



## **Utdelning av forskningsanslag från Lions forskningsfond mot folksjukdomar onsdagen den 7 oktober 2020 kl. 17.00-18.30**

- |             |  |
|-------------|--|
| 16.30–17.00 | Anslagsmottagarna samlas utanför Belladonnasalen för fotografering                               |
| 17.00       | Dekanus Johan D Söderholm, ordförande i Lions forskningsfond, hälsar välkommen (Belladonnasalen) |
|             | Utdelning av diplom till Lionsklubbar för generösa gåvor till forskningsfonden                   |
|             | Utdelning av forskningsanslag till post-doc från Lions Club i Braås                              |
|             | Utdelning av forskningsanslag till forskarstuderande samt forskningsanslag till post-doc         |
|             | Föredrag av mottagare av anslag till post-doc och forskarstuderande                              |
| 18.30 ca    | Avslutning   |

## Forskningsanslag Lions – 2020

*Populärvetenskapliga sammanfattningar*

### Anslag till post-doc (200 000 kr i tre år)

#### **Maria Jonsson**

#### **Analys av en ny universalmarkör för neurodegenerativa sjukdomar**

När vi åldras kan vissa proteiner i hjärnans celler felveckas och anta en onormal form som klumpar ihop sig. Det kan leda till neurodegenerativa sjukdomar så som Alzheimers eller Huntingtons sjukdom. Den största riskfaktorn för sjukdom är hög ålder och med den ökande livslängden i världen är neurodegenerativa sjukdomar ett växande problem. För att minimera riskerna att utveckla en neurodegenerativ sjukdom måste cellerna i den åldrande hjärnan noggrant kontrollera proteintillverkningen. Ett av de stora mysterierna inom medicin är varför nervdöden bara skadar vissa specifika delar av hjärnan trots att de sjukdomsframkallande proteinerna finns fördelade i hela hjärnan, ett fenomen kallat ”selektiv sårbarhet”. Till exempel drabbar Huntingtons sjukdom delar av hjärnan som är viktiga för att kontrollera motoriska rörelser, medan delar av hjärnan som spelar stor roll för minnet drabbas vid Alzheimers sjukdom.

Jag studerar proteinproduktion, som sker i cellernas ribosomer, för att avslöja hur olika celltyper svarar vid nervdöd redan innan vi ser sjukdomssymptom och vilka celler som påverkas först. Våra studier har avslöjat en dramatisk ökning av ett ribosomalt protein, som vi kallar NIRP, vid mycket tidig nervdöd vilket både kan vara en histologisk markör för neurodegenerativ sjukdom i allmänhet och även en ledtråd för att förstå hur cellerna finjusterar proteinproduktionen under sjukdom. I det här projektet kommer jag att konstruera en ny muslinje för att studera om/hur NIRP specialiserar ribosomernas proteintillverkning under mycket tidiga stadier av Huntingtons sjukdom. Vi kommer att undersöka skillnader mellan olika celltyper, samt olika specifika delar av hjärnan, med förhoppning att hitta nya terapeutiska mål. Detta genetiska verktyg kan även användas som en plattform för att identifiera, utforma och utvärdera behandlingsstrategier för andra neurodegenerativa sjukdomar, samt för sjukdomar i andra vävnader i kroppen.

## Anslag till post-doc (70 000 kr i tre år)

### Charalampos Georgiopoulos

#### **Etablering av nya diagnostiska verktyg för Parkinsons sjukdom**

Parkinsons sjukdom drabbar 1 % av befolkningen över 60 års ålder och kännetecknas av typiska motoriska rubbningar. Dessutom ger Parkinson upphov till icke-motoriska symtom som kraftigt påverkar patienternas livskvalitet. Nedsatt luktsinne är ett mycket vanligt icke-motoriskt symtom som oftast uppträder flera år innan de första motoriska symtomen. Sjukdomens orsak och uppkomst är fortfarande okänd men troligtvis beror på många faktorer. Studier visar att sjukdomen eventuellt kan börja utanför hjärnan genom att man andas in och sväljer ner små partiklar, till exempel virus. Att ställa diagnosen Parkinson är oftast svårt eftersom de första symtomen kan vara diffusa och komma smygande. Dessutom kan symtomen variera från person till person och även likna symtom kopplade till andra sjukdomar. Svårigheterna med att fastställa diagnosen för Parkinson gör att processen ofta blir både tidskrävande och utdragen. Däremot är tidig diagnostik av yttersta vikt eftersom det kan leda till tidig insättning av effektiv behandling, vilket i sin tur kan bromsa sjukdomsförlopp. Magnetresonanstomografi (MRT) är en bilddiagnostisk undersökning som kan detektera avvikelser i olika delar av hjärnan och avbilda hjärnans funktion. Fördelen med MRT är att metoden inte använder joniserande strålning. Syftet med delstudierna som ingår i detta projekt är att använda olika MR-metoder för att kartlägga sjukdomsspecifika avvikelser i olika hjärnområden. Resultaten från delstudierna kommer att hjälpa oss etablera nya diagnostiska verktyg för Parkinson och belysa sjukdomens orsak. Därutöver vill vi öka förståelsen om nedsatt luktsinne, en potentiell biomarkör för Parkinson.

### Patrik Nasr

#### **Nationella registerstudier för analys av förekomsten av kronisk fettleversjukdom**

Man uppskattar att var fjärde individ globalt drabbats av den kroniska leversjukdomen: icke-alkoholorsakad fettleversjukdom (från engelskans Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; NAFLD). NAFLD betraktas som leverns uttryck av det metabola syndromet, som bl.a. innefattar åldersdiabetes och övervikt. I de flesta fallen har NAFLD ett godartat förlopp, men i en av tio individer utvecklas svår leversjukdom (skrumplever).

Med ökad välfärd och ökad medellivslängd ses en ohämmade ökad förekomst av övervikt och diabetes, och därmed även en ökad förekomst av NAFLD. Antal individer med NAFLD förutspås därför öka och, inom en snar framtid, betraktas som den vanligaste orsaken till levertransplantation. Idag är NAFLD den näst vanligaste orsaken till levertransplantation i alla åldersgrupper, men den vanligaste hos individer över 65 år.

Majoriteten av studier avseende förekomst av NAFLD är utförda i USA, Storbritannien och södra Europa. Det finns idag inga svenska siffror på förekomst av NAFLD, eller på NAFLD som sjukdomsburda avseende svår leversjukdom. Sverige har ett mindre problem med övervikt och diabetes än många andra länder, och därmed är det av vikt att ta reda på om det finns en ökande trend av svår leversjukdom p.g.a. NAFLD även i Sverige, ur ett resursfördelningsperspektiv.

För att undersöka förekomsten av NAFLD i Sverige så kommer undertecknad i ett samarbete med docent Hannes Hagström på Karolinska Institutet att använda nationella register. Vi kommer studera om förekomsten av NAFLD ökat genom att erhålla registerutdrag från öppen- och slutenvårdsregistret. För varje person med NAFLD erhålls upp till 10 kontroller. Därtill kommer vi även undersöka hur vanligt det är med skrumplever och samsjuklighet hos individer med NAFLD.

Majoriteten av studier på NAFLD har utförts vid universitetssjukhus där risken för urvalsfel är stor. Därmed initieras nu en epidemiologisk studie för att bl.a. besvara om förekomsten av NAFLD ökat i Sverige de senaste 20 åren, samt hur vanligt det är med NAFLD-relaterad skrumplever.

## Mouna Tababi

### **”Drug repositioning” för att hitta potentiella behandlingsmöjligheter mot tumörer i binjuremärgen**

Feokromocytom (PCC) och paragangliom (PGL) är tumörer som uppstår i de kromaffina cellerna i binjuremärgen och i de sk paraganglierna. De överproducerar och utsöndrar katekolaminer som leder till bl a högt blodtryck. Höga cirkulerande nivåer av katekolaminer och svårbehandlat högt blodtryck förekommer hos ca 80–90% av patienterna och kan resultera i livshotande tillstånd med hjärt-kärl och neurologiska komplikationer. Den årliga förekomsten av PCC/PGL har uppskattats till 1/300 000 hos vuxna. Den genetiska bakgrunden håller på att bli väl definierad och kan förklara 65-70% av all PCC/PGL.

WHO definierar PCC/PGL som maligna om de uppvisar spridda metastaser. Cirka 10% av sporadiska former och 30% av ärftliga former anses vara maligna. Kirurgi är för närvarande den enda behandlingsformen men är av begränsat värde i maligna fall. Konventionell kemoterapi har inte visat sig vara framgångsrik på grund av långsam spridning av dessa tumörer. Därför finns det ett stort behov av att hitta alternativ farmakologisk behandling. Mitokondriell dysfunktion är ett kännetecken för cancer och inriktning på mitokondriella förändringar kan vara en lovande strategi för utveckling av selektiv anticancerterapi. Tumörer med mutationer i succinat dehydrogenas B (*SDHB*) ingår i mitokondriens komplex II subenhet, är associerade med malignitet.

Nyligen har vi genererat en *SDHB*-deleterad mänsklig cellinje etablerad från ett feokromocytom, hPheo1, med CRISPR/Cas9-teknik och vi har också utvecklat ett protokoll för 3D cellkultur. Vi har funktionellt karakteriserat den genetiska förändringen i *SDHB* med gen expressions- och signalvägsanalyser. Syftet med detta projekt är att undersöka hur cellerna svarar på behandling med ett bibliotek av alla på marknaden godkända läkemedel, sk ”drug repositioning”. Förhoppningen är att finna redan existerande läkemedel, som är ämnade för andra indikationer, som påverkar tumörcellernas egenskaper. Dessa läkemedel skulle då snabbare kunna anpassa för en ny indikation och leda till ett farmakologiskt behandlingsalternativ, särskilt för de patienter där kirurgi inte är användbart.

## Anslag till forskarstuderande (50 000 kr)

### Mats Westas

#### **Patienters upplevelser av att delta i ett sjuksköterskebaserat internet baserat kognitivt beteendeterapiprogram med syfte att minska depressiva symptom vid hjärtkärlsjukdom**

Hjärtkärlsjukdom samt depression är två vanliga folksjukdomarna och uppskattat av Världshälsoorganisationen (WHO) att inom en snar framtid bli de två vanligaste orsakerna till funktionshinder. Depression är mycket vanligt hos patienter med hjärtkärlsjukdomar, och har inte bara en betydande negativ inverkan på sjukdomsförloppet hos patienter med hjärtkärlsjukdomar utan innebär även en ökad kostnad för sjukvården. Emellertid, så finns det i dag inte tillräcklig stöd eller tillgång till behandling för patienter med en kronisk sjukdom och depression.

En lösning för att öka tillgången till behandling av depression, skulle kunna vara internetbaserad kognitiv beteendeterapi. Behandlingsprogram som internetbaserad kognitiv beteendeterapi har visat sig vara effektivt för behandling av depression utan kronisk somatisk sjukdom, men det saknas idag kunskaper om internetbaserad kognitiv beteendeterapi fungerar för depressionsbehandling på patienter med hjärtkärlsjukdomar.

Det övergripande syftet med min forskning syftar till att utvärdera effekten av ett 9-veckors internetbaserad kognitivt beteendeterapiprogram mot depressiva symptom hos patienter med hjärtkärlsjukdomar samt att undersöka faktorer och egenskaper som påverkar utfallet av deltagandet i programmet. Vidare syftar också mina studier till att undersöka hur patienterna uppfattar att vården hanterar depressiva symptom hos patienter med hjärtkärlsjukdom. Detta projekt kan bidra med viktiga kunskaper som kan öka tillgängligheten till behandling av depression vid hjärtkärlsjukdomar.

### Angeliki Kotti

#### **En retrospektiv studie om kroppssammansättning och dess betydelse för behandlingssvar och överlevnad hos patienter med rektalcancer**

Varje år diagnostiseras mer än 1100 män and 800 kvinnor med ändtarmscancer i Sverige. Tidigare forskning har visat att en minskad muskelmassa, så kallad sarkopeni, kan ha en negativ påverkan på överlevnad hos cancerpatienter. Forskare har även visat att ett ökat fettinnehåll i magen är kopplade till en sämre överlevnad hos patienter med avancerad ändtarmscancer.

I vårt projekt kommer vi att studera om det finns någon relation mellan kroppssammansättning (bl. a muskelmassa/fettmängd i magen), svar på olika typer av cancerbehandling och överlevnad hos patienter med ändtarmscancer. Vi kommer att inkludera patienter från Östergötland som diagnostiserats med ändtarmscancer mellan 2004 och 2013. I samband med patienternas cancerdiagnos utfördes en rutinmässig skiktröntgenundersökning av magen. Denna skiktröntgenundersökning kommer vi att använda för att beräkna muskelmassa/fettmängd i magen.

Vår förhoppning är att denna studie ska leda till mer anpassade behandlingar för patienter med ändtarmscancer genom att kunna förutsäga behandlingssvar och på så vis öka överlevnaden för dessa patienter i framtiden.

## Nina Bendelin

### **Internetbaserad Acceptance and commitment therapy (IACT) för långvarig smärta**

Långvarig smärta är ett kroniskt folkhälsoproblem som drabbar var femte person. Rehabilitering med fysioterapi och psykologisk behandling är hjälpsamt för cirka 40-60% av de drabbade. Tyvärr blir många inte tillräckligt hjälpta. Dessutom kan besvären komma tillbaka efter en tid. Den som lider av kronisk smärta behöver ofta stöd efter en vårdinsats, för att fortsätta med egenvård. Via internet kan människor ha kontakt med vården från sitt hem. Anhöriga kan involveras i kontakten och bli delaktiga i vården. Kronisk smärta är ett mångfacetterat tillstånd. Symptom liksom konsekvenser på livet skiljer sig åt. Via internet kan språket i behandlingen anpassas, liksom tempot och innehållet. Kronisk smärta påverkar ofta humör, mående och livskvalité. Ibland kan nedstämdhet och oro försvåra rehabiliteringen av smärtan. Behandlingar på internet kan hjälpa smärtpatienter med deras oro och nedstämdhet. Andra behandlingar på internet kan hjälpa smärtpatienter att fortsätta utöva strategier de lärt sig under rehabilitering. Sådana vidmakthållandeprogram är uppskattade av patienter och efterfrågade inom forskning och vård.

Vi vill undersöka hur vården av kronisk smärta kan kompletteras med hjälp av psykologisk behandling på internet. I förlängningen hoppas vi att rehabilitering över internet kan vara ett alternativ för de som av fysiska, geografiska, ekonomiska eller sociala skäl har svårt för att resa. Vi hoppas även att tid och resurser kan sparas till de med allra störst behov av sedvanlig vård om andra föredrar och får tillräcklig hjälp via internet.

## Sandra Lilja

### **Utveckling av digitala tvillingar för att förstå sjukdomsprocesser**

Ett stort problem inom sjukvården är att många patienter inte svarar på de läkemedel som förskrivs. Detta beror troligtvis på en hög komplexitet där tusentals gener och många olika celltyper är involverade. För att studera dessa sjukdomsprocesser krävs därför en ingående förståelse i dessa celltypers varierande karaktär, samt hur de interagerar med varandra. I en tidigare studie, där vi analyserade data från en musmodell med lokal artrit, har vi visat att genom att studera genuttrycket hos enskilda celler i den lokala vävnaden kan en sjukdomsmodell konstrueras. Denna sjukdomsmodell kan sedan användas för att identifiera vilken eller vilka celltyper som har störst inverkan på sjukdomsförloppet. Genom vidare studier av patientdata med reumatism har vi sett att flera vävnader ofta är involverade. För en genomgående förståelse av sjukdomsförloppet krävs därför data från flera vävnader, samt förståelse i hur sjukdomen utvecklas inom dessa. Våra hypoteser är att, 1) en liknande modell, hädanefter kallad ”digital tvilling”, kan skapas som inkluderar data från flera vävnader, 2) den digitala tvillingen kan användas för att identifiera de vävnader, celltyper, och gener mest associerade med sjukdomen, och 3) genom den digitala tvillingen kan olika läkemedel testas för att estimeras dess effekt innan det förskrivs till patienten. För att testa dessa hypoteser använder vi en musmodell med collagen-inducerad artrit (CIA). Denna modell karaktäriseras av att flera vävnader påverkas, samt att mössen kan utveckla olika grad av artrit. Därigenom kan vi skapa digitala tvillingar för att testa våra hypoteser, men även studera individuella skillnader beroende på grad av artrit. Detta är intressant då olika

individer med samma diagnos kan komma att behöva olika typer av behandling, beroende på variationer i sjukdomsförloppet. Om konceptet av digitala tvillingar visar sig fungera kan det ha en omvälvande betydelse för framtidens sjukvård.

## Forskningsanslag Lions Club Braås (200 000 kr under 3 år)

### Magali Marti Generò

#### **Finns det en koppling mellan bakteriesammansättningen i tarmen hos för tidigt födda spädbarn och neurologiska problem vid 2 års ålder?**

En för tidig födsel resulterar ofta i sjuklighet och funktionshinder bland överlevande som ofta utvecklar långvariga neurologiska brister med kognitiva och beteendeproblem. I Sverige har 34% av de extremt för tidigt födda barnen (födda mer än 12 veckor för tidigt) utvecklat någon grad av neurologisk funktions-nedsättning vid 6 års ålder. Även om många olika orsaker till varför dessa barn löper ökad risk för neurologiskt handikapp har föreslagits (syrebrist, infektioner, etc.) är det fortfarande mycket som är oklart. Många barn får problem trots att de inte haft några svåra komplikationer under nyföddhetsperioden. Enligt den så kallade Gut-Brain-Axis-hypotesen spelar bakteriesammansättningen i tarmen en stor roll för hjärnans utveckling och funktion hos både barn och vuxna. Vår frågeställning är om en avvikande tarmflora hos extremt för tidigt födda barn hämmar deras hjärnutveckling. Intressant nog har kosttillskott med probiotika till för tidigt spädbarn rapporterats minska risken för nedsatt neurologisk utveckling. Våra resultat från en klinisk prövning där för tidigt födda spädbarn fick antingen den probiotiska bakterien *Lactobacillus reuteri* eller placebo visade att spädbarn i probiotika gruppen hade bättre huvudtillväxthastighet under den första levnads månaden, vilket motsvarar tiden då hjärnan utvecklas mest. Preliminära resultat visar att sammansättningen av bakterier i tarmen hos probiotika-gruppen var positivt associerad med huvudtillväxt och högre viktökning.

I denna studie kommer vi att undersöka potentiella samband mellan neurologiska funktions-nedsättningar extremt för tidigt födda spädbarn vid 2 års ålder och tarmens bakteriesammansättning under de första fyra veckorna av livet. Målet med studien är således (1) att identifiera potentiella biomarkörer som kan användas för förbättrings- och förebyggande strategier; och (2) att identifiera potentiella nya probiotika som kan användas i klinik för att förbättra hjärnans utveckling hos för tidigt födda barn.