



**Otto Hemminki**

Biomedicinska institutionen

Disputation 13.11.2015  
Helsingfors universitet

Opponent: Ruben Hernandez  
Handledare: Akseli Hemminki

**Onkolytiskt adenovirus serotyp 3  
verkar vara en lovande  
behandling vid spridd cancer**

Onkolytiska virus är en möjlig behandlingsform vid spridd cancer, vilket visas av T-Vec-virus som fick försäljningstillstånd vid årsskiftet. Virus kan modifieras så att förökningen av dem begränsas till cancervävnad, vilket gör onkolytiska virus säkrare än naturliga virus. Man kan vid behov lägga till gener till virus så att de börjar producera till exempel molekyler som ytterligare aktiverar immunförsvaret. Aktivering av immunförsvaret verkar vara av största vikt för att uppnå ett gott behandlingsresultat. Adenovirus har visat sig vara väl lämpat för detta och det finns tusentals publikationer om serotyp 5.

I avhandlingen granskas i synnerhet egenskaperna hos serotyp 3 vid immunterapi av cancer. Veterligen är detta det första onkolytiska icke-serotyp 5-adenoviruset som har använts för att behandla patienter. Avhandlingens första delarbete grundar sig på prekliniska arbeten med onkolytiskt adenovirus typ 3, medan det andra delarbetet fokuserar på rapportering av behandlade patienter. I det tredje delarbetet granskar jag möjligheten att använda magnetavbildning och magnetspektroskopi vid onkolytisk immunterapi. Det fjärde delarbetet gäller patienter som har behandlats

med onkolytiskt adenovirus med en insatt gen som gör att virus producerar cytokin GM-CSF, som aktiverar immunförsvaret.

Allt som allt kan det konstateras att onkolytiskt adenovirus typ 3 verkar vara en lovande behandlingsmetod vid spridd cancer. Bland de patienter som behandlades med serotyp 3 ( $n = 25$ ) och som hade förhöjda tumörmarkörer före behandlingen ( $n = 15$ ) sjönk markörnivån eller förblev oförändrad hos 73 procent. Dessutom konstaterades en klar minskning av tumörmassan vid bildundersökning hos några patienter. Liknande observationer gjordes också hos patienter som behandlades med virus försett med cytokin GM-CSF. Behandlingarna gav inga allvarliga biverkningar. De vanligaste biverkningarna var att patienterna fick förkylningsliknande symtom under några dagar efter behandlingen. Prekliniska bildundersökningar och en enstaka patient gav en fingervisning om att magnetavbildning och magnetspektroskopi kan vara till nytta för att bedöma resultatet av onkolytisk immunterapi.

Min avhandling kan läsas i sin helhet via Helsingfors universitets E-thesis-service.



## Samuel Sandboge

Folkhälsans forskningscentrum  
Institutet för hälsa och välfärd

Disputation 21.8.2015  
Helsingfors universitet

Handledare: professor Johan Eriksson,  
Opponent: professor Tom Pettersson

Avhandlingen har getts ut i serien  
"Dissertationes Scholae Doctoralis  
Ad Sanitatem Investigandam  
Universitatis Helsinkiensis"

**Tidig tillväxt och vuxen hälsa:  
Fokus på vilometabolism,  
icke-alkoholrelaterad fettlever,  
hypertoni och regionala  
skillnader i födelsestorlek**

## Bakgrund

Enligt DOHaD-hypotesen (Developmental Origins of Health and Disease) har ett flertal folksjukdomar sitt ursprung i fosterlivet och tidig barndom. En ogynnsam fostermiljö leder ofta till liten födelsestorlek, vilket i sin tur är kopplat till ökad sjukdomsrisk. Denna risk påverkas vidare av barndomens tillväxtmönster. Dessutom finns i flertalet fall en regional variation i folksjukdomars prevalens.

## Syften

Avhandlingens huvudsyfte var att studera sambanden mellan tidig tillväxt å ena sidan och hypertoni, NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), kroppsmansättning respektive ämnesomsättning i vila å andra sidan. Vidare studerades sambanden mellan fruktosintag och NAFLD samt regionala skillnader i födelsestorlek mellan Helsingfors och Åland.

## Deltagare och metoder

Helsingfors födelsekohortstudie består av 13 345 män och kvinnor födda 1934–1944. Omfattande uppgifter finns tillgängliga avseende bland annat moderns och födelsens karaktäristika samt upprepade kroppsstorleksmätningar under barndomen. Sammanlagt 2 003 individer deltog i en klinisk studie 2001–2004, varav 1 083 dessutom deltog i en uppföljningsstudie 2006–2008. Det åländska materialet innehåller 1 697 födsler från åren 1937–1944.

## Resultat

En snabbare relativ viktökning än förväntat efter elva års ålder, det vill säga en högre uppnådd vuxenvikt än vad som skulle förväntats utifrån vuxenlängd samt vikt- och längdmått innan elva års ålder, var positivt associerad till mängden kroppsfett och fettprocenten i vuxen ålder.

Individer som tillhörde kohortens lägsta BMI-tertil som tvååringar och senare var obesa som vuxna befanns ha en oddskvot på 18,5 (95 % konfidensintervall 10,1; 33,6) för NAFLD jämfört med de från samma barndoms-BMI-tertil som var normalviktiga som vuxna.

Förekomsten av NAFLD var negativt associerad till fruktosintag, oberoende av kost- och livsstilsfaktorer, kön och ålder.

Systoliskt blodtryck (SBT) vid en genomsnittlig ålder av 66,4 år var negativt associerat till längdtillväxt mellan två och elva års ålder. Däremot var relativ viktökning efter elva års ålder positivt associerad till SBT vid en genomsnittlig ålder av både 61,5 och 66,4 år.

Den genomsnittliga födelsevikten på Åland var 87 gram (95 % konfidensintervall 61; 111) högre än i Helsingfors 1937–1944.

## Slutsatser

En snabbare ökning av kroppsvikten än väntat efter elva års ålder var positivt associerad till mängden kroppsfett, NAFLD och hypertoni. Medan snabb tidig tillväxt i denna kohort finländare födda 1934–1944 sannolikt är ett tecken på en fördelaktig uppväxtmiljö, verkar relativ viktökning efter elva års ålder vara kopplad till fetma och relaterade tillstånd. I motsats till tidigare studier noterade vi ett inverst samband mellan fruktosintag och NAFLD. Detta beror sannolikt på att fruktosintaget i vår studie var relativt lågt och i första hand kom från frukt snarare än från läskedrycker. Vi fann vidare en liten skillnad i födelsestorlek mellan Åland och Helsingfors under åren 1937–1944. Även om detta inte räcker för att förklara skillnaderna i hälsa och medellivslängd mellan Åland och resten av Finland antyder våra resultat att regionala skillnader i hälsa förekom också under denna period, vilket torde motivera ytterligare studier av åländsk hälsa ur ett livstidsperspektiv.



**Laura Tapiovaara**

Institutet för klinisk forskning

Disputation 19.2.2016  
Helsingfors universitet

Opponent: Marjo Renko  
Handledare: Anne Pitkäranta  
och Riitta Korpela

**Probiotika i övre luftvägarna:  
smittsamhet, effekt och  
säkerhet**

Övre luftvägsinfektioner hör till mänsklighetens vanligaste sjukdomar. Forskning har antytt att vissa probiotiska bakterier minskar risken att insjukna i övre luftvägsinfektioner och att de också lindrar sjukdomssymtomen. I en del studier har vissa probiotika också minskat antalet akuta mellanörefinflammationer hos barn. Man känner dåligt till hur probiotika fäster sig på slemhinnan i de övre luftvägarna och hur de eventuellt inverkar på och samverkar med patogener. Eftersom probiotika är levande bakterier är det nödvändigt att utvärdera hur säkra preparaten är. Många probiotika har ansetts vara säkra, men också allvarliga infektioner har beskrivits. I avhandlingen undersöktes det hur den probiotiska bakterien *Lactobacillus rhamnosus* GG (L. GG) fäster sig på slemhinnorna i övre luftvägarna i adenoiden och mellanöresekretet. Det undersöktes också hur L. GG inverkar på patogener i de övre luftvägarna: rhino- och enterovirus och bakteriepatogener. Vidare undersöktes det vilka eventuella biverkningar L. GG och fyra andra probiotika har jämfört med placebo.

I en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie undersöktes 40 barn som använde antingen L. GG- eller placebo preparat innan adenoidektomi. Samtidigt togs eventuellt mellanöresekret tillvara. L. GG hittades i både adenoidvävnad och mellanöresekret, men användningen av L. GG inverkade inte på rhinovirus- eller enterovirusfynden vid PCR-analys jämfört med placebo. Också bakteriefynden undersökta med mikroarray var likadana i båda grupperna. Inga skillnader konstaterades hel-

ler i barnens upplevda symtom utifrån symtomdagböcker.

I en annan randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie framkallades rhinovirusinfektion hos 59 försökspersoner, och inverkan av L. GG på rhinoviruskoncentrationen i prover från nasofarynx undersöktes. Dessutom undersöktes det hur försökspersonernas upplevda förkylningssymtom korrelerade med viruskoncentrationen. Ingen statistiskt signifikant skillnad i rhinoviruskoncentration mätt med kvantitativ PCR konstaterades mellan levande eller död L. GG och placebo. En positiv korrelation påvisades mellan upptäckt virusmängd och symtom: ju större mängd virus, desto kraftigare symtom.

I det fjärde delarbetet öppnades originaldata från sex randomiserade och placebokontrollerade probiotikastudier som vår forskningsgrupp gjort tidigare och biverkningarna av probiotika och placebo undersöktes. Alla observerade inverkningsindikatorer enligt kända kriterier för biverkningar. Sempelstorleken var 1 909 friska barn, unga vuxna och äldre personer som använde L. GG, en probiotikakombination eller placebo. Vid metaanalys konstaterades inga skillnader i upplevda biverkningar mellan grupperna.

Slutsatsen är att L. GG fäster sig på slemhinnorna i övre luftvägarna, men att den inte har någon inverkan på virus- eller bakteriefynden i övre luftvägarna eller på förekomsten av kliniska symtom. Rhinovirusmängden i nasofarynx korrelerade positivt med förkylningssymtomens svårighetsgrad. Slutsatsen är också att det är säkert att använda de undersökta probiotpreparaten.