

Forskning i biomarkører på Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet

Torben Sigsgaard, Grethe Elholm & Karin R. Laursen

Agenda

- Hvad er en biomarkør?
- Potentielle biomarkører
- Brug af biomarkører på instituttet
- Ex I. Metabolomics
- Ex II. Partikler i udåndingsluften
- Opmærksomhedspunkter ved brugen af biomarkører (døgnvariation, signal-to-noise ratio, etc.)
- Opsummering

BIOMARKERS

Any measurable indicator of the state of a body



Hvad er en biomarkør?

Biological marker

in British English noun

A substance, physiological characteristic, gene, etc. that indicates, or may indicate, the presence of disease, a physiological abnormality or a psychological condition

Also called: biomarker



Oversigt – potentielle biomarkører

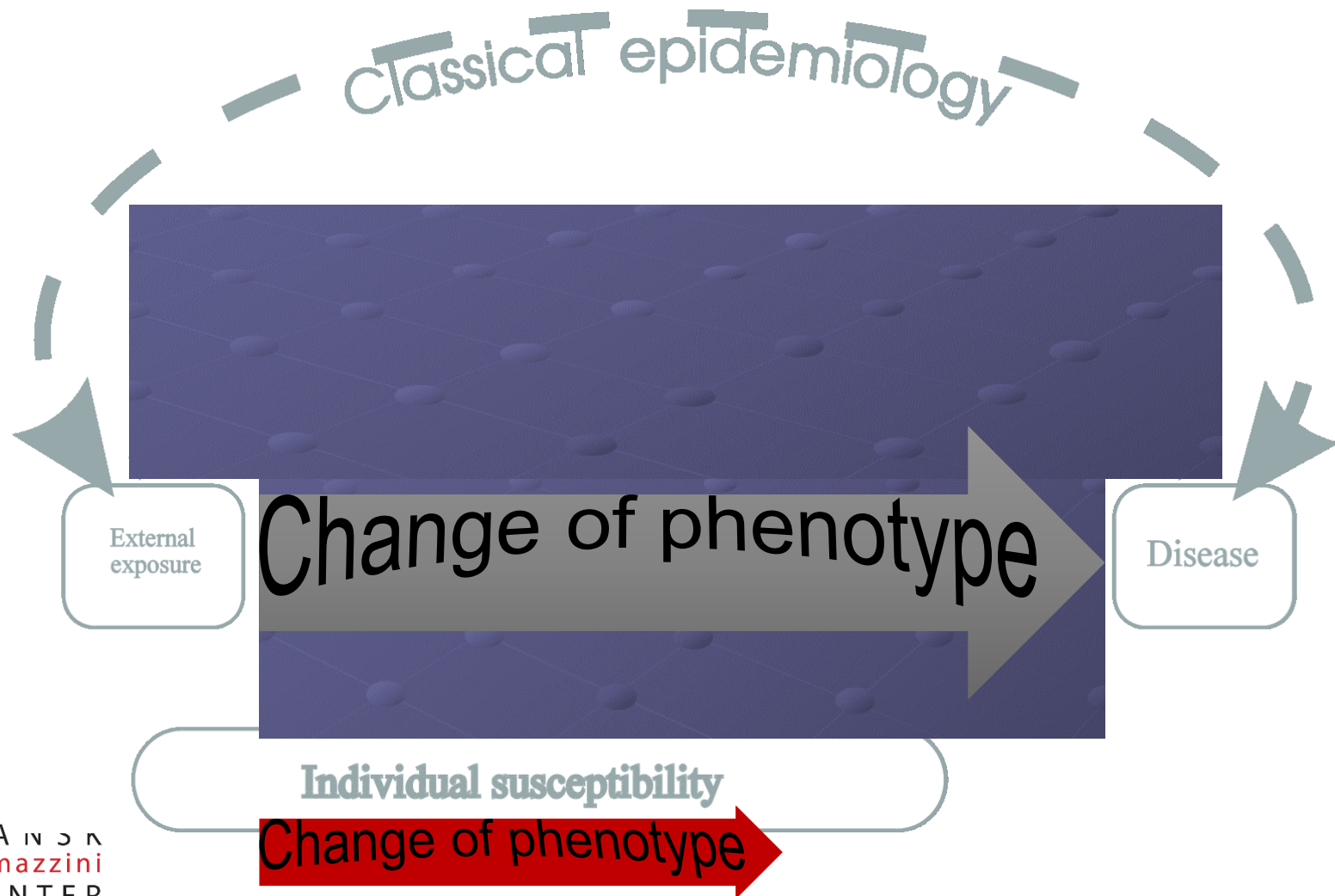
Fysiologiske test

- Spirometri
 - FEV₁, FVC, PEF, D_LCO, PEF, BHR
- Akustisk Rhinometri

Inflammation

- Proteiner & mRNA
 - NAL,
 - IndSputum,
 - EBC,
 - BAL
- Metabolomics
 - Eg. GlycA
- Cellulære markører
 - EPC

Disease model





The new paradigm

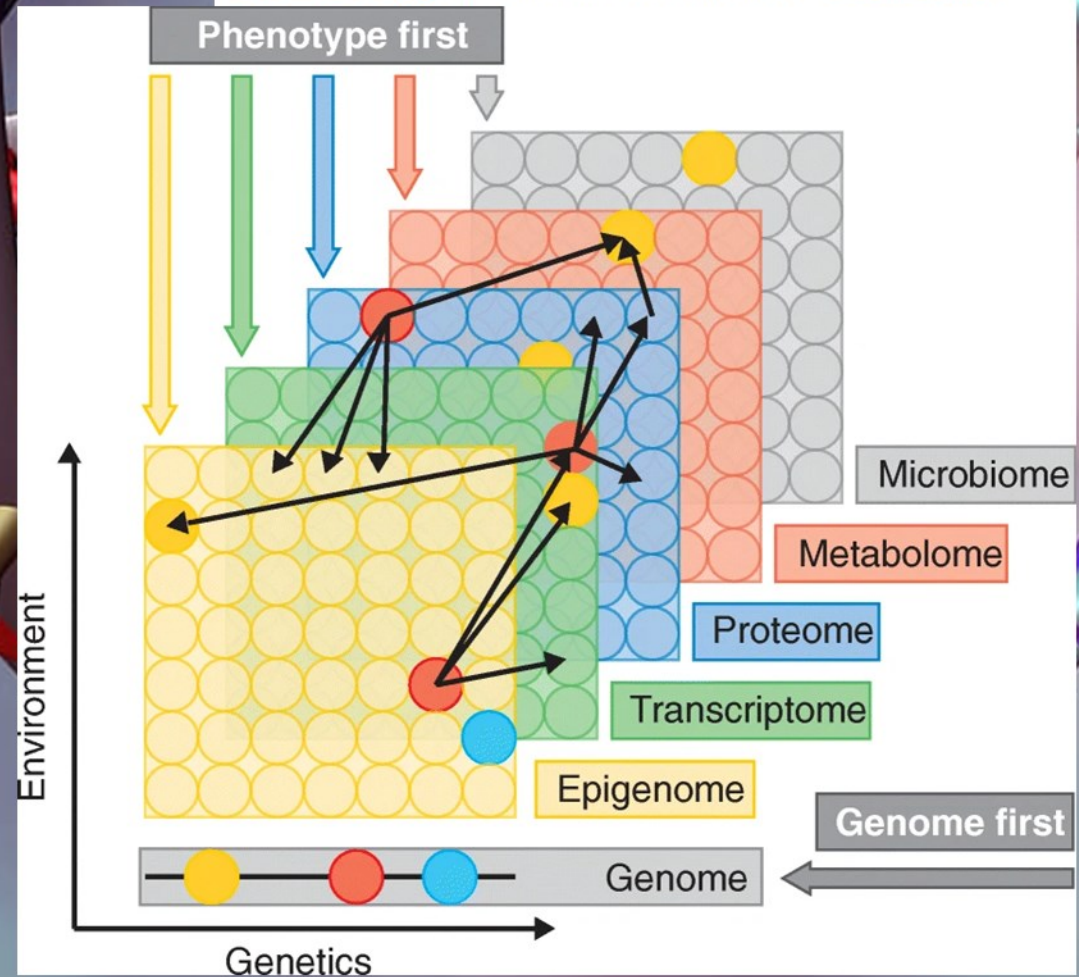
New biomarkers

- Omics type
 - Genomics
 - Epigenomics
 - Transcriptomics
 - Proteomics
 - Metabolomics
 - Microbiome
 - EXPOSOME

Multi-omics approaches to disease

[Yehudit Hasin](#), [Marcus Seldin](#) & [Aldons Lusis](#) ✉

Genome Biology **18**, Article number: 83 (2017) | [Cite this article](#)

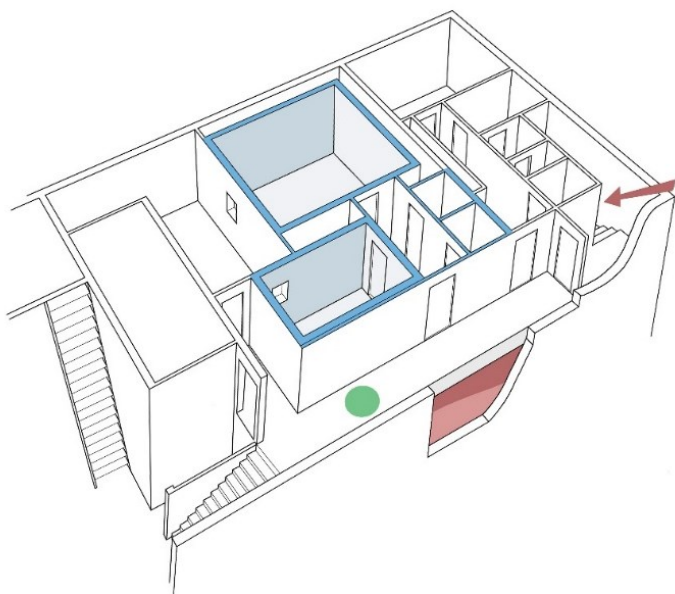


Brug af biomarkører på instituttet

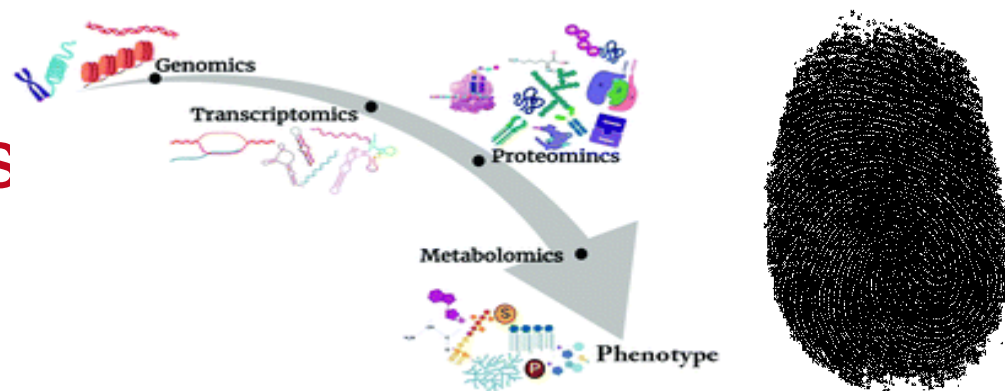
- Humane eksponeringsstudier
 - Herunder at karakterisere sårbare individer
- Kohortestudier (Sprint, EPHOR, ECRHS, SUS, mv.)
- Effekter af udsættelse for allergener (anti-stoffer i blodet)
- Før- og efter studier af boligrenovering (BEREADY)
- Bruge biomarkører som eksponerings-karakterisering (bly i blod, dietary factors).

Eksempler på brug af biomarkører

Nu: Toksikologiske studier, hvor vi ser på effekter af eksponering.



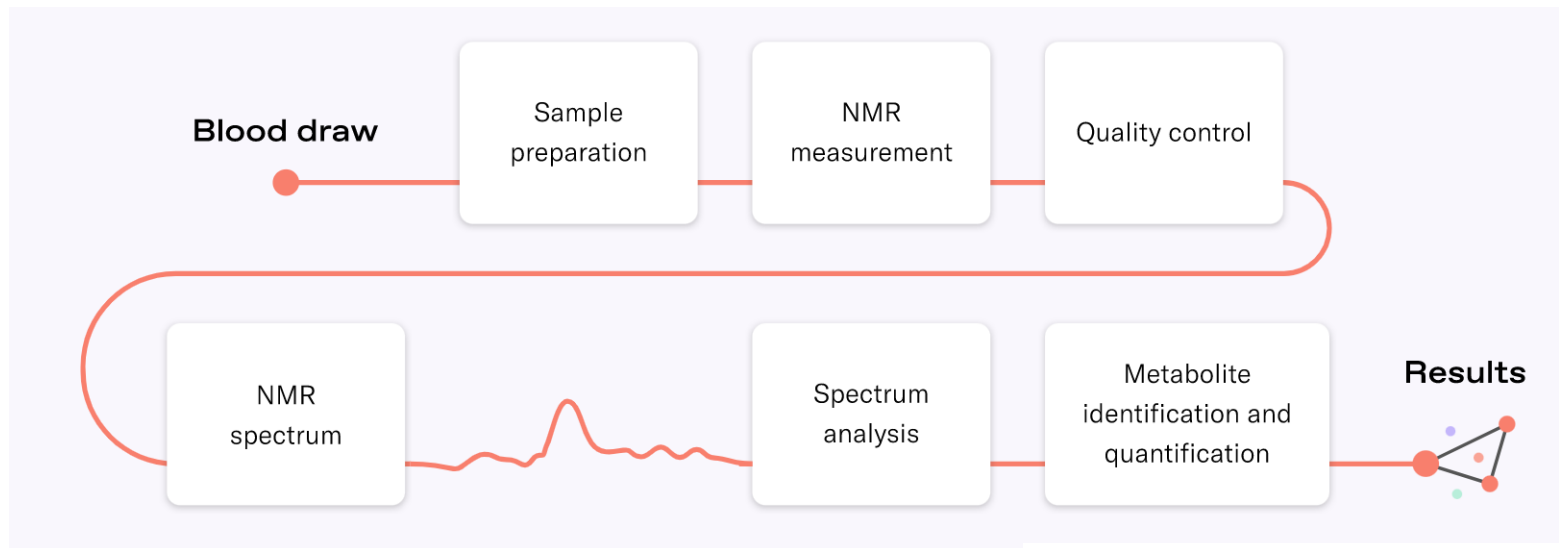
Ex. I. Metabolomics



- En systematisk undersøgelse af metabolitter, som kan opfattes som kemiske fingeraftryk efter specifikke cellulære procesesser
- Anvendt i vores eksponeringsstudier med støv og ozon, e-cigaretter, stearinlys og stegeos

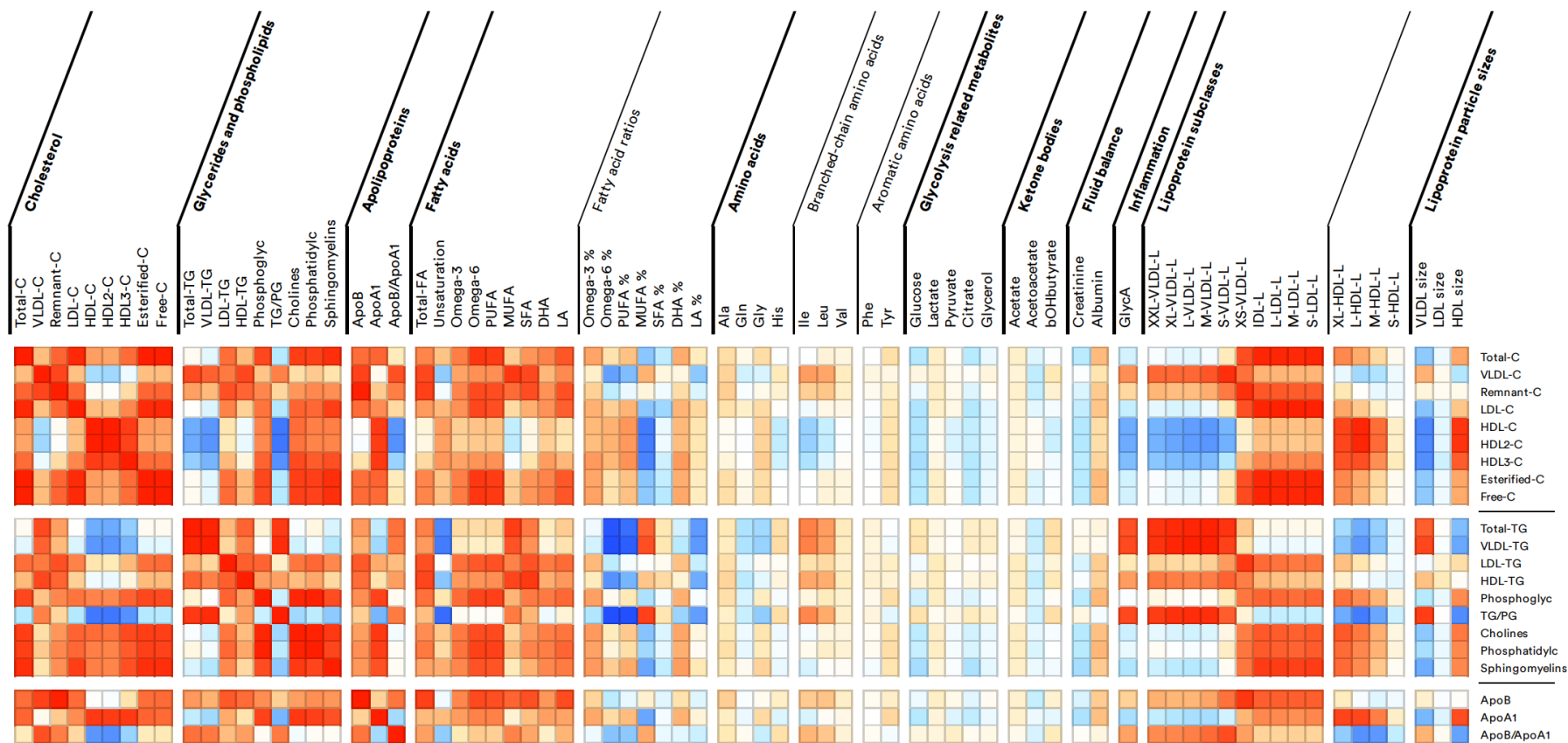
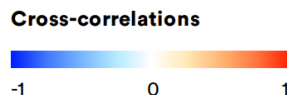
Ex. I. Metabolomics

- Metode: indsamlede blodprøver



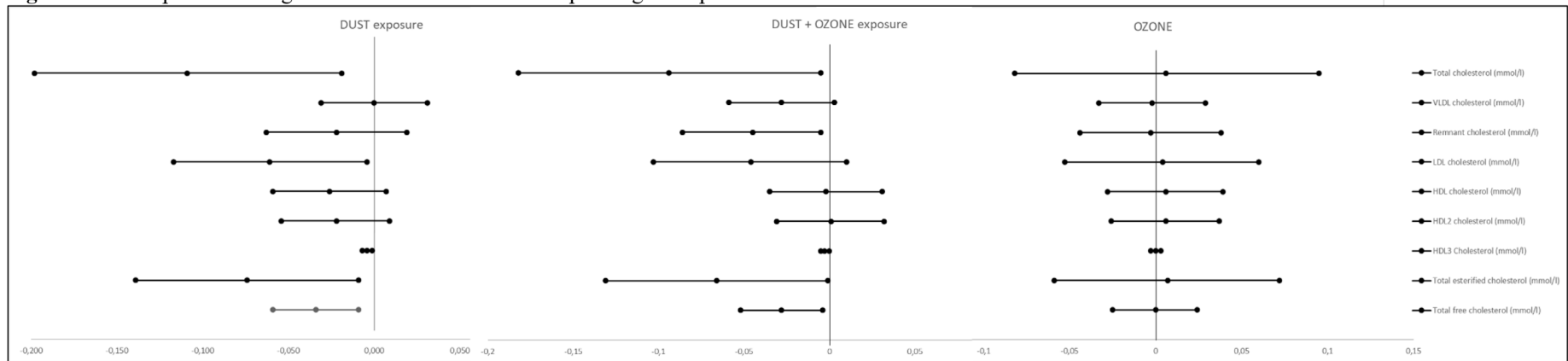
Nightingale

Cardiovascular biomarkers



Change in **cholesterol** biomarkers depending on exposure

Figure 5. Forest plots of change in cholesterol biomarkers depending on exposure.



Glutamine and polyunsaturated fatty acids

Figure 6. Change in the level of the amino acid glutamine level depending on exposure.

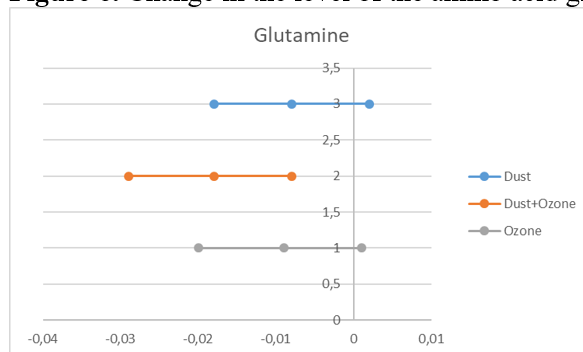
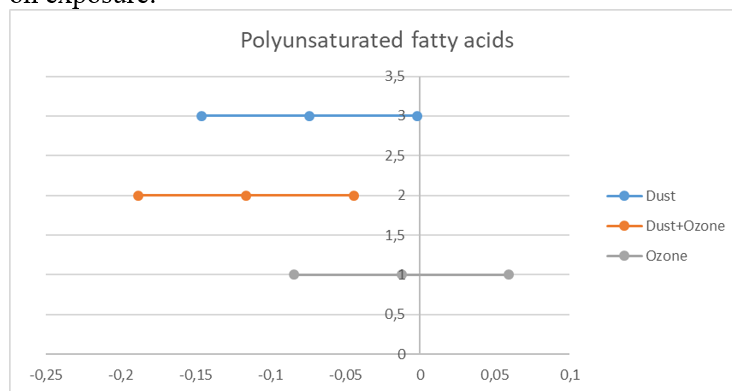


Figure 7. Change in the level of polyunsaturated fatty acids (Omega-3 and Omega-6) depending on exposure.

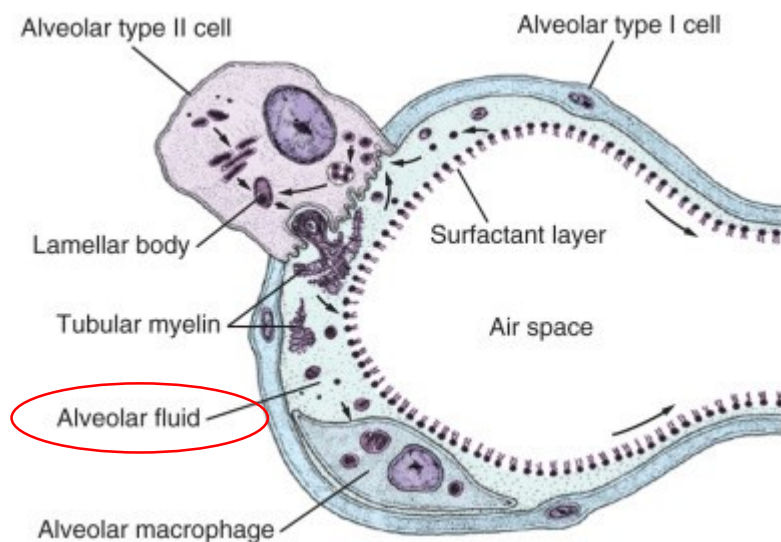
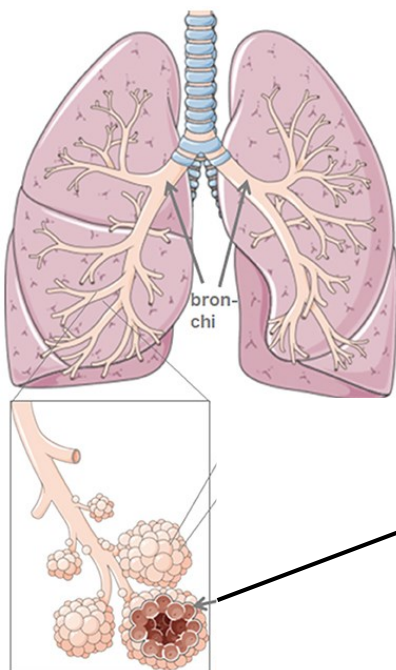


Opmærksomhedspunkter

- Eksponeringstype
- Studiepopulationen (alder, andre sygdomme)
- Antal af analyser
- Tidspunkt for prøvetagning

Ex. II. Partikler i udåndingsluften

- PExA → "Particles in Exhaled Air".
- Status på "lung lining fluid" i de mindste luftveje.
- Anvendt i vores eksponeringsstudier med e-cigaretter, stearinlys og stegeos.



Ex. II. Partikler i udåndingsluften

- Metode: en specifik åndedrætsmanøvre (closure and re-opening af de mindste luftveje) → små væskedråber kan frigives, udåndes og indsamles på filter i maskinen.
- Et non-invasivt alternativ til BAL (Bronchoalveolar lavage).

How PExA works

BREATHING MANEUVER



1. Research patient exhales into the mouthpiece. The small airways close and reopen, releasing liquid particles.

PARTICLE COLLECTION

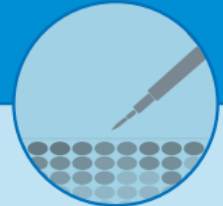


2. Exhaled particles are collected and sorted on a substrate surface. Typically 100 nanograms (ng) of particles are collected in the range of 0,5 - 4,5 microns.

PARTICLE MATRIX



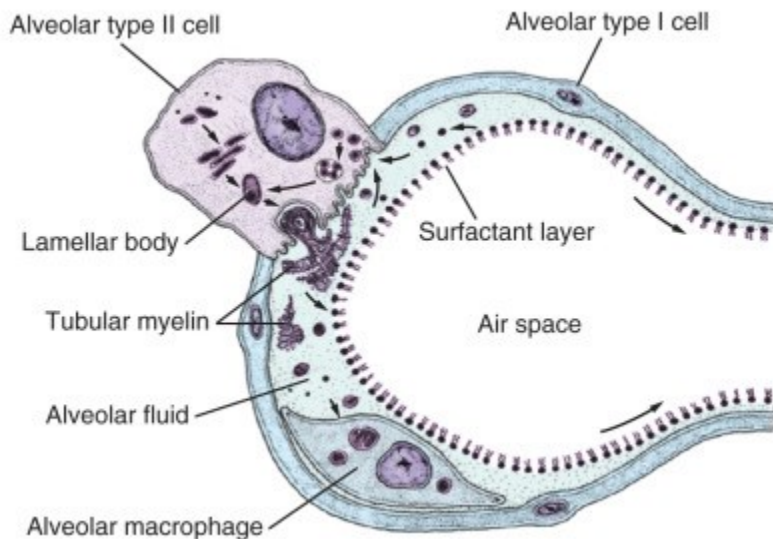
ANALYSIS



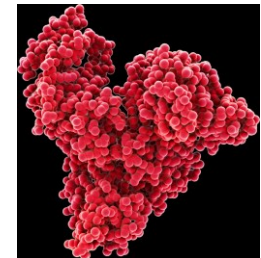
3. Analysis is done using standard methods: Mass Spectrometry, ELISA, Multiplex ELISA.

Ex. II. Partikler i udåndingsluften

- Væskedråberne kan analyseres for proteiner og lipider.
- Følgende proteiner er nøje udvalgt: Surfactant Protein-A (SP-A) og albumin.



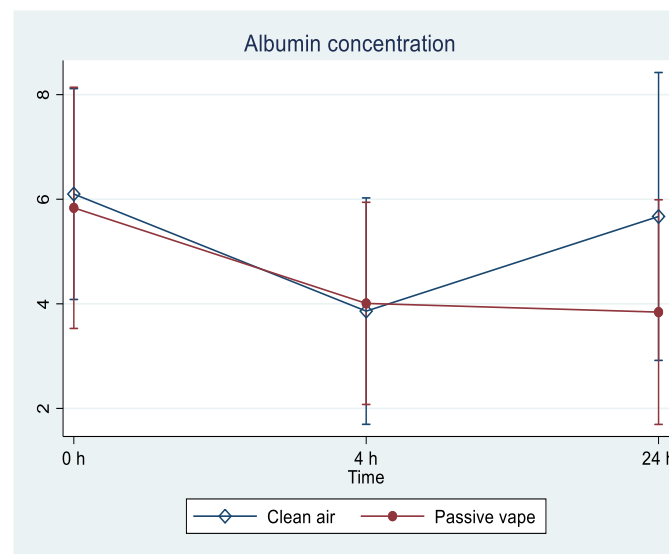
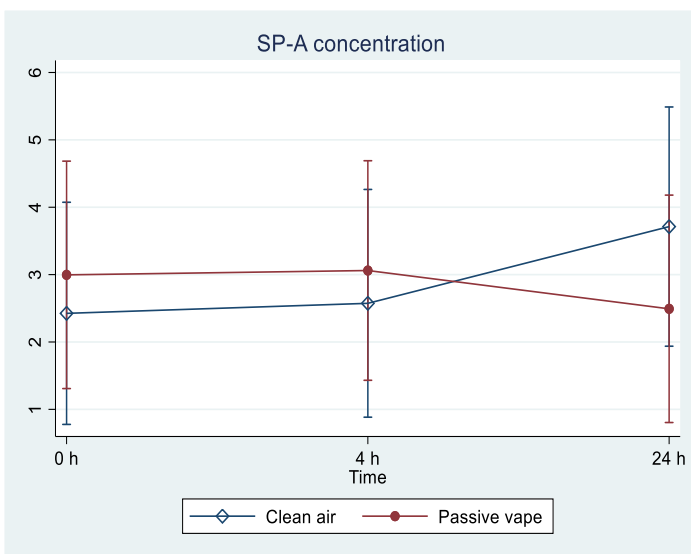
SP-A



Albumin

Ex. II. Partikler i udåndingsluften

- Resultater – Eksponering for passiv damp fra e-cigaretter blandt individer med KOL.
- Udførte PExA-målinger før, lige efter og 24 timer efter eksponering.

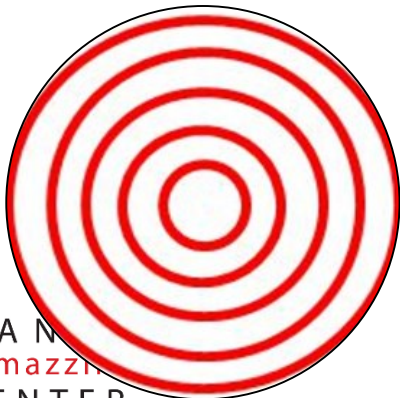
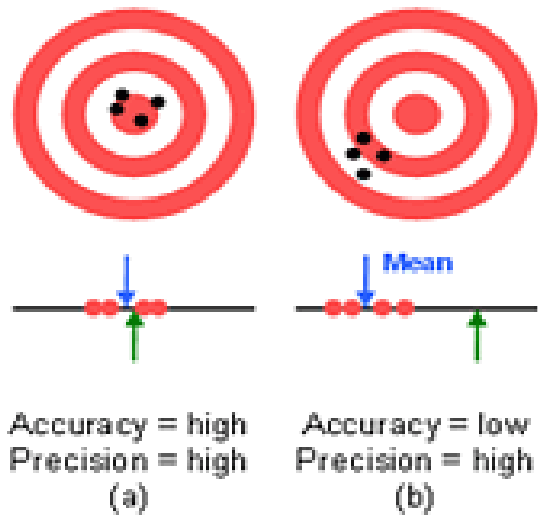


Biomarker issues

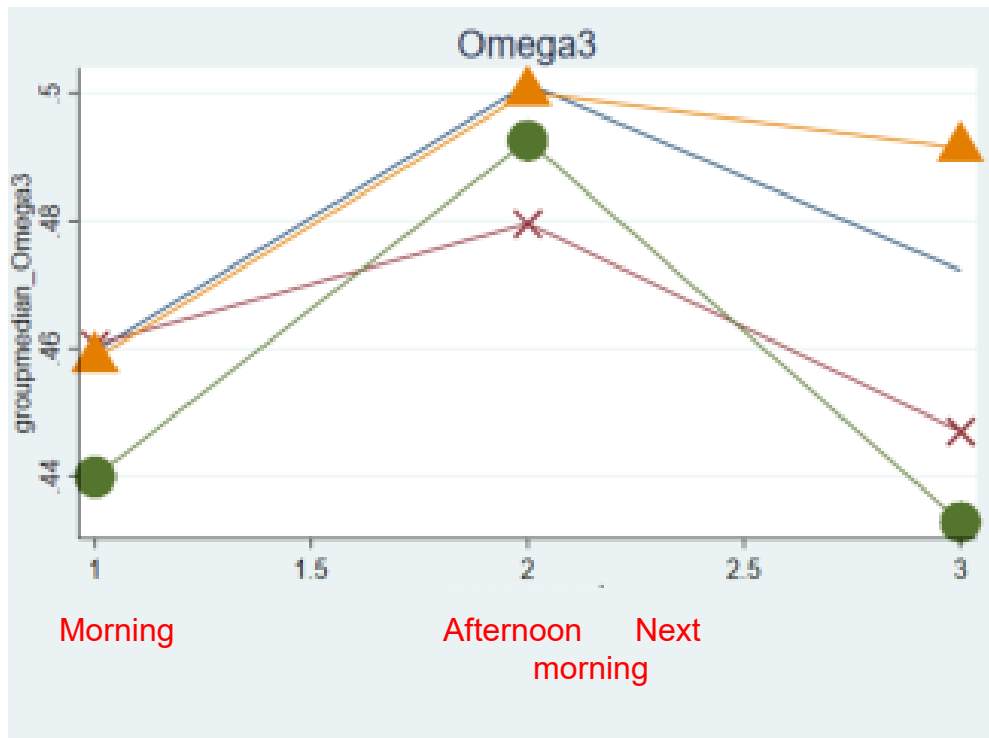
- Biomarkers are not diagnostic markers
- Variation between individuals great compared to within individuals
 - Diurnal variation
- Special situations
 - Change of position
 - Natural experiments



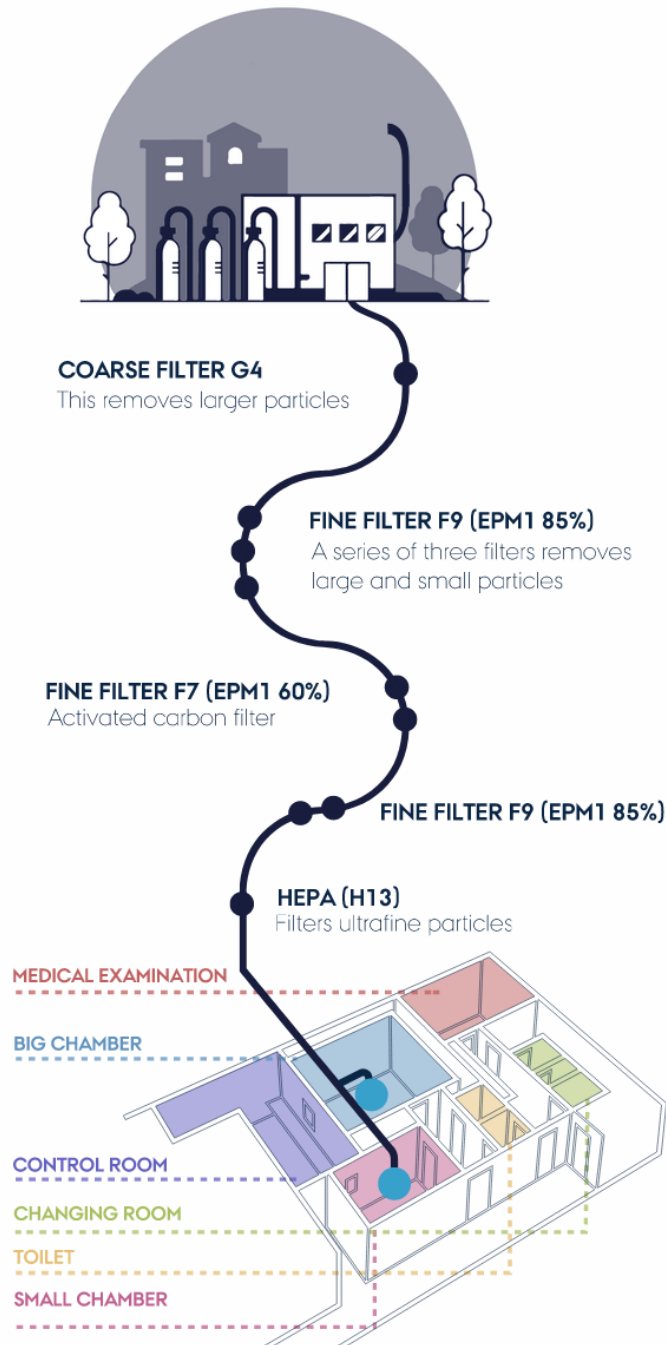
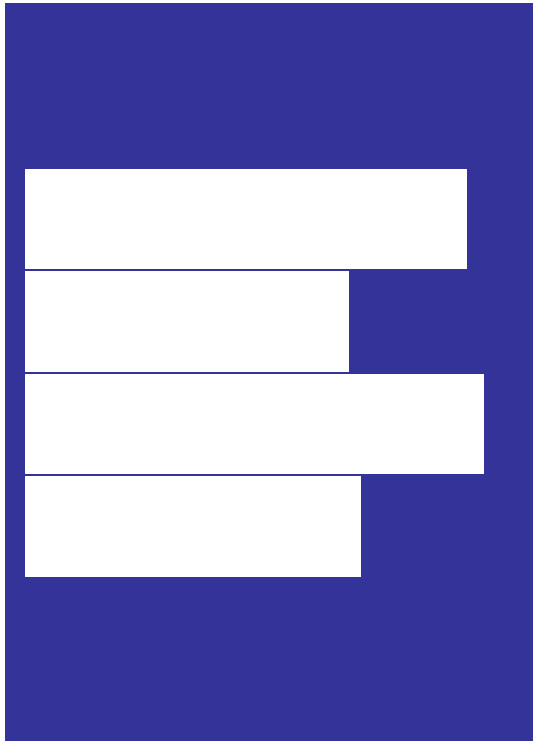
Signal to Noise Ratio



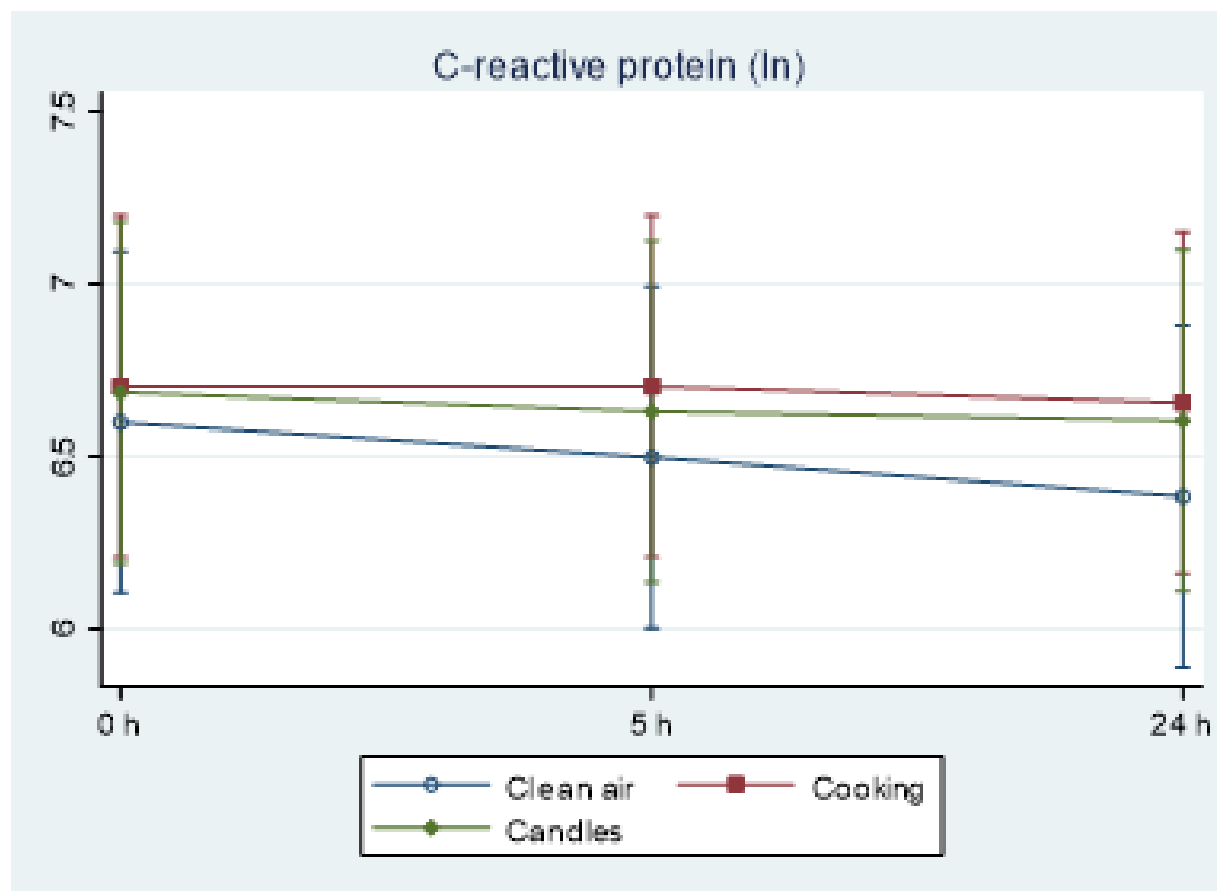
Omega 3 an example of diurnal variation



Nightingale assay



Clean air Ultrafine study



Opsummering

- En biomarkør kan defineres (bredt) ved at være en markør der kan indikere tilstedeværelse af sygdom, inflammation eller blot vores fysiske tilstand.
- Biomarkører anvendes i mange typer af studier og med flere forskellige formål.
- Fra ex. 1 så vi, at metabolomics kan være hypotesegenererende for sammenhænge mellem eksponering og effekter på det cellulære plan.
- Fra ex. 2 så vi, at vi kan få en idé om påvirkningen af de allermindste luftveje ved brug af en non-invasiv metode.
- Man skal være opmærksom på flere faktorer når man undersøger biomarkører; bl.a. døgnvariation og signal-to-noise-ratio.

TAK for opmærksomheden!

EKSTRA SLIDES

Ex. II. Partikler i udåndingsluften

- Resultater – Eksponering for stegeos og stearinlys (unge astmatikere).
- Udført målinger før, lige efter og 24 timer efter eksponering.

