



AKADEMISKA  
SJUKHUSET



# Årsbokslut av forskningsaktivitet 2023

REGION UPPSALA



## Inledning

Akademiska sjukhuset har en stark och lång tradition att utföra klinisk och translationell forskning i världsklass, i samarbete med Uppsala universitet. Under 2023 publicerades Vetenskapsrådets nationella ALF-utvärdering 2022, där Region Uppsala fick högsta betyg i 2 av 3 områden – vilket gav Uppsala, jämte en annan universitetsregion, en delad förstaplats. Region Uppsala var den enda regionen som fick högsta betyg i området forskningens kliniska betydelse/samhällsnytta. Vår region fick, liksom de flesta andra regioner, ett medelbetyg i området forskningens förutsättningar. Hälso- och sjukvården befinner sig nationellt i en resursmässigt pressad situation, vilket också gäller Akademiska sjukhuset. Klinisk forskning är avgörande för utvecklingen av svensk hälso- och sjukvård. Forskningen bidrar till att höja kvaliteten och effektiviteten i vården.

För att säkra den framtida goda hälso- och sjukvården är det därför nu extra viktigt att stärka forskningens förutsättningar. Under 2023 har Akademiska sjukhuset och Universitetssjukvårdsnämnden tagit ett flertal initiativ för detta. Det centrala FoUU-rådet har återskapats för att arbeta med strategiska FoUU-frågor. FoUU-avdelningen har initierat att ge ut regelbundna nyhetsbrev för att sprida information om tex aktuella utbildningar, möten och öppna utlysningar för forskningsmedel. Universitetssjukvårdsnämnden har utökat antalet strategiska forskartjänster, där medarbetare erhåller 3–4 månaders forskningstid årligen. Både sjukhuset och universitetssjukvårdsnämnden har tagit beslut för att stärka omvårdnadsforskning/utveckling. Detta bland annat genom att införa omvårdnadsledare på områdesnivå och 50 % doktorandtjänster för vårdprofessioner såsom strategiska tjänster.

**Anna-Karin Wikström**, FoU direktör, Akademiska sjukhuset

# Sammanfattning

Bokslutet för 2023 visar att Akademiska sjukhuset upprätthåller sin forskningsaktivitet. Vid Akademiska arbetar 108 professorer (varav 36 kvinnor) och 86 lektorer (varav 58 kvinnor). Under 2023 disputerade 68 medarbetare och totalt publicerades 1698 vetenskapligt granskade artiklar författade av medarbetare vid Akademiska sjukhuset.

ALF-tilldelningen för forskning var 216 mnkr 2023, där majoriteten av medel delades ut till FoUU-råden för projekt (122mnkr). Inför 2023 fanns också 65 mnkr sparade från pandemiåren (53 mnkr i FoUU-råden). Dessa medel behövde förbrukas under 2023. Under 2023 avsatte klinikerna på Akademiska sjukhuset 129 mnkr i FoU-medel (RUFU). Vanliga utgifter inom RUFU- budget är adjungerade forskartjänster och forskningssjukköterskor. Under 2023 hade 88 personer kliniska forskartjänster, för vilka centrala ALF-medel står för 3–4 månaders forskningstid per år. Under 2023 fick vi det glädjande beskedet att vår ALF-tilldelning ökar med 33 mnkr per år från och med 2024. Utlysningar för nya kliniska forskartjänster från och med 2024 ökades därför med 5 tjänster. Forskartjänster var under 2023 forskar-AT, forskar-ST, post-doc, Gullstrand och förlängd Gullstrand. Under 2023 skedde också utlysningar där enstaka forskarmånader kunde sökas för doktorander och postdocs. Det fanns även utlysningar för apparatur och infrastruktur.

Under 2023 har två centra invigts på Akademiska sjukhuset: ATMP-centrum och Amyloidos-centrum (ACAD). Båda har som syfte att stödja kliniskt arbete och forskning i sina områden. De är virtuella och är samarbeten med Uppsala universitet. ATMP är läkemedel för avancerad terapi, en läkemedelsgrupp baserad på celler, vävnader och gener. Akademiska sjukhuset har idag 13 pågående ATMP-studier och 9 avslutade, varav verksamhetsområdet blod- och tumörsjukdomar (BoT) är mest aktivt inom området. Dessutom befinner sig ytterligare fyra studier i planering för start i början av 2024. Amyloidos innebär att proteininlagring sker i ett eller flera organ.

Pågående forskning inom amyloidos omfattar metodutveckling, prekliniska och kliniska studier, där patologi med typning av amyloidprotein och molekylär avbildning med positronemissionstomografi (PET) är centrala forskningsområden.

Nationell högspecialiserad vård (NHV) är tillståndspliktig, nationellt nivåstrukturerad sjukvård som bedrivs inom högst fem av landets sju regioner med universitetssjukhus. Socialstyrelsen koordinerar och leder arbetet med att genomlysna, utlysa och tilldela nya NHV-områden, samt följer upp NHV-enheterna inom ramen för ett förvaltningsansvar. NHV karaktäriseras av högspecialiserad och utvecklingsintensiv sjukvård av hög komplexitet vid sällan förekommande sjukdomstillstånd.

NHV-tillstånden har en central betydelse för Region Uppsala för att även fortsättningsvis utvecklas som en attraktiv, utvecklingsstark region med ett ledande högspecialiserat universitetssjukhus, där framgångsrik forskning bedrivs i nära samarbete med Uppsala universitet, näringsliv och andra samarbetspartners.

## **Anna-Karin Wikström**

FoU direktör, Akademiska sjukhuset



# Innehållsförteckning

<b>Inledning</b> .....	3
<b>Sammanfattning</b> .....	4
<b>Omvårdnadsforskning i världsklass</b> .....	7
<b>Nya modeller förväntas förändra livet för personer med psykosjukdomar</b> .....	11
<b>Akademiska sjukhusets centrum för amyloiddiagnostik (ACAD)</b> .....	15
<b>Världsledande forskning inom typ 1-diabetes kan leda till bot</b> .....	17
<b>Statistik</b> .....	20
<b>UCR – Uppsala Clinical Research Center</b> .....	23
<b>Precisionsmedicin skräddarsyr framtidens epilepsiutredning och behandling</b> .....	26
<b>KFUE – Kliniska forsknings- och utvecklingsenheten</b> .....	29
<b>3D-printing – kreativa innovationer möter sjukvårdens och patienternas behov</b> .....	32
<b>Tumörvävnad från lungcancerpatienter – en källa till framtidens diagnostik och behandling</b> .....	35

**Namn:** Karin Enskär

**Profession:** Disputerad barnspecialistsjuksköterska och klinisk professor i pediatrik omvårdnad.

**Titel och placering:** Klinisk professor i pediatrik omvårdnad vid Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet. Ansvarig för en uppföljningsmottagning på Akademiska barnsjukhuset för barn och unga mellan 13 och 17 år och som drabbats av cancer tidigare i livet.

**Vilken är din drivkraft och vad motiverar dig i din forskning?** Att motivera kollegor till forskning och utveckling av vården. Och att se en implementering av forskningsresultat i den kliniska vården. Att vara med och stimulera nästa generations omvårdnadsforskare.

Foto: Staffan Claesson



**Namn:** Maria Grandahl

**Profession:** Disputerad barnspecialistsjuksköterska, folkhälsovetare.

**Titel och placering:** Universitetslektor och docent vid institutionen för kvinnors och barns hälsa Uppsala universitet. Kliniskt verksam som barnspecialistsjuksköterska på intensivvårdsavdelningen för nyfödda på Akademiska sjukhuset.

**Vilken är din drivkraft och vad motiverar dig i din forskning?** Att förbättra vården för de mest sköra och de mest utsatta barnen. Jag brinner även för att utbilda nästa generation barnspecialistsjuksköterskor.

Foto: Staffan Claesson



**Namn:** Ylva Thernström Blomqvist

**Profession:** Disputerad barnspecialistsjuksköterska.

**Titel och placering:** Docent och biträdande avdelningschef på intensivvårdsavdelningen för nyfödda på Akademiska sjukhuset. Adjungerad universitetslektor vid institutionen för kvinnors och barns hälsa vid Uppsala universitet.

**Vilken är din drivkraft och vad motiverar dig i din forskning?** Stor nyfikenhet. Jag vill bidra till att göra vård och omvårdnaden bättre för barn i behov av vård på sjukhus och deras föräldrar.

Foto: Staffan Claesson



# Omvårdnadsforskning i världsklass

Vilka behov har för tidigt födda barn och unga med cancer?

Karin Enskär, Maria Grandahl och Ylva Thernström Blomqvist är disputerade, forskande specialistsjuksköterskor på Akademiska barnsjukhuset. Alla tre har ena foten i kliniken och den andra i forskning. Drivkraften är att förbättra och utveckla vården och omhändertagandet av barn och unga och deras familjer.

Det är sen eftermiddag. Maria Grandahl har just kommit tillbaka från en vetenskaplig konferens i Nordnorge. Hon hinner precis ansluta till teamsmötet som ska handla om forskning och karriärmöjligheter på Akademiska barnsjukhuset.

– Uppsala är på frammarsch. Det har skett en stark kunskapsutveckling när det gäller att ta hand om och vårda de absolut mest sköra barnen, de som är för tidigt födda och sjuka nyfödda barn, samt barn och unga med cancer.

Maria har en tredelad tjänst där hon förutom sitt kliniska arbete även forskar och undervisar vid Uppsala universitet.

Även om hon huvudsakligen ägnar större delen av sin tid inom akademien, arbetar hon cirka 30 procent som barnspecialistsjuksköterska på intensivvårdsavdelningen för nyfödda på Akademiska barnsjukhuset.

– Det känns viktigt att hålla sig ajour med den snabba utvecklingen i vården, inte minst när jag handleder doktorander och undervisar blivande kollegor på grund- och avancerad nivå. Den tydliga kopplingen mellan kliniken och akademien är också viktig när det gäller att identifiera viktiga forskningsfrågor och omsätta kunskap i praktisk tillämpning.

## Varvar klinik med forskning

På barnsjukhuset har Maria och Ylva Thernström Blomqvist sina arbetsrum nära varandra. Till skillnad från Maria arbetar Ylva till största delen kliniskt på intensivvårdsavdelningen för nyfödda. Ylva är biträdande avdelningschef och bedriver vårdutveckling med avstamp i forskning.

– Jag är adjungerad universitetslektor vid Uppsala universitet och ägnar cirka 20 procent av min tid åt forskning och undervisning. För mig är det viktigt att ha en stark och tydlig klinisk förankring. I korthet handlar mitt arbete om att göra vården så bra som möjligt. Jag vill att den forskning jag bedriver ska bidra till att göra

skillnad för barn och familjer på neonatalavdelningar. Och att min och vår forskning ska vara en av flera pusselbitar som bidrar till att få barn och föräldrar att må bra, både på kort och lång sikt.

På en annan del av barnsjukhuset arbetar Karin Enskär vid barnonkologiskt centrum. Hon är en av de första professorerna i pediatrik omvårdnad och har precis som Maria en tredelad tjänst, vilket innebär att hon varvar kliniskt arbete med forskning och undervisning.

– Ungefär en tredjedel av min tid arbetar jag på barnsjukhuset på en uppföljningsmottagning av ungdomar mellan 13 och 17 år som drabbats av cancer i yngre år. För 30 år sedan när jag började min karriär som barnsjuksköterska var – inställningen en helt annan än idag. Då var det färre barn som överlevde cancer och det primära var att försöka bota, utan en tanke på följderna. Men i takt med att allt fler överlever har det skett ett skifte från att bara bota till att faktiskt bota till ett bra liv med så syftet att försöka behålla så många av de fysiska och mentala funktionerna som möjligt.

## Utvecklar vården för sköra barn

Mycket av den forskning som Maria, Ylva och Karin bedriver har sina rötter i den kliniska vardagen. Även om de arbetar inom olika verksamhetsområden delar de samma drivkraft: att tidigt försöka fånga och förstå viktiga frågor och behov för att i slutändan förändra rutiner och förutsättningar som kan leda till direkta förbättringar i den kliniska vardagen.

Maria och Ylva har till exempel en gemensam doktorand i en studie om vården under covid-19-pandemin. På grund av infektionsrisken separerades föräldrar från sina för tidigt födda barn.

– Det var hjärtskärande för oss alla. Många frågor som väcktes då beforskas nu. Vi tog med oss en hel del erfarenheter från den perioden för att förbättra, utveckla och skapa en bättre beredskap om vi får en liknande situation i framtiden, säger Maria.

Marias forskning är tvärprofessionell. Hon samarbetar med barnläkare, neonatologer, psykiater, psykologer, obstetriker, gynekologer, barnmorskor och barnsjuksköterskor. Hennes övergripande forskningsområde är neonatalvård i relation till föräldrars mående.

Ett av flera forskningsprojekt som Maria är engagerad i är Mom2B-projektet som omfattar drygt 7 000 kvinnor i Sverige.

– Det är en unik forskningsstudie om förlossningsdepression och för tidig födsel. Studien vill undersöka möjligheten att använda data som är insamlad via en app i telefonen. Syftet är att tidigt upptäcka kvinnor med hög risk att drabbas av komplikationer under graviditeten och förlossningen. Mitt bidrag är att inkludera frågor med fokus på neonatalvård och separation från det nyfödda barnet.

Maria driver även projektet HPV-SWEEP (HPV-Sweden Elimination by Prevention project). Det övergripande syftet är att öka andelen barn som vaccineras mot HPV inom det allmänna barnvaccinationsprogrammet.

– Jag är även utbildad folkhälsovetare och intresserad av frågan om hur vi uppnår jämlik hälsa. En viktig aspekt är socioekonomiska faktorer, exempelvis föräldrars utbildningsnivå. Det spelar en viktig roll för exempelvis att kunna ta till sig information och värdera desinformation. Under flera år har jag också kämpat för könsneutrala HPV-vaccinationer och sedan hösten 2020 inkluderas nu även pojkar i programmet, säger Maria.

Även Ylvas övergripande forskningsområde är inriktad mot neonatalvård, framför allt på föräldrars upplevelser när deras för tidigt födda barn har behov av vård på neonatalavdelning. Det handlar om många olika aspekter som föräldranärvaro, delaktighet, anknytning, amning och vård hud-mot-hud.

**”Vi diskuterar ständigt frågor som rör förutsättningar för våra doktorander, hur vi kan bidra med forskning för att stimulera utvecklingen av vården och hur vi ska hantera sjuksköterskebristen samtidigt som vi behöver fler forskande sjuksköterskor. Det är ett dilemma.”**

– Vi följer dem under hela vårdtiden och efter hemgång. Forskningen har även utvidgats så att den numera även handlar om sjuka barn i behov av vård på barnintensivvårdsavdelningar.

Flera forskningsstudier har haft en direkt påverkan på vården. Det handlar bland annat om kylbehandling i samband med syrebrist före, under och direkt efter födelsen och föräldrars upplevelser.

– Utifrån den kunskap vi fått har vi förändrat våra rutiner, hur vårdplatserna ser ut och möjligheterna för föräldrar att vara nära sina barn, säger Ylva, som har ett nära forskningssamarbete med sjuksköterskor och läkare på Akademiska sjukhuset, men också med Uppsala universitet och andra lärosäten, såväl i Sverige som internationellt.

## **Samarbeten med forskare världen över**

Även om Maria, Ylva och Karin arbetar kliniskt inom olika verksamhetsområden, har de en nära kontakt, inte minst i forskningsfrågor.

– Vi diskuterar ständigt frågor som rör förutsättningar för våra doktorander, hur vi kan bidra med forskning för att stimulera utvecklingen av vården och hur vi ska hantera sjuksköterskebristen samtidigt som vi behöver fler forskande sjuksköterskor. Det är ett dilemma.

När Karin Enskär doktorerade 1997 vid Linköpings universitet var hon den yngsta sjuksköterskan i Sverige. Sedan 2021 har hon en professur i pediatrik omvårdnad vid Uppsala universitet. Hennes forskning rör barns och ungas hälsa, omvårdnad av sjuka barn och deras familjer med fokus på bemötande, livskvalitet, delaktighet, smärta och smärtlindring. Hon samarbetar med forskare i Sverige och världen över.

– Min nuvarande forskning rör främst olika aspekter av hälsa och omvårdnad av barn med cancer och deras familjer. Det handlar bland annat om att utveckla kunskap och individanpassade strategier för att minska oro, rädsla och smärta hos barnet i samband med provtagning och vaccinationer. Det kräver en god vårdrelation och att främja barn och föräldrars delaktighet i vård och beslut.

Omvårdnadsforskning får inte alltid samma uppmärksamhet som medicinsk forskning, menar Karin.

– Men sjuksköterskan har en avgörande roll i att förstå barnets behov och ligga steget före för att förebygga och undvika de problem och bekymmer som skulle kunna uppstå. Ett konkret exempel, vissa cytostatika





ger extremt mycket illamående som påverkar sömnen, aptiten och begränsar möjligheten att vara fysiskt aktiv. Det påverkar barnets livskvalitet och vi arbetar för att minimera de här riskerna. En klok person har sagt att god omvårdnad bara syns i sin frånvaro.

Karin Enskär, som arbetat på flera andra sjukhus och lärosäten, menar att Akademiska barnsjukhuset har en tät samverkan mellan forskning, utbildning och den kliniska vården.

– Det finns få bra modeller i Sverige som gör det möjligt för sjuksköterskor att kombinera kliniskt arbete med forskning. Vi har en unik modell på barnsjukhuset. Den forskning som görs ger i regel en snabb återkoppling i vården. Ledarskapet är betydelsefullt. Vi har alla haft chefer som uppmuntrat, trott på oss och givit oss tjänstledigt för forskning, det har varit avgörande för att kunna fortsätta.

Även Ylva, som arbetat på Akademiska sjukhuset i många år, menar att den nära kopplingen mellan forskning och omvårdnad är ett viktigt skäl till att hon stannat kvar på sjukhuset.

– Det är både spännande och roligt att få arbeta i vårdens kärna och med alla fantastiska kollegor som dygnet runt bedriver vård och omvårdnad i världsklass.

## Behov av fler statistiker

Maria och Ylva är representerade i barnsjukhusets FoUU-råd som arbetar med forskning, utbildning och utvecklingsfrågor. Alla tre lyfter passionen för forskning som en viktig drivkraft för att kunna utveckla vården, men också att känna meningsfullhet och ha kul längs vägen.

För att ytterligare stärka omvårdnadsforskningen vid Akademiska sjukhuset skulle de gärna vilja se

förändrade villkor. Många sjuksköterskor tvingas i dag lämna vården om de vill forska. Men det handlar även om resurser. Datainsamlingar, statistiska analyser och forskningsansökningar kräver mycket tid, energi och resurser. Men det är idag svårt att exempelvis finansiera forsknings-sjuksköterskor med externa forskningsmedel, menar Karin.

– Ibland kan vi avundsjukt snegla på hur mycket kringresurser den medicinska forskningen har jämfört med omvårdnadsforskningen. Vid den medicinska fakulteten är majoriteten av doktoranderna läkare och ytterst få är sjuksköterskor. Det är förhållandevis få sjuksköterskor totalt sett som forskar på Akademiska. För att locka fler sjuksköterskor krävs tillräckliga resurser och möjligheter, säger Karin.

Förutom forskningssjuksköterskor finns även en önskan om tillgång till fler statistiker.

– De har unika kunskaper som forskare, docenter och professorer inte har i samma utsträckning. Det tar fem år att bli biostatistiker och de är ovärderliga att ha med i olika forskningsprojekt, säger Maria

Alla tre sitter även med i en arbetsgrupp som förbereder och planerar 2025 års nationella barnkonferens, "Barnveckan". Den arrangeras i Uppsala i samarbete mellan Svenska Barnläkarföreningen och Riksföreningen för Barnsjuksköterskor.

– Vi ska verkligen se till att lyfta den fantastiska forskning som bedrivs i Uppsala. Förhoppningsvis kan vi även locka nästa generation av specialistsjuksköterskor till forskning och de fina möjligheter som finns att påverka och utveckla vården, säger Ylva.

Text: Eva Nordin

**Namn:** Simon Cervenka

**Profession:** Läkare.

**Titel och placering:** Professor, överläkare i Psykiatri.

**Vilken är din drivkraft och vad motiverar dig i din forskning?** Att tillsammans med engagerade kollegor lösa svåra forskningsproblem för att hjälpa en grupp människor i samhället med stort lidande och ofta social utsatthet.

Foto: Staffan Claesson



## Nya modeller förväntas förändra livet för personer med psykosjukdomar

Hallucinationer, vanföreställningar och förvrängd verklighetsuppfattning är vanliga symtom hos personer med psykos. Simon Cervenka är professor i psykiatri. Han kombinerar forskning med kliniskt arbete på en mottagning för unga som nydebuterat i psykosjukdom. Målet för hans forskargrupp är att tidigare kunna fånga symtom och utveckla skräddarsydda behandlingar som förbättrar prognosen och sjukdomsförloppet.

Psykotiska störningar och psykosjukdomar drabbar i regel individer i unga år. Bland 100 000 individer insjuknar varje år i genomsnitt 23 personer i Sverige.

Psykosjukdomar är ett samlingsnamn för sjukdomar där verklighetsuppfattningen förvrängs och som i regel innebär ett stort och omfattande lidande.

– Det är ofta svåra tillstånd som kan ha stor påverkan på en individs bild av vad som är möjligt att kunna uppnå och klara i framtiden. Vi vet att risken för suicid är klart förhöjd i den här gruppen, säger Simon Cervenka, professor i psykiatri vid Uppsala universitet och överläkare vid psykiatrimottagningen på Akademiska sjukhuset.

Psykotiska symtom kan till exempel handla om att man uppfattar ljud eller andra sensoriska stimuli som inte existerar, eller att man upplever sig vara förföljd eller har en överdriven misstänksamhet.

– Man får ofta även en rubbning av kognitiva funktioner i hjärnan med minnesproblem och svårigheter att hålla en röd tråd.

### Mer kunskap om mekanismer

Med de behandlingar som finns i dag blir bara en minoritet helt återhämtade. Behovet av nya behandlingsmetoder som inte bara dämpar symtom, utan också påverkar sjukdomsförloppet är därför högst angeläget, menar Simon Cervenka.

– Vi behöver även utveckla mer skräddarsydda behandlingar för rätt patient vid rätt tidpunkt. För att kunna göra det krävs en förbättrad förståelse för de underliggande sjukdomsmekanismerna.

Han kombinerar kliniskt arbete med forskning och undervisning och leder en forskargrupp som vill försöka förstå de biologiska processerna bakom



symtomen på psykiatriska störningar. Forskningen har särskilt fokus på psykoser och schizofreni, den vanligaste av psykosjukdomarna.

– Psykotiska symtom börjar ofta märkas redan i tonåren och kan utlösas bland annat av kraftig stress hos sårbara individer. För vissa är symtomen övergående. För andra kan de vara inledningen på en psykosjukdom som varar länge, kanske under ett helt liv.

I dag är kunskapen om hur sjukdomsförloppen utvecklas för olika individer högst begränsad.

– Ett viktigt forskningsområde är därför att hitta sätt att identifiera dem med störst risk att utveckla långvarig sjukdom och att hitta nya diagnostiska verktyg och behandlingssätt som kan förändra de processer som ligger till grund för sjukdomsutvecklingen.

Psykosjukdomar är heterogena. Diagnoserna är inte det primära fokuset, utan snarare symtomen.

– Vi tror att inom diagnoserna ryms olika sjukdomsmekanismer. Framtidens behandlingar kommer sannolikt inte att vara densamma för alla, utan behöver skräddarsys för varje individ.

## Molekylära ledtrådar

En dag i veckan arbetar Simon kliniskt på en psykiatrisk mottagning i centrala Uppsala som specialiserat sig på unga människor med nydebuterad psykosjukdom, eller som befinner sig i ett förstadium.

Här rekryteras även personer till kliniska studier.

Varför unga insjuknar i psykotiska tillstånd beror till viss del på genetik, men också på miljömässiga faktorer, menar Simon Cervenka.

– Vi har fått molekylära ledtrådar från genetiken. Vissa individer tycks ha en genetisk sårbarhet som i kombination med olika riskfaktorer kan bidra till att utlösa sjukdomen. Det kan till exempel handla om händelser tidigt i livet, exempelvis under förlossningen, men även infektioner och immunologiska faktorer. En annan viktig riskfaktor är missbruk av cannabis. Vi vet också att socioekonomiska faktorer kan bidra; lever du under tuffa förhållanden under en längre tid kan du hamna i utsatthet och svårigheter som till slut blir en för stor belastning som puttar systemet över ända.

Med hjälp av avancerad hjärnabbildning med positronemissionstomografi (PET) i kombination med olika magnetkameraundersökningar studerar

forskargruppen hjärnförändringar och hur dessa påverkar hjärnans funktion. Därutöver görs mätningar av proteiner och andra ämnen i blod och ryggmärgsvätska.

– Vår förhoppning är att vi ska kunna hitta och utveckla specifika biomarkörer för tidig diagnostik. Redan idag kan vi identifiera en liten grupp personer med en specifik autoimmunitet där antikroppar utvecklas mot proteiner i hjärnan och som vi vet kan ge upphov till psykos. Här behöver man behandla med läkemedel som påverkar immunsystemet.

Även psykologiska interventioner är viktiga. I ett kommande projekt i forskargruppen ska psykoterapi användas för behandling av så kallade negativa symtom och stigma.

– Det innebär att man kan bli emotionellt tillbakadragen och ha låg självkänsla och motivation. Vi ska nu i större skala testa om psykoterapi kan vara till hjälp. Det finns vissa lovande resultatet som visar att det skulle kunna fungera.

Forskargruppen har även ett nära samarbete med internationella forskargrupper, dels i USA, dels i Europa.

– I USA samarbetar vi med en stor multicenterstudie. I Uppsala kan vi göra vissa saker där man i USA saknar vissa förutsättningar, exempelvis att kombinera provtagning från ryggmärgsvätska med särskild PET-teknik. Det innebär att vårt forskningsprojekt kan vara ett viktigt komplement till den omfattande studie som görs i USA.

## Stark forskarmiljö i Uppsala

Simon Cervenka arbetade tidigare på Karolinska institutet och flyttade för snart tre år sedan till Uppsala och en professur vid universitetet.

Det finns en väl utbyggd infrastruktur i Uppsala där grund- och klinisk forskning är integrerad med kliniken.

**”Psykiatri i Uppsala är samlad och inte lika utspridd som på många andra ställen. Organisatoriskt är det ingen skillnad på psykiatri och exempelvis kardiologi, vi tillhör sedan ett par år tillbaka samma struktur och institution.”**

– Psykiatrin i Uppsala är samlad och inte lika utspridd som på många andra ställen. Organisatoriskt är det ingen skillnad på psykiatri och exempelvis kardiologi, vi tillhör sedan ett par år tillbaka samma struktur och institution. Det finns ett stort värde i det.

Det är enkelt och effektivt att samarbeta med Akademiska sjukhuset och integrera forskning med kliniken, menar Simon.

– Vi har dessutom på nära avstånd Uppsala Biobank, en viktig forskningsresurs. Det som nu oroar mig är den ekonomiskt tuffa situationen och de neddragningar som planeras. I tuffa prioriteringar är det viktigt att inte försvaga den viktiga infrastrukturen för forskning.

### **Mer precis diagnostik och behandling**

Det är också viktigt, menar Simon, att den fria, obundna forskningen värnas och att det finns en öppenhet för att kunna testa och omformulera hypoteser, särskilt när det handlar om forskning om hjärnan och människans själsliv.

– Nyfikenhet är en viktig drivkraft, att inte låsa fast sig vid enkla modeller utan vara öppen för att saker och ting inte är vad man tror. Som forskare bör man vara ödmjuk inför att det är väldigt mycket som vi fortfarande inte vet.

Mycket har hänt inom det psykiatriska forskningsområdet under de senaste åren och antalet vetenskapliga publikationer har dramatiskt ökat. I dag är psykiatrin en naturlig del av den starka forskningsmiljö som finns i Uppsala, menar Simon.

Förhoppningen är nu att den forskning han leder ska mynna ut i ett verkligt genombrott för personer med psykotiska symptom och sjukdomar. Det skulle ha stor betydelse för diagnostik, prognos och effektivare behandlingar.

– Det skulle även påverka den stigmatisering som omgärdar dessa individer. Det vore fantastiskt att i ett tidigt skede kunna erbjuda en mer precis diagnostik och kombinera både biologiska och psykologiskt inriktade behandlingar som på ett genomgripande sätt förändrar sjukdomsprocessen, säger Simon Cervenka.

Text: Eva Nordin



# Akademiska sjukhusets centrum för amyloiddiagnostik (ACAD)

Akademiska sjukhusets centrum för amyloidosdiagnostik (ACAD) är ett virtuellt centrum bestående av omkring 30 forskare med olika bakgrund med ett gemensamt intresse för amyloidosdiagnostik och preklinisk och klinisk forskning relaterat till systemisk amyloidos. Alla forskare och kliniskt verksamma med intresse för systemisk amyloidos är välkomna som medlemmar i ACAD, det gäller även forskare utan anställning på Akademiska sjukhuset.

ACAD ska fungera som ett forsknings-, kompetens- och utbildningscentrum och dess syfte är att bibehålla och vidareutveckla en hög nationell såväl som internationell kunskapsnivå om systemisk amyloidos. ACAD fungerar också som ett kunskapskompetenscentrum och kommer att arbeta i nära samarbete med de kliniker som ingår i Akademiska sjukhusets nationella högspecialiserad vård (NHV) för systemisk amyloidos, vars verksamhet startar 2024-07-01. Arbetet med att utveckla amyloidosdiagnostik med en bred multidisciplinär inriktning ska även bidra till att förbättra omhändertagandet och behandlingen av patienter med systemisk amyloidos. Den forskning som bedrivs ska vara bred och täcka både metodutveckling, prekliniska och kliniska studier där patologi med typning av amyloidprotein, behandlingsstudier och molekylär avbildning med positronemissionstomografi (PET) är centrala forskningsområden med hjärtamyloidos som en av de prioriterade kliniska frågeställningarna. ACAD kan förhoppningsvis också bidra till att skapa en ökad medvetenhet om dessa sjukdomar på nationell basis.

Organisationen har sin formella placering inom verksamhetsområdet hjärt-, lungsjukdomar och klinisk fysiologi men medlemmarna täcker även patologi, neurologi, nefrologi, hematologi och molekylär avbildning med PET, SPECT och MRT. De tre verksamhetsområdena, hjärt-lungsjukdomar och klinisk fysiologi, bild och funktionsmedicinskt centrum och akademiska laboratoriet förväntas ha mycket aktiva roller i ACAD.

## Om systemisk amyloidos

Systemisk amyloidos är en grupp proteinsjukdomar som faller inom "rare disease" konceptet, men på senare tid har det framgått att tillstånden är mer utbredda än vi tidigare har trott. I snabb takt har det

blivit klarlagt att inlagringar av ett ganska stort antal proteiner i olika organ är inblandade och att dessa skiljer sig mellan de olika sjukdomstillstånden. Det komplicerar diagnostiken och svårigheten att särskilja systemisk amyloidos från andra sjukdomar har lett till att Socialstyrelsen inrättat nationell högspecialiserad vård vid tre sjukhus i Sverige för sjukdomarna. Inlagringar av protein i hjärtat är ofta ett dominerande problem och det har saknats annan behandling än hjärttransplantation men sedan några år tillbaka har farmakologisk behandling utvecklats vilka genomgående är dyra och medför betydande kostnader för sjukvården. Symptom vid hjärtamyloidos kan ofta misstolkas som annan hjärtsjukdom vilket har medfört att behandling ofta sätts in i ett sent skede. Den forskning som bedrivs av medlemmar i ACAD syftar till att skapa diagnostik för tidig upptäckt och metoder för uppföljning av nya läkemedelsbehandlingar samt att välja vilka patienter som är lämpliga för behandling. En annan uppgift för ACAD är att sprida kunskapen på nationell nivå om denna sjukdom för att få en tidigare diagnos och start av behandling.

## Pågående forskningsstudier

Amyloidforskning bedrivs av ACADs medlemmar inom ett brett fält av vetenskapliga frågeställningar från metodutveckling till prekliniska och kliniska studier och retrospektiva registerstudier, varav flera ingår som delprojekt i pågående doktorandutbildningar. Vid hematologiska avdelningen studeras populationsbaserad incidens, patientkaraktäristika och överlevnad av AL-amyloidospatienter i Sverige retrospektivt i ett samarbete mellan patologi enheter i Uppsala och Stockholm där alla patienter från dessa län som diagnostiserats med AL-amyloidos under tidsperioden 2000 till 2020 identifieras. Vid samma avdelning studeras i samarbete med PET-Centrum överlevnad vid hjärtamyloidos beroende av hjärtats syrgasförbrukning och verkningsgrad vilket mäts med ekokardiografi och två olika PET-spår molekyler och utvärderas som prognostiska parametrar.

Vid avdelningen för klinisk fysiologi bedrivs en retrospektiv studie som sammanställer data från ekokardiografisk diagnostik av hjärtamyloidos.

Amyloidosgruppen inom avdelningen för klinisk patologi bedriver sedan många år metodutveckling för att både diagnostisera amyloidos och bestämma dess kemiska natur från vävnadsprover med specifika antikroppar. Nu håller masspektrometrisk metodik håller också på att införas. Mycket av gruppens forskning rör en åldersbetingad amyloidosform som visats sig vara betydligt vanligare än förväntat. Vidare pågår arbete med att studera uppkomst och betydelsen av amyloidinlagringar i främst det kardiovaskulära systemet. I detta ingår metodutveckling av analysmetoder för bestämning av amyloidkompositionen i stenoserade och i opererade aortaklaffar, vilket ingår som del i ett doktorandarbete.

Vid PET-Centrum pågår en multi-tracer PET-DT studie i samarbete med kardiologen där vi studerar förekomst av hjärtamyloidos i patienter med ökad hjärtmassa utan känd orsak. Syftet är att förbättra diagnostiska kriterier för vanliga bilundersökningar som ekokardiografi, magnetresonanstomografi och PET.

## Framtidsperspektiv

Systemisk amyloidos betraktades länge som ovanliga tillstånd som få grupper ägnade något större intresse. Situationen har ändrats radikalt och området är numera forskningsmässigt hett. De systemiska amyloidoserna har visat sig vara mycket mer komplexa än vad man trodde men i och med att specifika former avgränsats har effektiva behandlingsmetoder utvecklats. Sålunda har prognosen vid en hematologisk form (AL amyloidos) kraftigt förbättrats och nya metoder börjat användas vid transtyretinamyloidos. Väldigt mycket är fortfarande oklart och förhoppningarna är stora att ACAD ska bli en organisation där forskare från olika områden möts. Sådana möten ska leda till nya infallsvinklar i forskning och utveckling som sedan ska komma det kliniska arbetet inom NHV för systemisk amyloidos till godo.

**Gunnar Antoni**, Adj. Prof. PET Centrum, Bild- och funktionsmedicinskt centrum, Akademiska sjukhuset

**Per Westermark**, Prof. em. klinisk patologi, Akademiska sjukhuset



**Namn:** Per-Ola Carlsson

**Profession:** Överläkare i endokrinologi och diabetologi.

**Titel och placering:** Professor, överläkare vid endokrin- och diabetessektionen.

**Vilken är din drivkraft och vad motiverar dig i din forskning?** Att finna vägar till förbättrad behandling och förhoppningsvis bot av typ 1-diabetes.



Foto: Staffan Claesson

## Världsledande forskning inom typ 1-diabetes kan leda till bot

Vid typ 1-diabetes har vanligen 60 till 80 procent av kroppens insulinproducerande celler förstörts redan innan diagnos. Den som lever med sjukdomen blir beroende av livslång insulinbehandling.

Professor Per-Ola Carlsson leder en forskargrupp som vill stoppa förlusten av egen insulinproduktion och i bästa fall ersätta de insulinproducerande cellerna med nya.

Visionen är att hitta ett botemedel mot typ 1-diabetes.

Diabetes är egentligen inte en enda sjukdom utan ett samlingsnamn för flera sjukdomar. Gemensamt är ett för högt blodsocker.

Det finns två huvudtyper: typ 2 och typ 1.

Majoriteten, cirka 85 procent, har typ 2-diabetes. Då kan bukspottkörteln fortfarande producera insulin, men mängden räcker inte till för kroppens behov. Känsligheten för insulin i muskel- och fettceller är nedsatt och effekten av det insulin som produceras är inte tillräcklig.

Vid typ 1-diabetes förstörs de insulinproducerande cellerna i bukspottkörteln så att insulinproduktionen till slut upphör. De som insjuknat blir kroniskt beroende av att tillföra insulin kontinuerligt eller flera gånger dagligen för att överleva.

– Studier har visat att livslängden vid typ 1-diabetes tidigare har varit förkortad med 10 till 18 år, särskilt för

dem som debuterade tidigt i livet. Förutom risk för komplikationer och förkortad livslängd, är man tvungen att varje timme livet ut hålla koll på sitt blodsocker. Jag har under lång tid arbetat med typ 1-diabetes och ser konsekvenserna av sjukdomen, för mig är det en viktig drivkraft att försöka bidra till utvecklingen av nya terapier, säger professor Per-Ola Carlsson.

### Lyckats hejda sjukdomen

Mycket har förstås hänt på forskningsområdet under senare år. Över hela världen arbetar forskare med olika spår för att försöka mildra och i förlängningen bota sjukdomen.

Per-Ola Carlsson är professor i medicinsk cellbiologi vid Uppsala universitet och har dubbla roller som experimentell och klinisk forskare.

”Studier har visat att livslängden vid typ 1-diabetes tidigare har varit förkortad med 10 till 18 år, särskilt för dem som debuterade tidigt i livet.”

Professuren är unik i sitt slag eftersom den innebär en delad tjänst mellan en preklinisk institution och en klinisk institution.

– Så jag leder ett prekliniskt labb och ett kliniskt labb. I huvudsak utgår vi från cellterapi och överför experimentella spännande koncept till kliniska studier i tidig fas, vilket i förlängningen kan ge nya terapier och behandlingsstrategier.

Han leder en forskargrupp som arbetar i två huvudspår. Det ena strategin handlar om att försöka stoppa förlusten av insulinproducerande celler vid typ 1-diabetes. Vid diagnos har oftast 60 till 80 procent av den egna insulinproduktionen försvunnit.

– Om man kan hejda den fortsatta förlusten så att immunangreppet mot de insulinproducerande cellerna upphör, kan man få en betydligt mer lättbehandlad diabetes med lägre insulindoser, mindre svängande blodsocker och i förlängningen mindre risk för komplikationer.

**”Om man kan hejda den fortsatta förlusten så att immunangreppet mot de insulinproducerande cellerna upphör, kan man få en betydligt mer lättbehandlad diabetes med lägre insulindoser, mindre svängande blodsocker och i förlängningen mindre risk för komplikationer.”**

Vid Akademiska sjukhuset pågår nu flera studier med en celltyp som heter mesenkymala stamceller, eller stromaceller som de också kallas. Det är en celltyp som finns i nästan alla kroppens organ och är immunmodulerande, vilket innebär att de kan dämpa ett överaktivt immunsystem.

De kliniska studier som görs i Uppsala är världsunika.

– Vi samarbetar med ett företag som tar fram den här typen av celler från navelsträng, cellerna får mångdubblas i odlingskål och framställs som läkemedel. Vi började behandling på nydiagnostiserade vuxna med typ 1-diabetes och fann att de högre doserna både var säkra och att patienterna lyckades bibehålla den egna insulinproduktionen under drygt ett år.

Vid en långtidsuppföljning efter fyra år kvarstod effekten. Forskargruppen har även gjort upprepad behandling efter ett år på vissa individer för att förstärka behandlingseffekten.

– Vi har nu startat en studie på barn och ungdomar med samma behandlingskoncept och även där fått säkra och goda resultat. Vi har också gått vidare med en randomiserad placebokontrollerad studie med barn och unga mellan 12 och 21 år. Förhoppningen är att vi ska uppnå samma behandlingseffekt som hos äldre individer. Vi vet dock att sjukdomen tenderar att vara mer aggressiv hos unga. I bästa fall kan vi föra den här typen av terapi vidare till ett registrerat läkemedel som kan mildra och i den bästa av världar till och med bota sjukdomen, säger Per-Ola Carlsson.

## Regenerativ medicin

Det andra huvudspåret bygger på experimentella studier och går ut på att försöka ersätta förlorade celler vid typ 1-diabetes med nya genom transplantation av insulinproducerande cellöar.

Att transplantera insulinproducerande cellöar från organdonatorer är idag klinisk rutin, men kräver att mottagaren får livslång behandling med immundämpande läkemedel. Utmaningen är att hitta en väg att kunna transplantera insulinproducerande celler utan att samtidigt behöva ge dessa läkemedel. Det skulle i förlängningen innebära att alla individer med typ 1-diabetes skulle vara lämpade för sådan botande behandling.

– Tillsammans med ett amerikanskt företag har vi nu ett färdigt koncept som vi vill överföra till en första klinisk prövning i människa. Genom att släcka respektive överuttrycka gener som kodar för proteiner på de insulinproducerande cellernas yta, har man i experimentella studier kunnat transplantera insulinproducerande celler från såväl organdonatorer som stamceller, utan att de upptäcks av immunförsvaret hos mottagaren.

Den här typen av translation eller överföring till de första studierna i människa är komplicerad och omgärdad av omfattande regler och ansökningar innan protokollen slutligen blir godkända.

– Det krävs oerhört mycket förarbete innan man kan gå vidare till en studie i tidig fas med ett nytt läkemedel, särskilt då det är en genmodifierad cellprodukt. Så en stor del av arbetet har skett innan själva studien kan starta.



Per-Ola Carlsson menar arbetet underlättas av en välfungerande och stödjande forskningsinfrastruktur i Uppsala.

– Vi har fantastiska resurser och en bra infrastruktur med dedikerade forskningssjuksköterskor på kliniken. Sedan har vi förstås ett väldigt gott stöd av Uppsala Clinical Research Center, UCR.

Det är ett icke-vinstdrivande forskningscentrum och en bred resurs för den kliniska forskningen, både regionalt, nationellt och internationellt.

Drygt en tredjedel av sin tid arbetar Per-Ola Carlsson som överläkare på Akademiska sjukhuset.

– Det är en förutsättning för att man ska kunna göra relevant, translationell forskning och för att hela tiden vara uppdaterad på ny medicinteknik och nya terapier.

### **Lovande forskning och framtid**

Några av de viktigaste framgångsfaktorerna, menar han, är en tydlighet i målen och att skapa relevant kompetens i alla delar av den translationella forskningen; dels att förstå experimentell forskning, dels att kunna överföra kunskapen till kliniska studier och i slutänden till patienterna. Men det gäller också att vara insatt i de regulatoriska frågorna för att lyckas med ansökningar.

Om han får drömma om ett verkligt vetenskapligt genombrott är det förstås en bot för sjukdomen typ 1-diabetes genom transplantation. Kan man hitta en strategi att kunna transplantera celler mellan individer utan att behöva använda immundämpande läkemedel öppnas dessutom terapimöjligheter för en rad andra sjukdomar.

Inom ramen för den kliniska studien vid Akademiska sjukhuset, där nu patienter med typ 1-diabetes för första gången ska erbjudas transplantation med genmodifierade, hypoimmuna insulinproducerande celler, används Langerhanska öar som isoleras vid Rudbecklaboratoriet.

– Lyckas vi transplantera och få cellerna att överleva utan immundämpande läkemedel kommer vi att planera för en uppföljning där i stället stamcellsframtagna insulinproducerande celler används. Det ger möjlighet till massframställning av genmodifierade insulinproducerande celler, vilket skulle göra att i förlängningen inte bara ett fåtal individer med sjukdomen kan erbjudas behandling, utan att det kan bli en botande behandling för typ 1-diabetes. Forskningen är väldigt lovande och jag ser en spännande framtid, säger Per-Ola Carlsson.

Text: Eva Nordin

# Statistik

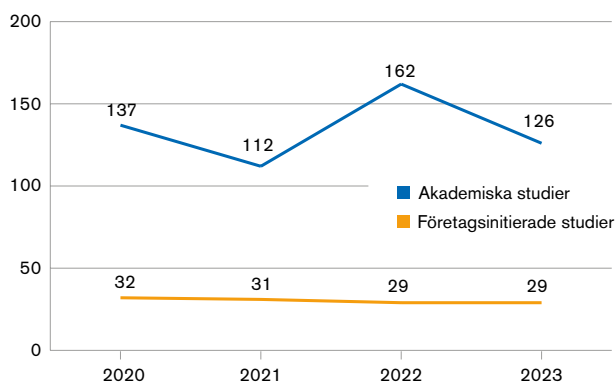
Det finns i dagsläget ingen samlad nationell statistik över alla pågående kliniska studier i Sverige. Antalet planerade kliniska läkemedelsprövningar och andra kliniska studier kan följas över tid med hjälp av data från Etikprövningsmyndigheten och Läkemedelsverket. Däremot finns ingen tillförlitlig källa till information om när kliniska studier påbörjas och avslutas.

På Akademiska sjukhuset finns däremot en samlad bild om den forskning som genomförs. Obligatorisk studieregistrering och uppdatering av studiens status två gånger per år ger oss en reell uppfattning om de kliniska studier som pågår, och vi har möjlighet att visa när en studie startar och när den avslutas. Detta är unikt i Sverige, och vi ligger i framkant nationellt.

Som forskningshuvudman är vårt mål att ge varje forskare och forskningsstödjande personal goda förutsättningar för att genomföra sitt arbete enligt lagar och regelverk.

## Insatser och åtgärder som bidrar till målet är:

- Att övergripande rutiner för planering, start, genomförande och uppföljning av kliniska studier finns och är lättillgängliga
- Säkerställa att de i hälso- och sjukvården som genomför kliniska prövningar har rätt kompetens tex genom att tillhandahålla Good Clinical Practice utbildning (GCP)
- Tillgängliggöra statistik och information till patienter, allmänhet och beslutsfattare



Figur 1. Antal nyregistrerade studier över tid.

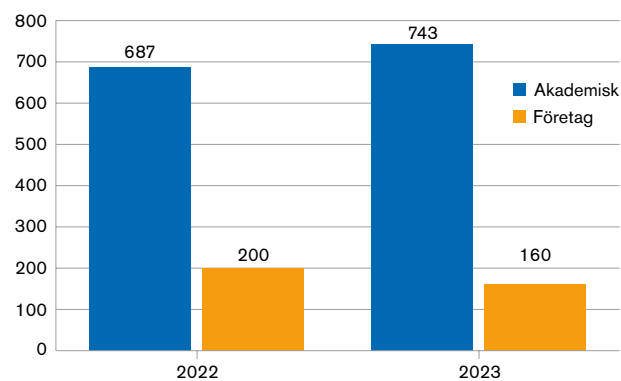
Under 2023 registrerades 126 akademiska studier och 29 företagsinitierade studier (F1).

Det var 903 kliniska studier som hade en pågående status, det vill säga att rekryteringen var aktiv och/ eller att studien fortfarande hade uppföljningsbesök för forskningspersoner och bearbetade forskningsdata. Av dessa var 743 akademiska och 160 företagsinitierade studier (F2). Det totala studieantalet var fördelat på 362 unika forskare, med en stor variation på antalet studier per forskare.

I cirka 25 % av våra studier var fler än ett verksamhetsområde på Akademiska sjukhuset angivet som medverkande i studien. Det innebär att det fanns ett behov i studien av ett annat verksamhetsområdes resurser i form av specifik undersökning, specialitet, provtagning, eller att man hade möjlighet att rekrytera forskningspersoner ifrån fler områden till en studie.

Det låga antalet nyregistrerade akademiska studier 2021 beror troligen på pandemin och med den resursbristen (F1). 2022 kom ett nytt direktörsbeslut som nog ligger bakom den höga siffran av registrerade akademiska studier det året. Direktörsbeslutet gjorde det obligatoriskt att även registrera observationsstudier (F1).

Under 2023 avslutades 122 studier varav 36 var läkemedelsprövningar, 33 av dem avslutades enligt plan, 3 av dem i förtid.



Figur 2. Pågående studier 2022 och 2023 fördelat på företag- och akademiska studier.

## ATMP-studier

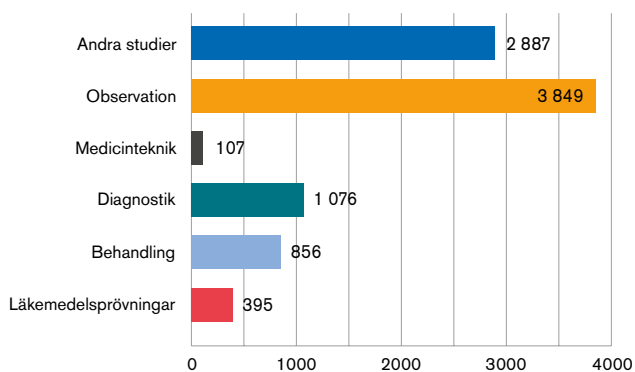
Den 8:e september 2023 invigdes ATMP-centrum Uppsala. Det är ett samarbete mellan Akademiska sjukhuset/Region Uppsala och Uppsala universitet. Det är ett virtuellt centrum för läkemedel för avancerad terapi tex. biologiska läkemedel för somatisk cellterapi, läkemedel för genterapi, vävnadstekniska produkter och kombinationsläkemedel.

Akademiska sjukhuset har idag 13 pågående ATMP-studier och 9 avslutade bakom sig. Dessutom befinner sig ytterligare fyra studier i planering för start i början av 2024.

## Artificiell intelligens (AI) studier

Artificiell intelligens, AI, är en maskins förmåga att visa människoliknande drag, så som igenkänning, resonering, inlärning, planering och kreativitet. AI möjliggör för tekniska system att uppfatta sin omgivning, hantera vad de uppfattar och lösa problem.

Under 2023 valde FoU avdelningen att via studieregistreringen lägga till en specifik fråga om studien kommer att inkludera någon form av AI. Två nyregistrerade studier som använder sig av AI registrerades, och en avslutades under 2023. Under 2024 fortsätter arbetet med att identifiera tidigare registrerade AI-studier.



Figur 3. Antalet nya inkluderade forskningspersoner 2023 fördelat per studietyp.

## Inklusion under året 2023

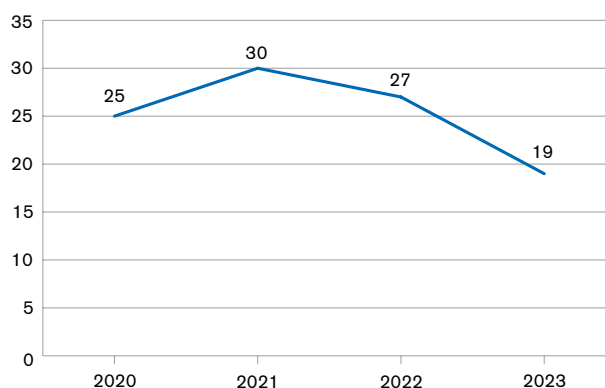
På Akademiska sjukhuset samlar FoU avdelningen årligen in inklusion av studiedeltagare. Insamlingen sker via verksamhetsområdena, där det finns en utsedd resurs som uppdaterar studierna med status och inklusion i sjukhusets projektdatabas. Figur 3 visar inklusion fördelat per studietyp, för studier med en aktiv rekrytering under 2023.

Det är en utmaning att samla in informationen då det är ytterligare en administrativ uppgift som läggs på den enskilda forskaren. Troligen är det därför fler studier som inkluderat studiedeltagare än vad som rapporterats in. Under kategorin andra studier(F3) finns tex kvalitativ studie, litteraturöversikt, genomförbarhetsstudie och validering.

## Covid-studier

Under 2023 har forskarna på Akademiska sjukhuset haft 19 pågående covid-studier (F4).

Det visar att forskningsaktiviteten inom covid fortfarande är stor och kommer att fortsätta följas. Det man forskar på är bland annat hur covid påverkar luktsinnet, respiration, cancerpatienter, gravida och nervsystem men även hur patienter påverkas psykosocialt efter intensivvård på grund av covid och rena vaccinationsstudier.



Figur 4. Antalet pågående covid-studier fördelat över åren 2020–2023.

## Antal pågående externt finansierade projekt

I externt finansierade projekt räknar vi in bidragsfinansierade projekt från till exempel Vinnova och Vetenskapsrådet, EU-projekt, akademiska- och företagsinitierade studier, fond- och stiftelsemedel.

FoU-avdelningen har sedan årsskiftet 2022–2023 ett övergripande ansvar för alla externt finansierade projekt på Akademiska sjukhuset. Genomlysningen av alla externa projekt har resulterat i att vi har fler avslutade projekt än föregående år.

Under åren 2019–2022 har antalet externa projekt stadigt ökat. År 2019 låg antalet externa projekt på 1520 och under nästföljande år har de stadigt ökat fram till 2022. År 2023 har antalet projekt minskat till 1472 vilket relateras genomlysningen.

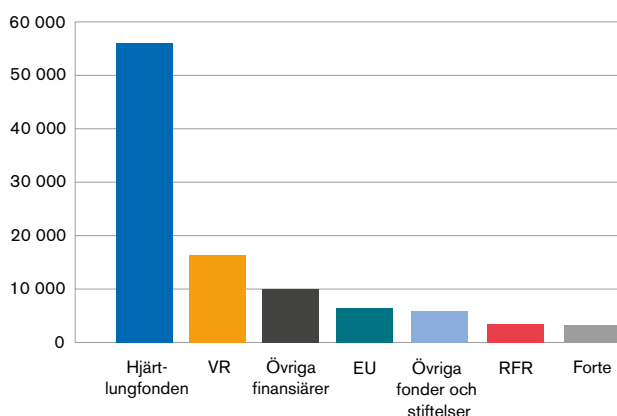
## Beviljade externa bidragsmedel 2023

Under 2023 har man på Akademiska sjukhusets verksamhetsområden genom inkommen projektnummeransökan via Kansliet för forskningsstöd startat upp 59 nya externt bidragsfinansierade projekt. För dessa nya projekt beviljades det totalt 101 miljoner kronor som kommer att fördelas över projektens respektive dispositionstid framöver. I dessa ingår inte projekt finansierade av Utvecklingsfonden och Lions.

### SCAPIS

Mer än hälften av de externa bidragsmedlen på Akademiska sjukhuset tilldelades SCAPIS 2 (Swedish CArdio Pulmonary Biolmage study) studien av Hjärt-lungfonden. Studien är en fortsättning på SCAPIS som genomfördes under 2013–2018.

SCAPIS är ett unikt svenskt forskningsprojekt och den mest omfattande studien kring hjärt-lungsjukdom som



Figur 5. Externa bidragsmedel beviljade 2023 per finansiär.

hittills genomförts i världen. Projektet leds och drivs av forskare från universiteten och universitetssjukhusen i Göteborg, Linköping, Malmö, Stockholm, Umeå och Uppsala. Under 2013–2018 undersöktes 30 000 slumpvis utvalda personer i åldrarna 50–64 år i Sverige varav 5000 personer boende i Uppsala kommun i syfte att kunna identifiera och skapa möjligheter för att förebygga, upptäcka och behandla exempelvis stroke, KOL, plötsligt hjärtstopp, hjärtinfarkt och andra hjärtsjukdomar. I SCAPIS 2 kommer 2500 av deltagarna att undersökas på nytt med första intag 25 mars 2024 och studien pågår sen i 20,5 månader.

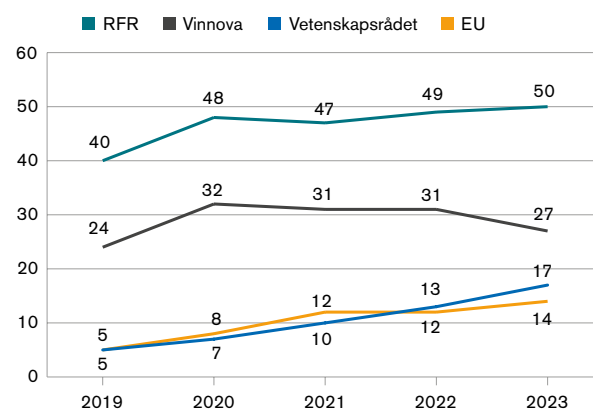
## EU-projekt

Två nya EU-projekt inom Horizon – Mission 2022 – Cancer programmet blev beviljade under 2023, båda på verksamhetsområdet blod- och tumörsjukdomar, med total finansiering på nästan 640 tusen EUR (6,4 mkr SEK). Båda projekten planeras pågå till 2028 där Region Uppsala/Akademiska sjukhuset är en projektpart i ett internationellt projekt koordinerat av en annan projektpartner.

Förutom dessa projekt pågår det redan inom Region Uppsala/Akademiska sjukhuset sedan tidigare fem EU-projekt med sammanlagt 1,3 miljoner EUR i EU-stöd. Fyra av dessa projekt beviljades inom Horizon 2020-programmet och ett inom EIT-Health.

## Förvaltade bidragsmedel 2023

De största bidragsgivarna av forskningsmedel är Vetenskapsrådet, Vinnova, Regionala forskningsrådet (RFR) och EU (F 5-6). Även Barncancerfonden och Hjärt-lungfonden är stora bidragsgivare. Akademiska sjukhuset förvaltar forskningsmedel från Barncancerfonden på ca 19 miljoner kronor fördelat på 40st pågående projekt. Medel som förvaltas från Hjärt-lungfonden uppgår till 18 miljoner kronor fördelat på 10st pågående projekt.



Figur 6. Pågående projekt per bidragsgivare över de senaste fem åren.

# UCR – Uppsala Clinical Research Center

UCR är en centrumbildning under Region Uppsala och Uppsala universitet. Vi erbjuder tjänster inom alla delar av den kliniska forskningsprocessen och kan både hjälpa till med enstaka moment och vara delaktiga under hela forskningsprojektet.

Våra medarbetare bildar med sin kompetens och erfarenhet en komplett forskningsinfrastruktur inom vilken vi erbjuder vetenskaplig, klinisk, teknisk, statistisk och legal expertis. Vi samarbetar med såväl akademiska institutioner och enskilda forskare som läkemedels-, diagnostik- och medicinteknikföretag vid planering, genomförande, analys, rapportering och publicering av såväl lokala forskarinitierade studier som stora internationella multicenterprövningar.

UCR är dessutom Sveriges största registercentrum och driver en teknisk plattform där fler än 20 nationella och lokala register förvaltas och utvecklas.

Som en del av stödfunktionen för klinisk forskning på Akademiska sjukhuset är ett av våra viktigaste uppdrag att underlätta, förbättra och förenkla, ett uppdrag som tydligt kopplar till vår mission att förbättra hälsan för människor i Sverige och världen.

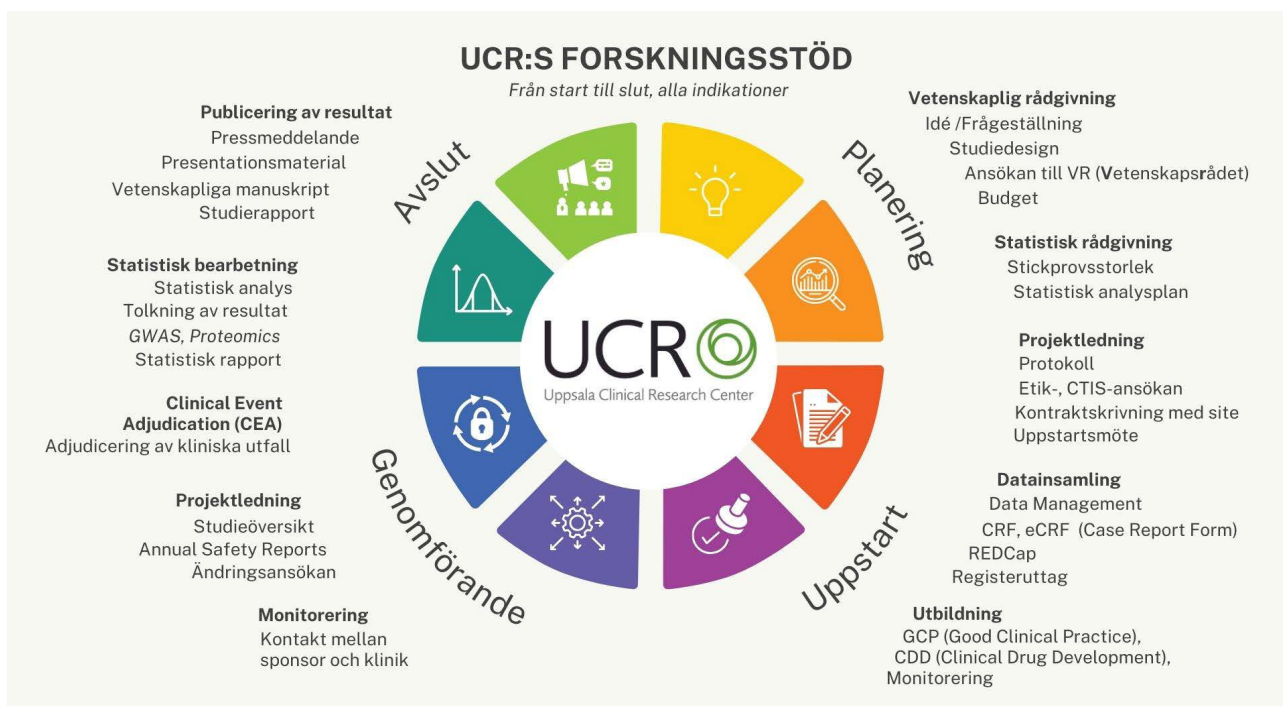
Under året som gått har vi kunnat slutföra och börjat rapportera en lång rad studier, flera som pågått under många år. Flera års målinriktat arbete för att

möjliggöra registerlösningar gör nu att vi står bättre rustade för uppdraget att utveckla och ta emot nya kvalitetsregistret under kommande år. Vi jobbar nu vidare med att starta upp en rad nya studier med både kända och nya uppdragsgivare.

Fokus för UCR framåt är att stärka UCR som ett nationellt och internationellt kompetenscenter genom att fortsätta utveckla register randomiserade studier (R-RCT), bygga upp kompetens och infrastruktur för genomförande av decentraliserade studier (DCT) med nya smarta digitala verktyg. Andra viktiga fokusområden är studier av medicinska produkter (medical device). Viktigt är också att fortsätta arbetet med studier som kan ge beslutstöd inom vården (precisionsmedicin) särskilt inom stora folksjukdom som hjärtkärlsjukdom, diabetes och tumörsjukdomar. Inom området avancerade terapiläkemedel (ATMP) som baseras på celler, vävnader eller gener behövs också mer patientnära forskning och utveckling.

## Boka gärna ett rådgivningsmöte med UCR

Tack vare anslag från våra huvudmän har vi på UCR möjlighet att till reducerat pris erbjuda kliniska forskare knutna till UU/RU stöd under projektets gång. Under det första mötet kan du få svar på enklare frågor, få hjälp med kontakter, diskutera behov av forskningsstöd etcetera.



Våra biostatistikere är experter på forskningsmetod och UCR:s breda och djupa statistiska expertis höjer den vetenskapliga kvaliteten på alla typer av kliniska forskningsprojekt, från stora randomiserade studier till mindre statistiska konsultationer. Vi har under åren bistått med att optimera ansökningar till VR som resulterat i högre anslag. UCR hjälper gärna till med:

- frågeställning och studiedesign
- hypotesformulering och stickprovsstorleksberäkning
- datahantering och statistisk analys
- tolkning och avrapportering av statistiska resultat
- granskning och medförfattande av rapporter och vetenskapliga publikationer

### Våra kliniska projektledare, datamanagers och monitorer är experter på klinisk forskning

Vårt team stöttar eller tar helhetsansvar för att driva och koordinera aktiviteter under projektets gång, allt ifrån ansökningar och kontakt med relevanta myndigheter, inskickning av manus, kontakt med site, insamling av prover, framtagande av jämförelsedata för studien, interna och externa studieprotokoll, datahantering, resultatpresentation till publikation.

Våra data managers hanterar datainsamlingsfasen för dina kliniska prövningar. Vi kan hjälpa till med skapande

av CRF, säkerställa hög datakvalitet samt ge stöd för datainsamling i REDCap eller det system som uppdragsgivaren väljer.

### Digitalt system för akademiska studier

REDCap är ett IT-system (eCRF) för akademiska kliniska studier. UCR erbjuder studiestöd i form av att skapa och bygga ditt projekt i REDCap. REDCap underlättar för forskare när de samlar data och kan hjälpa till att öka forskningskvaliteten.

### CTIS – Clinical Trials Information System

Det EU-gemensamma systemet för ansökningar till aktuella myndigheter (i Sverige Läkemiddelsverket och Etikprövningsmyndigheten) UCR är numera CTIS administratörer för akademiska sjukhuset och Uppsala universitet. Vilket innebär att alla nya studier där RU eller UU är sponsor så ska ansökan i CTIS alltid gå via UCR. Vi har stor erfarenhet av att skicka in ansökan för multinationella och nationella studier samt kan hjälpa till med överflyttning av äldre studier från EudraCT till CTIS.

Enklast när ni oss via vår hemsida: [www.ucr.uu.se](http://www.ucr.uu.se) där du enkelt fyller i vårt kontaktformulär – så kontakter vi dig!

## UCR EN HELHETSLEVERANTÖR INOM KVALITETSREGISTER







## UCR är det största av Sveriges sex nationella kvalitetsregistercentrum

Vårt uppdrag är att utveckla och ge support till nationella och lokala register, samt integrera dem i regionernas kunskapsstyrningssystem inom hälso- och sjukvård. Vi bistår registren genom hela utvecklings- och förvaltningsprocessen inklusive juridisk rådgivning, teknisk infrastruktur, målgruppsanalyser, projektledning och koordination med andra hälso- och sjukvårdsaktörer. Vi utvecklar även forskningsregister och registerbaserade randomiserade studier (R-RCT). Med vår registerplattform Qreg5, underlättar vi enkel och resurseffektiv start, förvaltning och vidareutveckling av register. Sedan 2016 delar vi med oss av vår kompetens och registerplattform QREG5 även till aktörer utanför Sverige.

### Kvalitetsregister för bättre vård och omsorg

Nationella kvalitetsregister ger insikt om hur vårdens och omsorgen fungerar och möjliga förbättringar. Målet är att dessa register ska bidra till att rädda liv, uppnå jämlik hälsa, och aktivt stödja lärande samt kontinuerligt förbättringsarbete. Ett fullt utbyggt register möjliggör uppföljning av alla patienter i landet, samt utvärdering av hur regioner, sjukhus eller kliniker bedriver sin vård. Dessa register utgör en central del av det moderna hälso- och sjukvårdssystem, används av olika yrkesgrupper i både klinisk praxis och för ledning och styrning. Resultaten presenteras bland annat på registerwebbplatser, i rapporter och via den nationella tjänsten Vården i siffror.

Nationella kvalitetsregister är en av de viktigaste kunskapskällorna för att följa utvecklingen av vårdkvalitet i Sverige. Registercentrum UCR strävar efter att främja användningen av dessa register för att fortsätta bidra till kvalitetsförbättringar och ökad jämlik hälsa.

Kvalitetsregistren har spelat en aktiv roll i framsteg inom svensk sjukvård, vilket har lett till betydande fördelar för både patienter och samhället. Registren visar tydligt på förbättringar och följer införande och utfall av nya behandlingar och åtgärder. Samtidigt pekar de också på områden som behöver förbättras, eller där ojämlikhet fortfarande finns. Registercentrum UCR är en viktig aktör i skapandet av ett enhetligt system för kvalitetsregister och kunskapsstyrning, på lokal, sjukvårdsregional, och nationell nivå, med målet att fortsätta främja förbättringar och likvärdig vård.

### EuroHeart, ett initiativ för sprida nyttan av kvalitetsregister i Europa

UCR deltar i etablerandet av kvalitetsregister i Europa, genom att bidra med viktig kompetens inom vetenskaplig och medicinsk ledning, expertis inom kvalitetsregister, kardiologi och forskning, samt projektledning. Vi tillhandahåller EuroHearts IT-plattform som bygger på vår egen Qreg5-plattform, och bistår med stöd kring både teknisk implementation och etablerande av registercentrumverksamheter för förvaltning och utveckling av kvalitetsregister. Idag använder Estland och Rumänien EuroHearts IT-plattform, och implementation i Irland kommer att slutföras under 2024.

**Namn:** Eva Kumlien

**Profession:** Neurolog.

**Titel och placering:** Överläkare Neurologkliniken Akademiska sjukhuset, adjungerad professor, Uppsala universitet.

**Vilken är din drivkraft och vad motiverar dig i din forskning?** Den främsta drivkraften är att det är roligt och spännande.



Foto: Staffan Claesson

## Precisionsmedicin skräddarsyr framtidens epilepsiutredning och behandling

Eva Kumlien, adjungerad professor och överläkare i neurologi, har under flera decennier bedrivit forskning inom epilepsiområdet. Hon ingår i en multidisciplinär forskargrupp som vill utveckla skräddarsydd utredning och behandling för patienter med särskilt svår epilepsi.

– Drömmen vore att öka precisionen och minska oväntade händelser, skador och biverkningar av epilepsikirurgi.

Akademiska sjukhuset är ett av tre centra i landet som fått tillstånd att bedriva nationell högspecialiserad vård (NHV) för epilepsikirurgisk utredning och behandling.

– Det ökar möjligheterna att kunna ta emot fler patienter än tidigare, öka kvaliteten, patientsäkerheten och stärka kunskapsutvecklingen. Förhoppningsvis kan det även bidra till att vården blir mer jämlik och rättvis, säger Eva Kumlien.

Hon har en lång forskarkarriär och disputerade 1994 vid Uppsala universitet på en avhandling om temporallobsepilepsi. Sedan dess har hon varvat forskning med klinisk tjänstgöring och arbetar i dag på Akademiska sjukhuset som överläkare i neurologi.

– Jag har alltid haft en fot i kliniken och en i forskning och försökt överföra kunskap från labbet till sjukvården och patienterna. Jag arbetar i en multidisciplinär forskargrupp som omfattar olika discipliner

med fokus på epilepsikirurgisk utredning och behandling.

### Kartläggning av epilepsianfall

I teamet finns neurolog, neurokirurg, neurofysiolog, neuroradiolog, nuklearmedicinare, neuropsykolog och specialistsjuksköterskor. Kärntruppen består av cirka 12 personer.

Forskningsprojektet har flera olika infallsvinklar och omfattar även barn.

– En viktig del handlar om att försöka kartlägga var det epileptiska anfallstartar och hur det sprider sig mellan olika strukturer i hjärnan, så kallad konnektivitet. Vi använder olika bildbehandlingstekniker och avancerade elektrofysiologiska metoder för att med säkerhet kunna identifiera rätt struktur och eventuellt avlägsna den utan att orsaka skada, säger Eva.

Ungefär 80 000 personer i Sverige har diagnosen epilepsi, varav 70 000 är vuxna.

De flesta, cirka 70 procent, blir hjälpa av läkemedelsbehandling, övriga 30 procent kan utifrån specifika kriterier erbjudas avancerad utredning. Det är den gruppen som Eva Kumlien och hennes forskarteam framför allt möter.

– Vi tar emot de allra värst drabbade där ingen annan behandling hjälper. Det kan exempelvis vara patienter med olika hjärnsjukdomar, godartade tumörer eller medfödda, mindre missbildningar i hjärnan.

På Akademiska sjukhuset utförs varje år ett trettiotal utredningar och omkring 15 epilepsioperationer på patienter med särskilt svår sjukdom.

– Det finns en lång erfarenhet av epilepsikirurgisk utredning och tillgång till bildbehandlingstekniker som MR och PET som hjälper oss att fatta beslut om operation.

”Det finns en lång erfarenhet av epilepsikirurgisk utredning och tillgång till bildbehandlingstekniker som MR och PET som hjälper oss att fatta beslut om operation.”

#### Målet att öka precisionen

De epilepsikirurgiska ingreppen skräddarsys utifrån utredningens slutsatser. De flesta ingreppen sker i en hybridsal, en operationssal där möjligheten finns att undersöka patienten med MR (magnetrontgen) under pågående operation.

– Vår ambition är att driva kunskapsutvecklingen och forskningsfältet framåt. En stor utmaning är att patientgruppen är så heterogen. Det är ingen enkel sjukdom. Det finns många ställen i hjärnan där anfällen kan starta och det kan ske på många olika sätt. Vår förhoppning är att vi ska kunna identifiera generaliserbara mönster för att utveckla diagnostiken och selektionen av patienter.



Från vänster: Eva Kumlien överläkare och adjungerad professor, Pelle Nilsson docent och överläkare neurokirurgi, Roland Flink docent och överläkare i neurofysiologi. Foto: Staffan Claesson.

Med olika metoder hoppas vi kunna öka precisionen för att operera säkrare och med mindre risk för reoperation, oväntade händelser och biverkningar, säger Eva.

Viktiga framgångsfaktorer för att driva forskningen framåt, menar hon, är närheten till forskarkollegorna som är samlade under samma tak. Även laboratorier, bildbehandlingstekniker och tillgänglighet till molekylära metoder ligger ett stenkast bort.

– En annan viktig resurs är Uppsala biobank och kompetenscentrumet för biobanksfrågor vid Uppsala universitet.

Forskargruppen har även täta samarbeten med andra grupper inom samma fält, både i Sverige och internationellt.

### **Påverkar livets alla aspekter**

Tack vare ett välfungerande kvalitetsregister för epilepsi kan forskarna följa utfall och eventuella komplikationer efter operativa ingrepp, vilket har resulterat i ett flertal vetenskapliga publikationer.

– Vi har även utarbetat riktlinjer och validerat olika metoder.

Efter decennier av forskning och möten med många patienter med epilepsi, engageras hon fortfarande av den enskildes berättelse. Många lever med en ständig oro och ängslan över kontrollförlust med stark påverkan på livskvaliteten. Det finns dessutom en ökad risk för tidig död för personer som inte kan bli anfallsfria med tillgänglig behandling.

– Det är en utmaning för mig att förstå den enskilde patienten, hur hjärnan fungerar och var felet sitter. Nästa steg är hypotesbildningen, att utveckla en genomarbetad teori till ett påstående som vi prövar i våra studier. Det är ett slags detektivarbete som både är stimulerande och spännande.

För många patienter är sjukdomen livslång och kan påverka livets alla aspekter, som utbildning, yrkesval och familjebildning.

– Det innebär ett stort lidande och det finns en stark längtan efter att bli botad. Majoriteten vill genomgå utredning, trots att den är behäftad med risker.

Att få möjlighet att träffa patienter och kombinera med forskning är berikande och det ger en djupare känsla av mening. Särskilt om vi kan föra kunskapen och vetenskapen framåt, säger Eva Kumlien.

Text: Eva Nordin



# KFUE – Kliniska forsknings- och utvecklingsenheten

På KFUE Kliniska forsknings- och utvecklingsenheten strävar vi efter att skapa nytta för patienter genom att planera och genomföra läkemedelsprövningar och kliniska studier inom alla typer av blod- och tumörsjukdomar. Idag pågår ungefär 170 kliniska studier i olika faser inom onkologi, hematologi och onkologisk endokrinologi. Vårt mål är att kunna erbjuda patienter en bredd av studiemöjligheter så att vi har något att erbjuda för ett stort antal patienter med olika diagnoser.

Avdelningen är en del av verksamhetsområde blod- och tumörsjukdomar (BOT) som är ett av Akademiska sjukhusets mest forskningsintensiva verksamhetsområden. KFUE är en självförsörjande enhet som drivs av ersättning från företagsstudier och anslag från de akademiska studierna.

KFUE har 28 anställda och är uppdelat i tre team:

- Klinik
- Fas-1
- Clinical Trial Office (CTO)

Vi som arbetar här är forskningssjuksköterskor, forskningsundersköterskor, projektledare, ekonom, administratör och avdelningschef och tillsammans med läkarna inom de olika tumörgrupperna arbetar vi för att säkerställa att patienterna får högkvalitativ vård och möjlighet att delta i studier.

KFUE har en fas 1-enhet med 3 slutenvårdsplatser, lokaliserad i ing 100/101. Här behandlas övervägande patienter med tumörsjukdom, men andra verksamhetsområden behandlar studiepatienter här i samarbete med fas I enhetens personal. På fas 1-enheten genomförs tidiga studier, så kallade First-in-Human-studier, övriga fas 1-studier och tidiga fas 2-studier på patienter. Enheten är inspekterad och godkänd av Läkemedelsverket.

KFUE arbetar både med akademiska studier (studier där en akademisk forskare eller intresseorganisation initierar studien, finansiering kommer i regel från forskningsanslag) och företagsstudier (studier initierade av företag, finansieringen kommer från företaget), med en nuvarande fördelning som är unik i Sverige: 55 % akademiska

studier och 45 % företagsstudier (övriga prövningsenheter har en högre andel företagsstudier). Utöver dessa studier finns samarbetsstudier mellan akademien och företag.

## Företagsstudier

Möjliggör tidig tillgång till nya läkemedel för våra patienter. Då patienterna får läkemedlet utan kostnad inom kliniska studier innebär detta även läkemedelsbesparingar. Vi har en hög andel studieförfrågningar och studierna väljs av läkarna med omsorg.

En fördel är att vi i verksamheten får möjlighet att lära känna läkemedlet och är redan vana att hantera det då det kommer som kommersiellt läkemedel vilket även underlättar eventuella kvalificeringsprocesser (ex CAR-T).

## Samarbetsstudier med life science

En särskild funktion och framgångsfaktor för KFUE är det nära samarbetet med life science och start-up företag. Många mindre företag som är sprungna ur akademien behöver kliniska samarbetspartners för att kunna ta de sista stegen i diagnostik och läkemedelsutveckling. Här finns även EU-projekt som är internationella samarbeten som kombinerar akademi och företag. Några exempel på samarbetspartners de senaste åren är Lokon pharma, Biovica, Biontech, Affibody AB.

## Akademiska studier

I de akademiska studierna är vi antingen huvudansvariga (sponsor) eller deltagande klinik. När vi är sponsor sköter vi allt kring den kliniska prövningen som att skriva protokoll, göra ansökningar, bygga CRF, selektera och träna deltagande site, arbeta med uppstart, genomförande och uppföljning samt hjälpa till med statistik och rapportskrivning. Vi har 12 pågående studier som drivs av Akademiska/BOT där KFUE arbetar på uppdrag av akademisk sponsor och levererar full-service stöd, dvs genom hela studiens tidslinje från görbarhet, planering, uppstart, genomförande och avslut och arkivering.



Här ger en av KFUEs forskningssjuksköterskor den första infusionen av CAR-T-celler i Europa. I början av nästa år startar vi en ny CAR-T-studie.

### Några exempel på akademiska studier:

#### CAR-T-cellsbehandling

Akademiska sjukhuset genomförde 2014 den första kliniska studien med CAR-T celler i Europa – en akademisk studie i samarbete med universitetet och Baylor College of Medicine. Akademiska sjukhuset har behandlat flest patienter (n=60) i Sverige med CAR-T-celler. Uppsala är fortsatt starka inom CAR-T-cellforskningen och Uppsala universitet i samarbete med Akademiska sjukhuset och ledning av Magnus Essand och Gunilla Enblad arbetar intensivt med uppstart av en ny studie med en akademiskt utvecklad CAR-T-cellsterapi: CAR20(NAP) som kommer att utvärderas i CARMA-01 som planeras börja inkludera patienter Q1 2024.

#### Affibody-projektet

Ett långsiktigt utvecklingsprojekt tillsammans med bild- och funktionscentrum med hittills fyra kliniska studier för att kartlägga Her2-receptorer vid bröstcancer med hjälp av PET-kamera. Sammantaget har ca 75 patienter undersökts med den nya unika metoden. Under 2023 gick vi i mål med Fas 2 studien som har publicerats och fått stor uppmärksamhet. I studien kunde vi visa att metoden med Her2 PET med Affibody är vassare än sedvanliga biopsier för att förutsäga behandlingssvar på anti Her2-behandling. Ett viktigt steg inom precisions-

medicinsk behandling av tumörer och kan även innebära möjligheter för målsökande behandling med affibody-molekyler som transportprotein i nästa skede.

#### MEGALiT-projektet

Ett annat område inom precisionsmedicin som är extra hett rör sekventieringar av cancergenom. KFUE och BOT har under 2023 nått inklusionsmål i studien MEGALiT (A MolEcularly Guided Anti-Cancer Drug Off-Label Trial). Studien är en kombinerad paraply- och korgstudie där 156 patienter har inkluderats för DNA-sekventiering och följande matchning mot en korg av olika behandlingar.

MEGALiT har vuxit till ett projekt större än enbart en klinisk prövning och har genom samverkan med flera företag och aktörer inom precisionsmedicin startat flera utvecklingsprojekt som arbetar för och bidrar till bättre förutsättningar för att bedriva precisionsmedicinska studier i Sverige. Den kliniska prövningen, som koordinerats från Akademiska sjukhuset, har inkluderat patienter i Uppsala och Göteborg, och bidrar nu med erfarenheter till nästa generations precisionsmedicinska prövning som planeras inom ramen för den Vinnova-finansierade innovationsmiljön Test Bed Sweden for Precision Health in Cancer. En innovationsmiljö där MEGALiT-konsortiet är en av initiativtagarna tillsammans med Nollvision cancer, Genomic Medicine Sweden (GMS) och Scilifelab.

## Goda samarbeten är nyckeln till framgång

En studiepatient passerar flera olika avdelningar och mottagningar både inom verksamhetsområde blod- och tumörsjukdomar och andra enheter/VO på sjukhuset, därmed har KFUE många viktiga samarbetspartners på sjukhuset som möjliggör att vi kan inkludera patienter i våra studier. Vi vill tacka för ett fint samarbete med våra samarbetspartners.

Framför allt är det patienternas intresse att delta i studier som motiverar oss.

Vi på KFUE vill stötta forskningen genom att vara en självklar samarbetspartner och bistå med planering så att

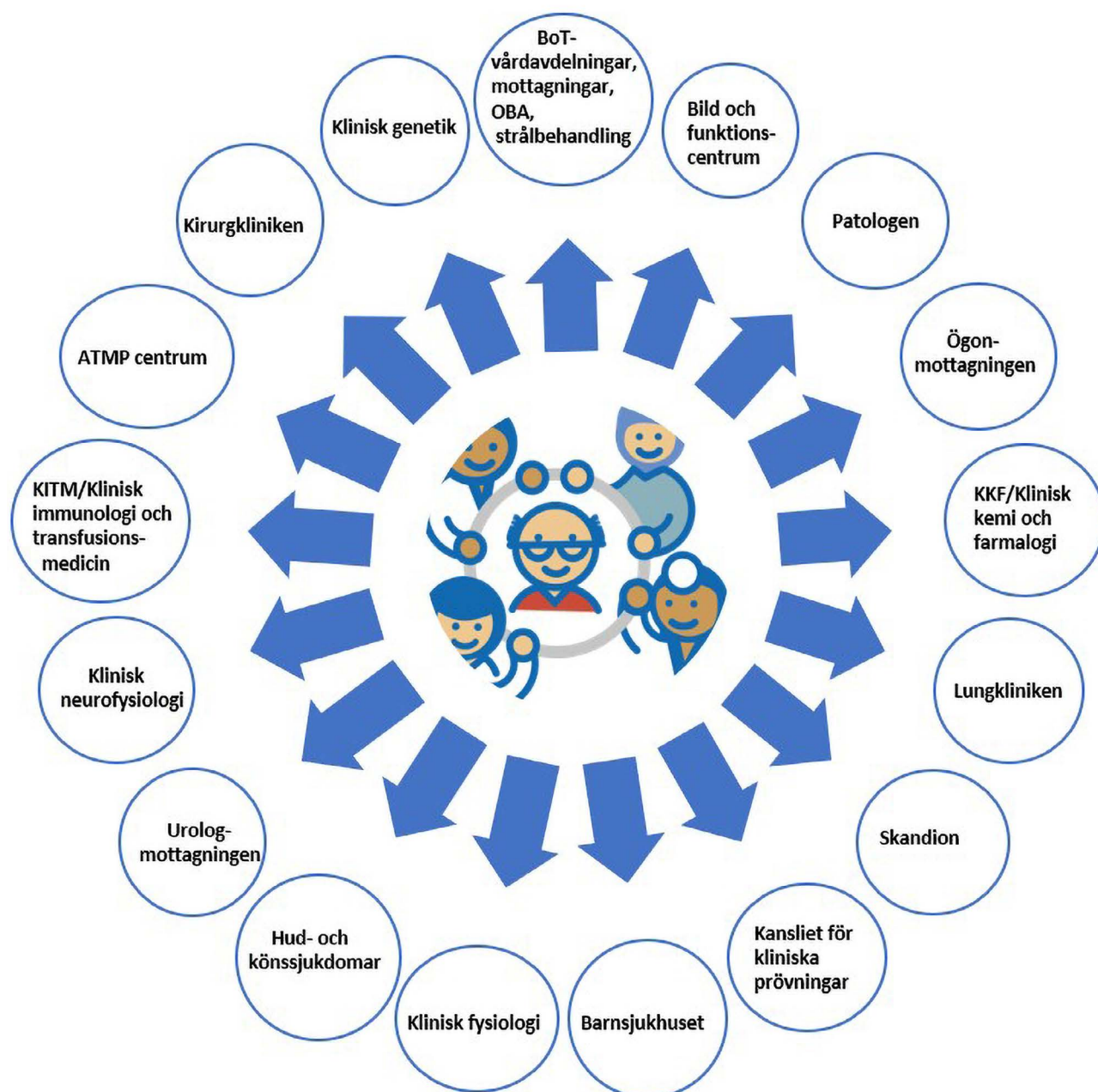
studierna kan komma i gång snabbare och genomföras med effektivitet och kvalitet. Det är värdefullt att arbeta med forskning och få vara en del av att utveckla framtidens cancersjukvård.

### Christina Kawati Stenberg

Avdelningschef KFUE Kliniska forsknings- och utvecklingsenheten, verksamhetsområde blod- och tumörsjukdomar

### Henrik Lindman, verksamhetschef

Verksamhetsområde blod- och tumörsjukdomar



**Namn:** Andreas Thor

**Profession:** Specialist i käkkirurgi, tandläkare.

**Titel och placering:** Överläkare och professor vid Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet.

**Vilken är din drivkraft och vad motiverar dig i din forskning?** Att få stå med ena benet i klinik hos patienterna och det andra i forskningen är en ynnest att be för och ta vara på. Enklare och bättre lösningar i våra terapier driver mig.



Foto: Staffan Claesson

## 3D-printing – kreativa innovationer möter sjukvårdens och patienternas behov

Tillämpningen av 3D-printing väntas revolutionera sjukvården med ny kunskap och nya skräddarsydda behandlingar. Vid Akademiska sjukhuset etableras nu ett centrum för 3D-printing. Här ska framtidens 3D-printade lösningar designas och produceras för sjukvårdens och patienternas behov.

Innovation inom 3D-printing är ett snabbväxande kunskapsområde som förväntas skapa stora vinster för patienter, sjukvård och samhälle.

3D-teknik används redan idag för att ta fram patientspecifika implantat, anatomiska modeller och läkemedel.

– Det här är ett område som utvecklas snabbt och det finns en stor potential för innovation och nyföretagande, säger Andreas Thor, professor inom käkkirurgi vid Uppsala universitet.

Han har en kombinerad tjänst och arbetar även som kliniker (käkkirurg) vid Akademiska sjukhuset. I botten är han disputerad tandläkare.

– Möten med patienter är en stark drivkraft i min forskning.

### Mötestorg för 3D-printing

Region Uppsala och Uppsala universitet leder sedan januari 2023 i ett EU-projekt som vill utveckla

användningen av 3D-teknik inom vården. Tillsammans med andra aktörer som STUNS (Stiftelsen för samverkan mellan universiteten i Uppsala, näringsliv och samhälle) och Uppsala Innovation Centre, driver de en tvåårig satsning som finansieras av europeiska regionala utvecklingsfonden och Region Uppsala.

– Den grundforskning vi bedriver i biomaterialvetenskap kan vi sedan applicera på 3D-printing. Vi gör redan idag väldigt mycket av virtuell planering som leder till bättre rekonstruktioner och mer skräddarsydda och hållbara lösningar för patienterna, säger Andreas Thor.

Ett viktigt syfte med satsningen är att användningen av 3D-skrivare och den praktiska tillämpningen ska flytta närmare sjukvårdens och patienternas behov, menar Erik Asplund, näringslivsstrateg vid Region Uppsala och biträdande projektledare.

– På Akademiska sjukhuset utvecklar vi nu ett centrum för 3D-printing som dels kommer att vara en produktionsplats för 3D-printade lösningar, dels en mötesplats för forskare, studenter, sjukvårdspersonal och förhoppningsvis



**Namn:** Erik Asplund

**Profession:** Specialist i utmanings- och kunskapsdriven innovation.

**Titel och placering:** Näringslivsstrateg på avdelningen för regional utveckling, Region Uppsala.

**Vilken är din drivkraft och vad motiverar dig i din forskning?** Att kunna skapa och förverkliga satsningar i gränslandet mellan forskning, näringsliv och offentlighet. Jag ser Uppsala som en plats där vi krokas arm för att lösa utmaningar.

Foto: Staffan Claesson



även för företag på sikt. Det kan liknas vid ett slags 3D-printingtorg där kreativa lösningar kan möta sjukvårdens behov. Vi ser hur vi kan använda sjukvårdens behov som en motor och mer aktiv part för innovation i det kringliggande innovationsekosystemet, säger Erik.

Sedan tidigare pågår forskning om material anpassade för 3D-utskrift vid kompetenscentrumet AM4Life vid Uppsala universitet. Det samlar expertis från tekniska och medicinska vetenskaper inom Uppsala universitet samt andra lärosäten, sjukhus och företag. Målet är att utveckla nya 3D-printade biokompatibla material och komponenter för vården och på så sätt ge patienter skräddarsydda lösningar och en bättre livskvalitet.

– 3D-teknik ger en fantastisk möjlighet att ersätta exempelvis vävnad eller en förlorad kroppsdel genom att via skiktröntgen som bas skriva ut en fullskalig modell som vi sedan använder i själva rekonstruktionen. Det är ett gott exempel på translationell forskning där vi överför våra resultat till kliniken och patienterna, säger Andreas Thor.

## Formel 1-kirurgi

Andreas Thor arbetar tillsammans med plastikkirurgins kollegor i forskargruppen, främst med mikrovaskulär kirurgi. Det innebär att man flyttar vävnad och kärlförsörjning från en del av kroppen, beroende på vad som behövs för rekonstruktionen och de patientspecifika förutsättningarna, till en annan plats och återskapar funktionen med hjälp av mikrokirurgi. Vävnaden som förflyttas kan bestå av hud, fascia, fett, muskel och/eller ben.

– Forskningen är klinisk i grunden. Under många år har jag arbetat mycket med hur biomaterial fungerar och fäster i kroppen, exempelvis titan, inte bara för tandimplantat utan också för att sätta fast exempelvis näsor, ögon och öron, men också extremiteter som man fäster med titanskruvar.

Det finns många fördelar med att använda 3D-printing, menar han. Som kirurg kan man visualisera och förbereda sig inför komplicerade operationer, det kan även användas i utbildningssyfte och som ett verktyg för att förklara komplicerade ingrepp för patienter och anhöriga inför en operation.

– Virtuellt kan vi planera patientspecifika konstruktioner, vilket är en viktig del i den precisionsmedicinska utvecklingen, säger Andreas Thor.

## 3D-modeller för precisionsbehandling

Med hjälp av skiktröntgen kan man skapa en 3D-modell av exempelvis en patients underkäke i samband med en tumör. Är den stor innebär det att ben måste tas bort från käken.

– Med skiktröntgen får vi millimeter tunna snitt som vi kan lägga ihop till en 3D-modell som vi kan vända och vrida på. I undersökningarna kan vi få tillgång till så kallad DICOM-data som vi skickar till ingenjörer som finns i på plats i Europa. Med hjälp av ett mjukvaruprogram omvandlas datan till en 3D-virtuell bild som man kan klippa och skära i för att skräddarsy rekonstruktionen för den enskilde patienten, säger Andreas Thor.

Än så länge är det svårt att printa vävnad, även om det är forskningens långsiktiga mål.

– Mycket grundforskning pågår. Det går förvisso att bygga tredimensionella cellstrukturer, men sedan ska dessa strukturer kombineras och den stora utmaningen är att få cellerna att överleva. Det är ett väldigt komplext system med många biologiska principer som vi behöver ta hänsyn till. Det vi gör idag i kliniken är att använda 3D-printat biomaterial som titan, men det är en lång väg att gå innan vi kan använda helt 3D-printad ny vävnad i behandling av patienter, säger Andreas Thor.

## Världsledande inom materialforskning

Uppsala universitet är världsledande inom materialforskning och med den nya mötesplatsen för 3D-printing på Akademiska sjukhuset kan en kraftsamling ske, menar Erik Asplund.

– Vi vill bygga ett centrum och samla allt på ett ställe. Det som kommer att printas på sjukhuset är beprövat och regulatoriskt godkänt. Men mötesplatsen kommer även att leda till nya behov av lösningar som inte finns idag. De enklare lösningarna kan säkert tas fram inom sjukhuset, men andra lösningar måste utvecklas utanför sjukhusets väggar, vilket ger underlag för nya forskningsprojekt, nya bolag och även ny produktveckling i befintliga bolag. I min värld är det en smart och effektiv växelverkan mellan två av regionens uppdrag, å ena sidan en sjukvård i framkant och andra sidan regional utveckling genom innovation, säger Erik.

Närheten till faciliteter som stödjer innovation och forskning är en av framgångsnycklarna, menar Andreas Thor, som på några minuter cyklar mellan kliniken och

Ångströmlaboratoriet (som rymmer många teknisk-naturvetenskapliga institutioner och forskningsgrupper).

– Från sjukhuset går även en kulvert till Rudbeck-laboratoriet. Många av de faciliteter vi behöver ligger väldigt nära, vilket är en stor styrka.

## Stora vinster med en "hotspot"

Det pågående projektet avslutas i december 2025 och förhoppningen är att en "hotspot" för 3D-printing på Akademiska sjukhuset blir permanent.

Ett stärkt innovationsekosystem inom det här området kommer att accelerera samarbeten mellan universitet, sjukhus, företag och möjliggöra spetsforskning och på sikt kunna bidra till ny kunskap, nya behandlingar och ekonomisk tillväxt. Men vi kommer att behöva arbeta för en fortsatt stabil finansiering, menar Erik Asplund.

– Idén är att matcha världens behov med forskningens och näringslivets kompetens och resurser och på så sätt öka tempot i utvecklingen.

Det skulle också kunna leda till ett verkligt vetenskapligt genombrott för 3D-printing, menar Andreas Thor.

– När vi kan börja printa levande celler som överlever hos mottagaren, står vi i ett paradigmskifte. Men innan det kan ske krävs en kraftsamling, både forskningsmässigt och finansiellt. Vi behöver även få ordning på de regulatoriska utmaningar som Sverige har idag. För övrigt är det ett fantastiskt spännande forskningsområde som drivs av många människors arbetslust, engagemang och nyfikenhet.

Text: Eva Nordin

**Namn:** Patrick Micke

**Profession:** Professor och överläkare.

**Titel och placering:** Professor i translationell tumörpatologi vid Uppsala universitet, överläkare i klinisk patologi vid Akademiska sjukhuset.

**Vilken är din drivkraft och vad motiverar dig i din forskning?** Inspirerande samarbeten.



Foto: Staffan Claesson

## Tumörvävnad från lungcancerpatienter – en källa till framtidens diagnostik och behandling

För drygt 20 år sedan saknades effektiv behandling för de flesta patienter med lungcancer. Med målinriktade läkemedel och framför allt den snabba utvecklingen inom immunterapi har chanserna till överlevnad betydligt ökat. Alla svarar dock inte på immunterapi. Professor Patrick Micke leder en forskargrupp som med hjälp av tumörvävnad försöker identifiera vilka patienter som har störst nytta av immunterapi och även hur man kan förbättra behandlingen för de som inte svarar på terapin.

Under sin ST-utbildning inom lungmedicin i Tyskland (Mainz) intresserade sig Patrick Micke tidigt för lungcancerforskning. Vid den tiden erbjöds patienter med lungcancer i huvudsak cytostatikabehandling, men överlevnadsvinsten var dock starkt begränsad.

– När jag fick erbjudande om en postdoctjänst vid Uppsala universitet 2001 flyttade jag och min sambo till Sverige. Jag såg en verklig chans att kunna koncentrera mig på grundläggande lungcancerforskning, säger Patrick Micke.

Efter forskningstid på Ludwiginstitutet för cancerforskning i Uppsala och på Karolinska Institutet kompletterade han sin kompetens med en specialistutbildning i patologi.

– Det var en väldigt påfrestande tid att vara ST-läkare och samtidigt försöka etablera en egen forskningsgrupp. Det tog rejält med tid och kraft under många år, medger han.

I dag är han professor i translationell patologi vid Institutionen för immunologi, genetik och patologi och leder en välkänd forskargrupp inom lungcancer.

Bara under de senaste åren har mycket hänt inom lungcancerområdet. Med nya behandlingsmöjligheter har överlevnaden ökat. Genombrottet kom 2015 då immunterapi introducerades i klinisk praxis. För första gången fick patienter med spridd lungcancer en chans att överleva på lång sikt.

Bakom genombrottet står två forskare, amerikanen James P Allison och japanen Tasuku Honjo. De belönades med Nobelpriset 2018 för sin upptäckt av en mekanism i immunsystemet som kan liknas vid en broms i en bil. Genom att häva bromsen kan immunsystemet mer kraftfullt angripa cancerceller.

– Upptäckten ledde fram till en ny typ av immunterapi-läkemedel som kallas checkpointhämmare och som

blockerar den här bromsen. Checkpointhämmare är antikroppar som riktar in sig på speciella molekyler för att på ett effektivt sätt eliminera cancerceller, säger Patrick Micke.

## Lungvävnad viktig källa

Checkpointhämmare kan kombineras med både traditionella behandlingar och andra immunoterapier. Det finns idag även belägg för att man betydligt kan öka chanserna till bot om patienter i en tidig form av lungcancer, och innan tumören opereras, behandlas med immunterapi.

Men långt ifrån alla lungcancerpatienter drar nytta av immunterapi. För cirka tvåtredjedelar är nyttan av behandlingen dessvärre begränsad.

– I vår forskargrupp vill vi utveckla markörer som är bättre än de som finns idag. Syftet är att kunna identifiera vilka patienter som har bäst nytta av individanpassad immunterapi.

Patrick Mickes forskargrupp använder vävnader från lungcancerpatienter för att kartlägga mekanismerna bakom hur cancer uppkommer, utvecklas och sprids och hur immunsystemet reagerar på cancerutvecklingen.

– Den klassiska strategin är att utveckla modeller för att försöka påverka olika molekyler och mekanismer i syfte att påverka tillväxten av cancerceller. Men vi gör tvärtom och utgår i stället från tumörvävnad. Vi vill bättre förstå varför vissa patienter är känsliga och andra är resistenta mot immunterapi.

Resultat från forskningen visar bland annat att patienter med svag immuncellsreaktion svarar sämre på immunterapi, och tvärtom. De som från början har en stark immuncellsreaktion i tumörvävnaden svarar bättre när de får behandling med immunterapi.

– Våra analyser visar också en väldig komplex interaktion av immunstimulerande och inhibitoriska signaler som sin helhet bestämmer om immunförsvaret kan vara effektivt och eliminera cancerceller.

Interdisciplinära samarbeten inom sjukhuset och ett internationellt nätverk med preklinisk och klinisk expertis är en styrka, menar Patrick.

– Dessa värdefulla samarbeten ökar forskningens kvalitet och chansen att framgångsrika resultat snabbare ska nå patienterna.

## Genetiken en av flera pusselbitar

Genetiken är viktig för att förklara bakgrundsorsaken till att tumörsjukdom utvecklas.

Lungcancerutveckling är nära kopplad till uppkomsten av mutationer. Men även om olika patienter har samma typ av mutationer, kan tumörens svar på ett specifikt läkemedel vara väldigt olika.

– Genetiska förändringar som påverkar cancercellernas tillväxt är därför inte tillräckliga för att förklara tumörutveckling. Utvecklingen av cancer sker i en komplex omgivning och nu vet vi att immunsystemet också här har en stor betydelse. Det är därför viktigt att vi kan studera vävnader som tagits från patienter i samband med diagnos.

Tack vare U-CAN (Uppsala Comprehensive Cancer Consortium), en biobank med blod- och tumörprover från vuxna patienter med olika typer av cancer, har Patrick Mickes forskargrupp god tillgång till vävnadsprover. Provinsamlingen bedrivs i nära samarbete med sjukvården, universitetssjukhusen och regionernas biobanker. Knutna till Uppsala är även sjukhusen i Gävle, Falun, Karlstad och Västerås.

– Alla prover och data är tillgängliga för forskare och företag som vill utveckla diagnostik och behandlingar för tumörsjukdomar. Den forskningsinfrastruktur vi har i Uppsala inom vårt forskningsområde är excellent. Det som bekymrar mig är den betungande administrationen när det gäller biobank- och etikansökningar. Det har blivit alltmer komplicerat och tar oerhört mycket tid, tyvärr.

## Kliniker och forskare i nära samarbete

Patrick Micke arbetar en tredjedel av sin tid som överläkare på Akademiska sjukhuset. Det är i högsta grad utvecklande och meningsfullt att kombinera klinik med forskning. Många gånger är det enkla frågeställningar i kliniken som kan driva forskningen framåt, menar han.

Ett vetenskapligt genombrott, menar han, skulle vara utvecklingen av en bättre och mer effektiv markör som kan användas som ett diagnostiskt verktyg i kliniken, men också i läkemedelsutveckling för en mer effektiv och skräddarsydd terapi.

– I slutänden är visionen att varje enskild patient ska få en bättre och mer individualiserad diagnos, prognos och behandling, säger Patrick Micke.

Text: Eva Nordin







”Tillsammans utvecklar vi vården  
genom högkvalitativ forskning”



FoU-avdelningen  
Akademiska sjukhuset  
018-611 00 00



**AKADEMISKA  
SJUKHUSET**