May 2021, 62 (supplement 1) 1476;

Bihler J, Martin-Armas M, Guttormsen Y, Lindemann M, Oteiza A, Sundset R, Moldes-Anaya A and Kranz M.

Development of the first CDK7 specific PET imaging probe based on a carbon-11 labeled pyrazolotriazine derivative for visualization of glioblastoma. Journal of Nuclear Medicine May 2021, 62 (supplement 1) 1456;

Kathrine Røe Redalen

PET/MRI biomarker discovery and validation for radiation oncology. In ESTRO-AAPM symposium: A roadmap to the use of quantitative imaging in radiation oncology. 41st annual Meeting of the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) 2021, Madrid. Invited talk.

René Winter, Nina Bach-Gansmo, Oddbjørn Sæther, Mirjam Delange Alsaker, Kathrine Røe Redalen
Streamlining the use of PET/MRI in an MR-only radiotherapy workflow. 41st annual Meeting of the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) 2021, Madrid. Poster presentation.

Rune Sundset

Kunstig intelligens fremtidige rolle for utviklingen og implementeringen av persontilpasset medisin, inkludert bruk av billedmodaliteter; Seminaret om persontilpasset medisin. Helse- og omsorgsdepartementet.

Lode K, Berzaghi R, Herranz M, Hellevik T and Martinez-Zubiaurre I

Regulatory functions of cancer-associated fibroblasts following radiation; Canceropole workshop, Nantes, France. Oral Presentation

Rune Sundset

Persontilpasset medisin med fokus på molekylær avbildning; Tematime for styremøtet i Helse Nord RHF.

Abrahamsen, Bendik Skarre

Attenuation correction in PET/MR. Mini-seminar: AI in Medical Imaging; NTNU October 8 2021

Rune Sundset

PET – en stor felles satsing mellom Helse Nord RHF, UNN og UiT. Status i forskningsutviklingen. Kystsamarbeidet (180oN) – eksempler; Felles styreseminar mellom styrene for Det Helsevitenskapelige fakultet, UiT Norges arktiske universitet og Universitetssykehuset Nord-Norge HF

René Winter, Nina Bach-Gansmo, Oddbjørn Sæther, Mirjam Delange Alsaker, Kathrine Røe Redalen

Streamlining the use of PET/MRI in an MR-only radiotherapy workflow. BigART- Biology-Guided adaptive radiotherapy 2021, Oslo. Oral presentation.

Martinez-Zubiaurre I and Hellevik T

Radiobiology Research in Northern Norway, Norwegian BIGART2021 conference, Oslo, Oral presentation

Hellevik T, Berzaghi R, Lode K and Martinez-Zubiaurre I

Immuno-radiobiology of cancer associated fibroblasts; Norwegian BIGART2021 conference, Oslo, Oral presentation

Elschot, Mattijs

PET/MRI in Prostate Cancer – AI for improved diagnostics. Research at NTNU/St. Olavs hospital. Fall Seminar MIRA 2021 Webinar October 18-19 2021

Tom Christian Holm Adamsen

Implementing production of [¹³N]ammonia in an in-house PET Radiopharmacy, GE Healthcare Satellite Symposium, EANM 2021

Ingerid Skjei Knudtsen

180°N-prosjektet: Prospektive multisenterstudier for PSMA-PET-avbildning av prostatakreftpasienter. Høstmøtet Norsk kirurgisk forening, 25.-29.10.2021, Oslo.

Webinar vår 2021

Kathrine Røe Redalen

PET/MRI in radiotherapy

Silje Kjærnes Øen

Diagnostic assessment of amino acid PET/MRI in the evaluation of brain metastases

Ingerid Skjei Knudtsen

PSMA-PET of prostate cancer – current status of WP1

Mathias Kranz

Radionuclide targeted therapy & imaging in Glioblastoma

Yngve Guttormsen

On the synthesis of new radiotracers

Marcel Lindemann

Development of novel radiotracers for the imaging of the adenosine A2B receptor in cancer by PET

Tamal Roy

Radiometal based on ^{45}Ti for PET imaging

Chubina Kumaranthanan & Unni Kvitastein

Production parameters for $^{45}\text{Sc}(p,n)^{45}\text{Ti}$

Sara Barranco Campos

From antipsychotics to PET precursors

Webinar høst 2021

Asta Håberg

Use of amyloid and tau PET-tracers in patients with mild cognitive impairment

Rene Winter

First experience with a radiotherapy tailored imaging setup on the PET/MRI

Bendik Skarre-Abrahamsen

“Correcting” PET attenuation correction with generative adversarial networks

Turid Hellevik

Exploring the immunogenic potential of radiotherapy in preclinical models

Michel Herranz

In vivo protocols and pilot studies for immune-PET imaging

Ashraful Islam

Immuno-PET imaging of the tumour-immune landscape using engineered antibody fragments

Tom Christian Holm Adamsen

Bottlenecks in PET –Tracer vs. Scanner



Farmasøyt Jes Gitz Holler, kjemiker Morten Karlsen, farmasøyt Vibeke Wist Holte og fysiker Vera Gjervan jobber tett sammen for å sette opp produksjon av ny tau PET-tracer som skal benyttes i demens arbeidspakken i det kliniske prosjektet. Foto: Karl Jørgen Marthinse/NTNU



Helsesekretær Anne Margrethe Landsem Bjerken holder styr på logistikken av pasientene som kommer til PET-senteret på St. Olavs hospital. Foto: Karl Jørgen Marthinse/NTNU



<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