



Utdelning av forskningsanslag från Lions forskningsfond mot folksjukdomar onsdagen den 12 oktober 2016 kl 17.00-18.30

- 16.30-17.00 Anslagsmottagarna samlas i Café Cellskapet utanför Berzeliussalen för fotografering
- Enklare förtäring serveras utanför Berzeliussalen
- 17.00 Dekanus Johan D Söderholm, ordförande i Lions forskningsfond, hälsar välkommen (Berzeliussalen)
- Musik*
- Utdelning av forskningsanslag till forskarstuderande samt forskningsanslag till post-doc
- Musik*
- Föredrag av Tobias Strid och Fredrik Iredahl
(mottagare av anslag till post-doc respektive forskarstuderande)
- 18.30 ca Avslutning

Musik: Simone Färlin och Emmy Hammarkärr, sång, till ackompanjemang av Max Borgström, piano.

Anslag till forskarstuderande (50 000 kr)

Angelika Holm, IKE

Födelseort: Lagan

Lions Club Motala Blåklinten står för detta anslag

Vattenbalans i mikroskopisk kolit och ledgångsreumatism

Vid inflammation så sväller kroppens celler. För att kontrollera och reglera sin volym använder sig celler av vattenkanaler, s.k. akvaporiner (AQPs). Vår grupp har visat att celler tar hjälp av AQPs när de vill röra sig och i deras försvar mot både bakterier och virus. Vid tarmsjukdomen mikroskopisk kolit, drabbas patienter av inflammation i tarmen vilket leder till kraftiga, vattniga diarréer. Vid behandling med kortison, budesonid, blir patienterna bättre och diarréerna avtar. De underliggande mekanismerna i sjukdomen eller hur behandlingen fungerar är ännu okänt. Preliminära resultat från vår grupp i samarbete med Dr Andreas Münch visar att patienter med mikroskopisk kolit har färre AQPs i tjocktarmens epitel jämfört med friska personer. Dessutom återställer budesonid-behandling antalet av flera av AQPs. Vattenkanalerna är sannolikt en del av orsaken till de vattniga diarréerna och en återställning av dessa återskapar vattenbalansen i tarmen och skulle kunna vara den huvudsakliga effekten av läkemedlet budesonid vid behandling av mikroskopisk kolit. Dessa resultat behöver dock verifieras.

Ledgångsreumatism är en systemisk inflammatorisk sjukdom som främst påverkar leder med svullnad, smärta och ibland deformitet som följd. Här spelar signalämnet, TNF en stor roll och behandlingar mot TNF används framgångsrikt. När man stimulerar celler från patienter med ledgångsreumatism med TNF ökar de mängden AQPs i större utsträckning än celler från friska. Delmål två i vårt forskningsprojekt är att studera hur AQPs uttrycks i ledgångsreumatism. I samarbete med Dr Mattias Magnusson (Linköpings universitet) kommer vi att studera uttrycket av AQPs i ledvävnadsprover från möss med ledgångsreumatismliknande inflammation för att förstå om och hur AQPs är dysreglerade och hur de påverkas under anti-TNF-behandling. Vår hypotes är att AQPs är involverad i immuncellers funktion och aktivitet i ledgångsreumatism. Genom att studera AQPs uttryck och roll vid kronisk inflammation öppnas nya möjligheter för diagnostik och behandlingar av inflammatoriska sjukdomar.

Anna Forsberg, IKE

Födelseort: Linköping

Lions Club Motala Blåklinten och Lions Jarramas Karlskrona står för detta anslag

Immunmognad under barndomen och utvecklandet av allergi; epigenetisk reglering av maternell immunitet och mikrobiell exponering

Allergiepandemin måste motverkas av forskning som identifierar framgångsrika förebyggande åtgärder och vilka individer som har behov av dessa. Astma är den vanligaste kroniska sjukdomen hos barn och påverkar både det fysiologiska och det psykologiska välmåendet hos unga barn samt utgör en stor socioekonomisk kostnad. Fungerande preventiva åtgärder skulle kunna identifieras genom att kartlägga hur det immunologiska samspelet mellan moder och barn påverkas av mikrobiella faktorer samt hur den naturliga jämfört med den allergiska mognaden av immunsystemet påverkas av dessa mikrobiella faktorer. I dagsläget har man med hjälp av preventionsstudier som använder sig av "goda" mjölksyrabakterier, sk. lactobaciller, visat en förhindrande effekt på allergisk sjukdomsutveckling hos barn. Utöver detta har man även vid tillskott av omega-3 fettsyror sett en preventiv effekt på allergiskt eksem. Vi använder i vår pågående studie *Lactobacillus reuteri* och/eller Omega-3 som ges till mödrar från graviditetsvecka 20 och fram till slutet av graviditeten då barnet istället tar produkten till två års ålder. Med hjälp av noggranna kliniska och laborativa uppföljningar kartlägger vi den gynnsamma effekten av behandlingen för att förhindra att barnen utvecklar allergier senare i livet. Kunskapen som vi inhämtar kommer man i framtiden kunna använda för att identifiera

vilka individer som är i störst behov av preventiva åtgärder, vilka dessa åtgärder är och hur man på bästa sätt får ut maximal effekt av dessa för att förhindra sjukdomsutveckling.

Fredrik Iredahl, IKE

Födelseort: Linköping

Lions Club Vimmerby står för detta anslag

Insulinets metabola och vaskulära effekter i huden hos överviktiga och insulinresistenta patienter – studerat med minimalt invasiva tekniker

Insulin är ett hormon från bukspottkörteln som spelar en nyckelroll i transporten av socker från blodbanan in i cellerna. När det kroppen ej förmår att förse sig med tillräckligt med insulin uppstår diabetes. Kunskap om insulinets roll för att sänka sockervärdet har funnits under flera år, däremot saknas fördjupad kunskap om mekanismerna för hur insulin transporteras från insidan av blodbanan ut till de celler som ska ta upp sockret. Insulinets roll som ett hormon med förmåga att vidga blodkärlen för att öka sin leverans har också på senare år fått ett ökat intresse. Förståelse av dessa mekanismer samt utvecklandet av tekniker för att undersöka samspelet kan på sikt bidra till utvecklandet av ny behandling mot diabetes liksom förbättrat utnyttjande av nuvarande behandlingar.

Under pågående doktorandprojekt har fyra studier med fokus på dessa frågeställningar genomförts. Vi har påvisat att en molekyl som kallas kväveoxid spelar en central roll i insulinets förmåga att vidga blodkärlen i huden. Vi har också etablerat två metoder (jontofores av insulin och mikrodialys) för studier av insulinets effekter i huden. Nästa fas i projektet är att tillämpa dessa metoder på patienter med övervikt och påverkad insulinkänslighet.

Vi arbetar för att på sikt ge ökad förståelse av bakomliggande mekanismer till typ 2 diabetes samt identifiering av nyckelfaktorer för individualiserad diagnostisering och behandling.

Jenny Drott, IMH

Födelseort: Linköping

Neurotoxiska symtom och påverkan på dagligt liv vid adjuvant cytostatikabehandling hos patienter med kolorektalcancer

Patienter med kolorektal cancer som blivit kirurgiskt behandlade kan få en förlängd överlevnad genom att under sex månader behandlas med cytostatika, innehållande oxaliplatin. Neurotoxiska biverkningar förekommer ofta vid behandlingar med oxaliplatin och manifesteras som köldkänslighet, kramper, domningar och stickningar i händer, fötter och runt munnen. Oxaliplatin kan ge akuta och fördröjda nervskador. Akut neurotoxicitet upp kommer i anslutning till varje dos och försvinner efter några dagar. Biverkningar som kvarstår längre tid efter avslutad behandling kan vara kroniska nervskador, som för en del patienter påverkar det dagliga livet/aktiviteter. Kroniska nervskador kan uppkomma utan akuta biverkningar som inledande stadium. Studier visar att neurotoxiska biverkningar påverkas i hög grad av hur länge behandlingen pågått. Om patienten har dessa biverkningar bör oxaliplatin minskas i dos eller uteslutas för att inte riskera funktionsnedsättande och långvarig neurotoxicitet.

Studierna som pågår innefattar upprepade intervjuer och mätningar via mobiltelefon av neurotoxiska biverkningar och dess påverkan på dagligt liv under och efter avslutad oxaliplatin behandling.

En betydande andel patienter med kolorektal cancer med oxaliplatin besväras av neurotoxicitet som en biverkning. Det är därför av betydelse att tidigt upptäcka dessa biverkningar så att dosreducering eller avbrytande av behandling kan göras för att minska kroniska och långvariga biverkningar. Genom att öka kunskapen inom området och upptäcka neurotoxiska biverkningar i god tid, kan patienternas välbefinnande och livskvalitet ökas. Genom förbättrat omhändertagandet kan även vårdkvaliteten förbättras.

Patrik Olausson, IMH

Födelseort: Karlskrona

Lions Club Sölvesborg står för detta anslag

Genotypning av patienter innan eventuell behandling med Prialt® (Ziconotide) – En studie till fördel för patienters välbefinnande samt tidssparande och ekonomisk effektivitet för landstingen.

Identifiering av biomarkörer, t.ex. ett protein (omtalas som kroppens byggstenar), för smärta har framhållits som en nödvändig faktor för att underlätta diagnostik och utvecklingen av behandlingar, t.ex. smärtstillande läkemedel.

I nuvarande läge, efter lång klinisk procession, kan patienter med långvarig smärta behandlas med läkemedlet Prialt® (Ziconotide). Ziconotide tros agera som en blockerare vilket inhiberar utsöndringen av molekyler vilket alla har en negativ inverkan på smärtlindring. Ziconotide har upptäckts ifrån Conus magus (Ett vattendjur, snäcka), och dess syntetiska form är ifrån ω -conotoxin-peptid.

Eftersom Ziconotid inte har en klinisk effekt på alla patienter gällande smärtlindring utvecklades en teori (i vår forskningsgrupp) om genotypning av N-type voltage-gated kalcium kanal-blockerare därom vilket skulle genomföra en mer preklinisk och förutbestämd effektivitet av läkemedlet. Detta skulle på förhand medföra onödiga kostnader för landstinget i och med dess pre-kliniska-utlåtanden.

Vårt övergripande syfte i denna studie är att identifiera patienter som kan erhålla effektiv behandling av Prialt® (Ziconotide) genom genotypning genom ett enkelt blodprov.

Anslag till post-doc

200 000 kr under tre år, totalt 600 000 kr

Manuel Alvarez-Rodriguez, IKE

Födelseort: León, Spanien

Ofrivillig barnlöshet: Orsaker till manlig infertilitet

Ofrivillig barnlöshet är ett stort samhällsproblem som påverkar >15 % par i Sverige. Över 30 % av fallen är manlig-faktor relaterad: 90% på grund av låga spermieantal och dålig spermiekvalité, men 30% av fallen kvarstår ”av okänd anledning”. In vitro-baserade assisterad befruktning (ART) som in vitro fertilisering (IVF) eller tvångs befruktning via intracytoplasmatisk spermie injektion (ICSI) utvecklats för att avhjälpa (ej behandla) barnlösheten, och ART svarar idag för 3 % av de barn som föds i Sverige. Barnafödandet efter ART nått en platå 1996, och har legat på samma låga nivå därefter (25-28%). Sedvanliga (WHO: s stantard) spermaanalyser ger ofta inga skillnader mellan fertila och infertila grupper, såvida inte allvarliga fall av astenozoospermi eller oligospermi föreligger. Detta stärker behovet av metoder som kan ange varför en man är infertil/subfertil. Jag skall studera om sperma DNA stabilitet pga sitt fertilitets-indikator värde kan läsas med hjälp av membran proteiner ex.vis av CD44 receptors antal och funktionalitet. Jag skall även undersöka om icke-kodande RNA mönster kan diagnostisera graden av infertilitet, trots "acceptabla" spermie värden vid konventionella undersökningar, innan ART-intervention sätts in. Bland förväntade projektresultat är en förbättring av andrologisk diagnostisk, bättre förståelse av mekanismerna bakom kvinnlig immunologisk tolerans och en ökning av nomala graviditeter efter ART. Projektet genomförs vid avd för kliniska vetenskaper (IKE) i samarbete med Kvinnokliniken och RMC, Linköping.

Tobias Strid, IKE

Födelseort: Tranås

Lions Club Sölvesborg och Lions Club Eksjö står för detta anslag

Leukemi: Reglering av vita blodkroppars utmognad

Minsta gemensamma nämnare för alla cancerformer är okontrollerbar delning av dess celler, vilket ger en ohämmad tillväxt av tumören. Hos vissa blodcancer är dessutom störd reglering av cellernas utmognad och tillväxt en central komponent. Detta regleras i normala celler mycket strikt av transkriptionsfaktorer, vilket är proteiner som binder till DNA och bestämmer om en viss gen skall vara aktiv och bilda RNA som sen kan bli protein, eller om den skall vara avstängd. I de enklaste av världar reglerar en faktor en gen, men verkligheten är mycket mer komplex än så. Samma protein kan reglera uttrycket av tusentals olika gener där den stänger av vissa och aktiverar andra. Proteinerna reglerar inte heller gener själva utan i komplicerade nätverk där en grupp av proteiner binder till en gen och ger en viss effekt. Om en komponent som normalt ingår i en sådan grupp saknas eller på något vis är skadad kan, hela genen regleras fel, vilket slutligen kan leda till cancer. I det föreslagna projektet syftar vi till att kartlägga vilka proteiner som sammankopplas med transkriptionsfaktorena EBF1, PAX5 och Ikzf1, vilka vi vet är centrala för regleringen av vissa vita blodkroppars utmognad. När vi identifierat dessa "hjälp-faktorer" kan vi i tillgängliga databaser söka efter om mutationer i dessa faktorer är kopplat till cancer. När vilka hjälp-faktorer som är intressanta är känt kan man även i funktionella försök manipulera dessa för att se om dessa varianter ger cancercells utveckling när de stoppas in i friska celler. Sammantaget kommer föreslagna studier kunna ge upphov till kunskap av högsta betydelse för förståelse av hur blodcancer uppkommer och därmed nya vägar för att upptäcka och behandla dessa.

60 000 kr under tre år, totalt 180 000 kr

Emmanuel Bäckryd, IMH

Födelseort: Gray, Frankrike

Behandlingen av svåra smärttillstånd på en anesthesiologiskt inriktad smärtenhet – hormonella och interventionella aspekter i en real life kontext

Varje femte person lider av någon form av långvarigt smärttillstånd, och långvarig smärta är därmed ett stort medicinskt och samhällsligt problem. I en rapport från *Statens beredning för medicinsk utvärdering* år 2006, beräknade man att de direkta och indirekta samhällsekonomiska kostnaderna för långvariga smärta ligger över 80 miljarder kronor per år. Förutom självklara humanitära aspekter, finns alltså också stora samhällsliga vinster att "hämta hem" om långvarig smärta bättre kan behandlas. Dagens smärtlindringsmetoder fungerar i allmänhet relativt väl för att behandla akut och cancersmärta, men betydligt sämre för långvarig smärta. Även vid cancersmärta finns dock fall där man med "vanliga" metoder inte når hela vägen fram, och i dessa fall behöver man använda mer avancerade metoder.

Den här ansökan handlar om tre delprojekt, samtliga med anknytning till Smärtenheten på Universitetssjukhuset (US) i Linköping.

På Smärtenheten US används avancerade behandlingsmetoder för att hjälpa patienter med svår smärta. Två av dessa metoder är dels användningen av cannabislikande preparat, dels att vid svåra cancersmärter "förstöra" de skyldiga nerverna (s.k. neurolys). Det finns dock ett behov av att i den kliniska vardagen strukturera utvärdera hur pass bra dessa två metoder egentligen är, och ansökan avser att möjliggöra sådana studier.

Det tredje delprojektet handlar om hur morfinbehandling påverkar kroppens könshormoner. Man vet att en sådan negativ påverkan kan ske, men oftast har man bara mätt nivåerna vid endast en tidpunkt; delprojektet handlar om att följa hormonnivåerna *över tid* hos patienter som håller på att trappa ner morfin. Morfin är en hörnsten i smärtvården, och det är därför viktigt att vi lär oss mer om dess effekter på kroppen, i detta fall på könshormonerna.

Samtliga tre delprojekt är således verksamhetsnära, konkreta smärtvårdsprojekt med potential att ge värdefull information i praktisk sjukvård.

Raghavendra Vasuduva Murthy, IKE

Födelseort: Mysore, Indien

Tarmcancer: Nya sätt att komma fram till individanpassad behandling

Kolorektalcancer är den tredje vanligast förekommande cancerformen i världen och enbart i Sverige upptäcks ca 6000 nya fall årligen. Även om strål-, cytostatika-och antikroppsbehandling, tillsammans med kirurgi, har ökat överlevnaden, så svarar inte alla patienter helt på behandling och många drabbas av svåra biverkningar. En av anledningarna tros vara, att den molekylära verkningsmekanismen ser olika ut hos varje enskild individ.

Huvudsyftet enligt denna forskningsplan är att undersöka om en speciell biomarkör, Astrocyte-elevated gene-1 (AEG-1) och dess signalvägar kan ge information om hur en patient kan tänkas svara på behandlingen. AEG-1 har i flertalet studier visat sig vara viktig vid utveckling och spridning av olika typer av cancer. Med hjälp av patientmaterial (donerad tarmcancervävnad och normal tarmvävnad), djurmodeller (zebrafisk-embryo) och cancer-cellinjer (specifika colon-och rektalcancer cellinjer) kommer vi att kartlägga förändringar på DNA-, RNA-och proteinnivå. Dessa resultat kan sedan användas för att definiera behandling och prognos hos kolorektalcancerpatienter.

På sikt hoppas vi att dessa resultat skall leda till att man kan erbjuda varje enskild patient en individanpassad, riktad behandling med goda behandlingsresultat och minimala biverkningar.