

Referat av avhandlingen:

Cancer risk, autoimmune comorbidity and autoantibodies in primary sclerosing cholangitis

Titel: Cancer risk, autoimmune comorbidity and autoantibodies in primary sclerosing cholangitis.

Länk: https://openarchive.ki.se/articles/thesis/Cancer_risk_autoimmune_comorbidity_and_autoantibodies_in_primary_sclerosing_cholangitis/26924803?file=48971356

Avhandlingen försvarades 2 maj 2024.

Huvudhandledare: Prof. Annika Bergquist Institutionen för medicin Huddinge, Karolinska institutet, Stockholm.

Bakgrund och syfte

Primär skleroserande kolangit (PSC) är en ovanlig autoimmun gallvägssjukdom där 70–80% av patienterna också har inflammatorisk tarmsjukdom (IBD). Patogensen är okänd liksom betydelsen av den nära samsjukligheten mellan lever och tarm¹.

Sjukdomsförloppet vid PSC varierar, där vissa snabbt utvecklar symptom och cirros medan andra kan ha stabil sjukdom under många år. Den höga risken för kolangiocarcinom och kolorektalcancer är ett ständigt orosmoment för såväl patient som läkare. Autoimmuna sjukdomar och vissa autoantikroppar har också visat sig vara vanligare vid PSC, utan fastställd betydelse för sjukdomens utveckling eller prognos².

Det övergripande syftet med denna avhandling var att uppskatta risker vid PSC kopplade till samsjuklighet samt utvärdera autoantikroppar som potentiella patogentiska och prognostiska markörer.

Material och metod

Samtliga delarbeten är retrospektiva kohortstudier där delarbete I–III delvis eller helt är registerbaserade, medan delarbete IV är en translationell studie i samarbete med centrum för infektionsmedicin (CIM) och SciLife lab där kliniska data kopplats till en storskalig autoantikroppsanalys.

I delarbete I & III tittade vi på cancer och autoimmun sjukdom. En nationell kohort om 1768 individer med väl definierad PSC användes. Från statistiska centralbyrån erhöles upp till 10 matchade kontroller per patient. Förstegradssläktingar till både fall och kontroller erhöles från flergenerationsregistret. Den totala kohorten länkades sedan till omfattande nationella register för individuella data (figur 1).

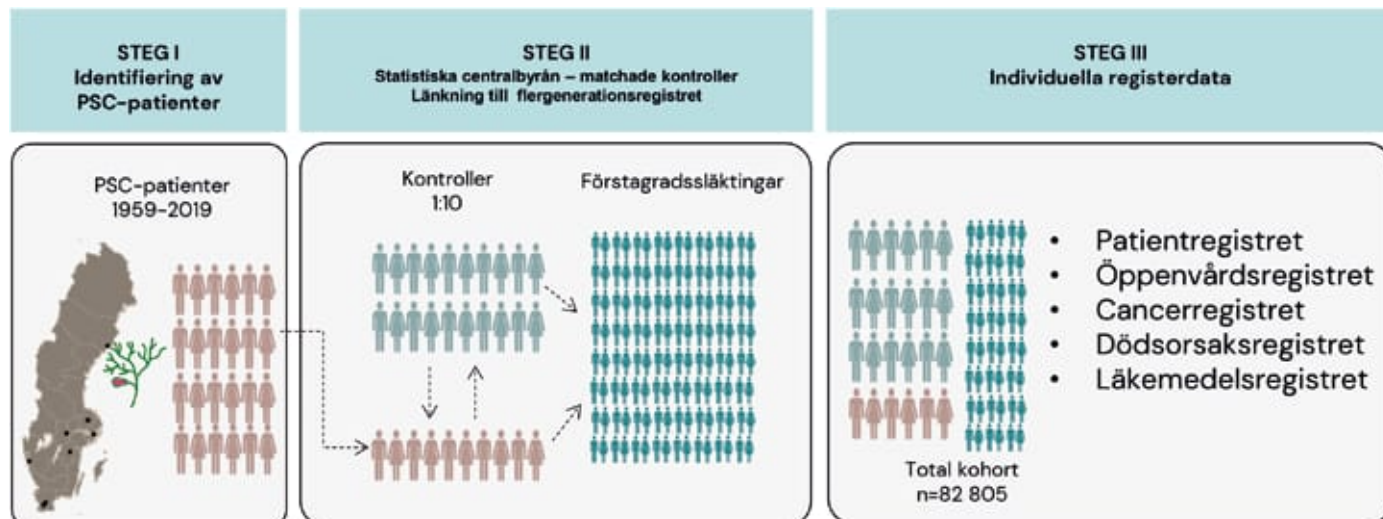
Delarbete II är ett helt registerbaserat arbete. Alla vuxna individer med ulcerös kolit mellan 1990 och 2018 evaluerades. De som under uppföljningstiden kolekto-

merades matchades mot icke-kolektomerade och följdes med ufallsmåttet diagnoskod för PSC i patientregistret.

Delarbete IV omfattar två faser; i fas I analyserades poolat serum från fem små väl utvalda grupper med olika fenotyper av PSC.

Sekventiell kvantifiering av autoantikroppar av IgA- och IgG-isotyper utfördes mot det mänskliga proteomet med hjälp av skräddarsydda plana arrayer där varje array representerar 42k unika proteinfragment omfattande cirka 94% av det mänskliga proteomet. Framställning av antigen utfördes via Human Protein Atlas project³ och de mest signifikanta valdes ut för kvantitativ analys i fas två. I den andra fasen användes sera från en nationell prospektivt insamlad kohort PSC patienter (SUPRIM⁴). Serum vid baseline analyserades hos samtliga och hos de med PSC relaterad morbiditet eller mortalitet gjordes även analysen närmast

Figur 1.



händelsen i tid. Insamlade kliniska och biokemiska data relaterades till fynden. Prover från individer med IBD eller kronisk lever-sjukdom användes som jämförande kohort. Cut-off för positivt prov sattes utifrån friska kontroller. Analyserna i fas två gjordes med s.k. multiplex bead array assay vilket möjliggör multipla analyser i ett och samma prov.

Resultat och diskussion

Delarbete I

Syftet med denna studie var att kartlägga risken för alla former av cancer hos patienter med PSC jämfört med bakgrundspopulationen. Förutom förhöjd risk för hepatobiliär och kolorektal cancer fann vi också ökad risk för pankreascancer och lymfom. Den ökade risken för pankreascancer rör sig sannolikt om misklassifikation av distalt överväxande kolangiocarcinom. Den ökade lymfomrisken kräver bekräftande studier med kartläggning av andra riskfaktorer och immunhämmande behandling. Tidigare studier har visat att risken för kolangiocarcinom är högst under första året efter diagnos vilket vi inte kunde bekräfta i denna studie. Ökad medvetenhet om PSC över tid leder till att diagnosen PSC sannolikt tidigare läggs, där man förr i större utsträckning fann PSC och malignitet parallellt.

Delarbete II

Syftet med denna studie var att utröna om kolektomi verkar skyddande mot utvecklingen av PSC hos patienter med ulcerös kolit.

Under uppföljningstiden fann vi ingen övergripande skillnad mellan de med eller utan kolektomi. På subgrupp-nivå såg vi att de som kolektomerades under första året efter UC-diagnos hade en lägre förekomst av PSC. Högre förekomst hade de som kolektomerades >1 år efter UC-diagnos (Figur 2), var >40 år vid diagnos UC eller vid kolektomi, och likaså bland de som kolektomerades under den senare eran (2011–2018).

Delarbete III

Syftet med denna studie var att kartlägga autoimmun samsjuklighet och ärftlighet hos patienter med PSC jämfört med bakgrundsbefolkningen. Hos patienter med PSC fann vi att 18 % hade ytterligare en autoimmun sjukdom (AIH och IBD undantaget), jämfört med 11 % hos bakgrundspopulationen. Förstegradssläktingar till patienter med PSC hade en ökad förekomst av både PSC, IBD

och autoimmun hepatit. Förekomsten var även ökad för celiaki, thyroideasjukom, diabetes typ 1 och sarkoidos för både individer med PSC och deras förstegradssläktingar. Individer med PSC hade också ökad risk för psoriasis och autoimmun ledsjukdom (Figur 3).

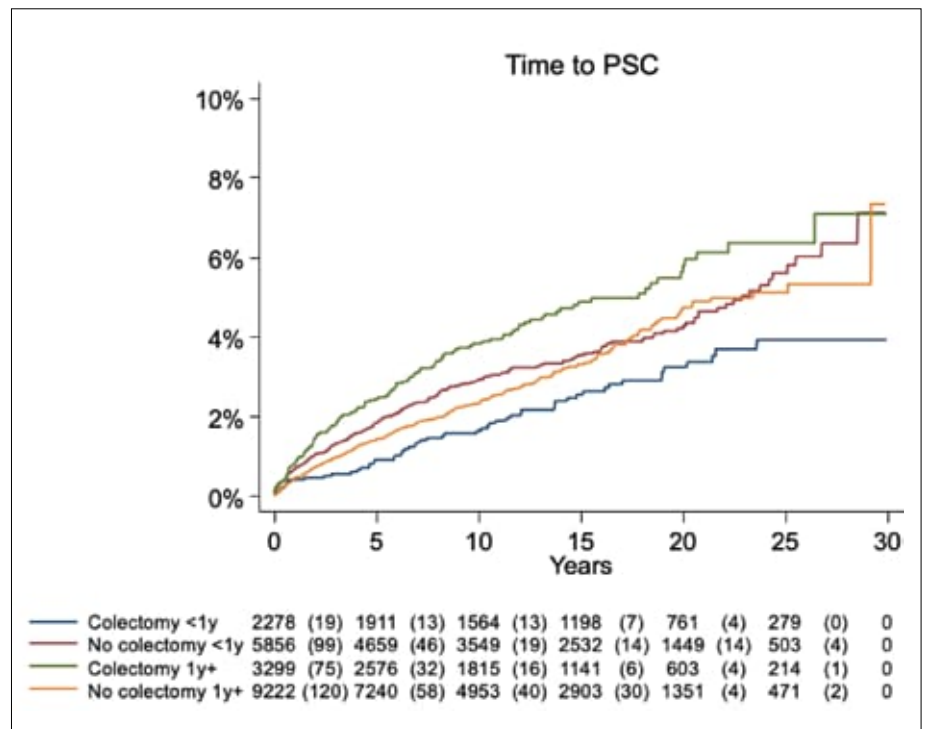
Risken att drabbas av flertalet av sjukdomarna ovan kvarstod hos förstegradssläktingar till patienter med PSC jämfört med kontroller även efter exklusion av individer med sjukdomen i fråga och deras första-

gradssläktingar. Detta stärker den kända genetiska kopplingen mellan PSC och andra autoimmuna sjukdomar från ett epidemiologiskt perspektiv.

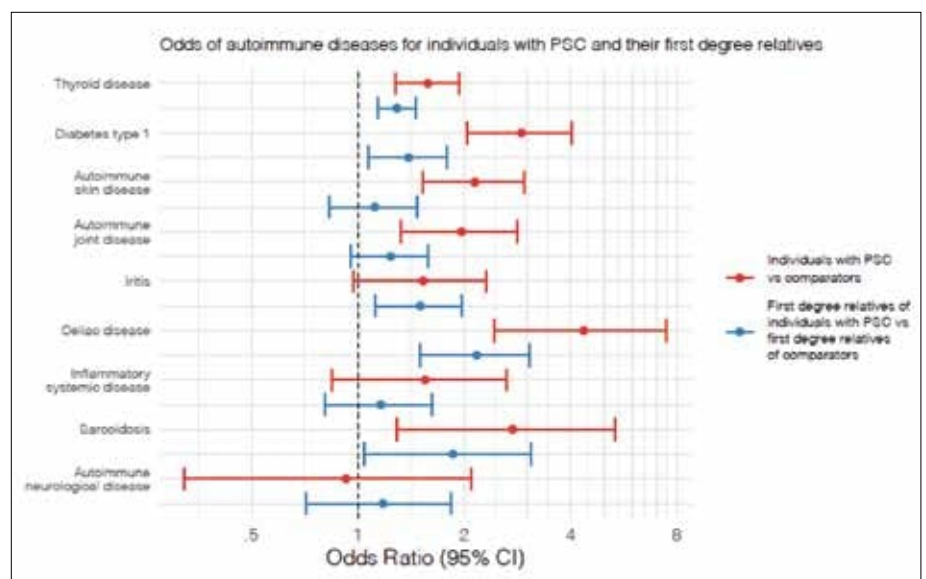
Delarbete IV

Syftet med denna studie var att storskaligt utforska förekomst av autoantikroppar hos patienter med PSC och relatera dessa till PSC-fenotyp och prognos. Vi fann att prevalensen av autoantikroppar vid PSC var varierande men totalt sett inte särskilt hög

Figur 2. Kumulativ incidens av PSC sett till tid från UC diagnos till kolektomi (<eller>1år).



Figur 3. Odds för autoimmuna sjukdom hos individer med PSC och deras första-gradssläktingar.



(5–10 %), dock högre än hos kontrollgrupperna där prevalensen var <5 %. Ingen för sjukdomen eller dess olika uttryck enskild specifik autoantikropp upptäcktes; utan snarare fann vi en klustring av flera autoantikroppar av både IgG- och IgA-typ associerade med olika kliniska fenotyper. Till exempel kunde vi se autoantikropps-kuster associerade med levertransplantation (Figur 4).

Dessa autoantikroppar var hos de flesta individer detekterbara redan flera år tidigare vilket skulle kunna tala för att det finns autoantikroppar som kan fungera som prognostiska markörer.

Sammanfattning

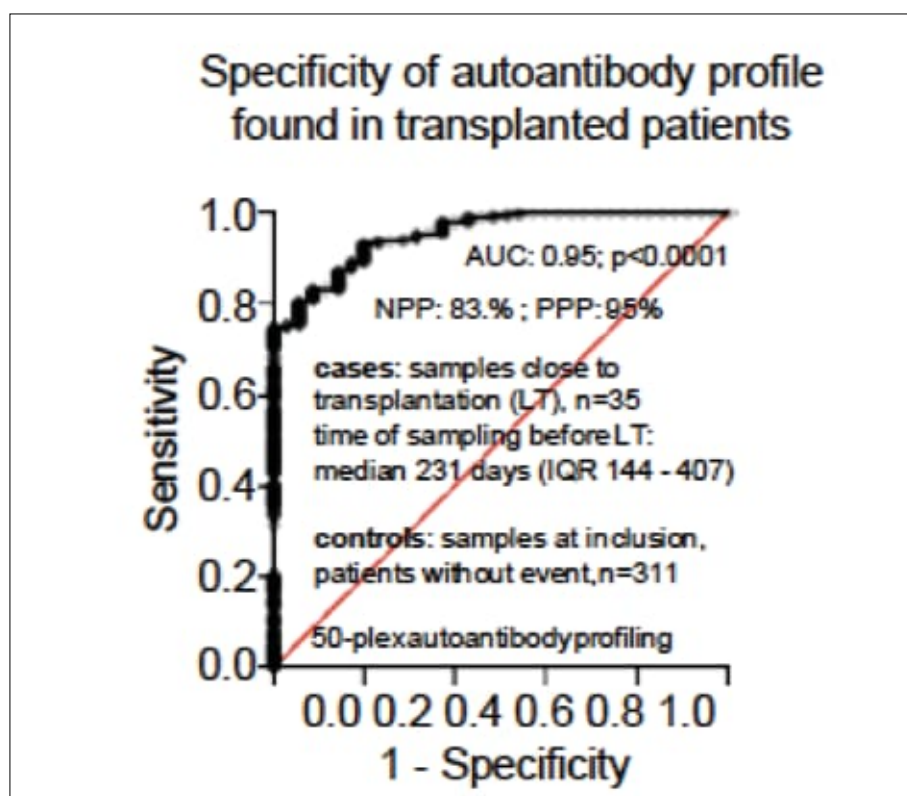
Våra studier är utförda på stora kohorter av patienter med PSC och UC i Sverige. Risken för all form av cancer är högre än för bakgrundsbefolkningen, framför allt för hepatobiliär- och kolorektal cancer, men kanske även för lymfom. Totalt sett verkar inte kolektomi vid UC skydda från att utveckla PSC men tidpunkten för kolektomi i relation till UC diagnos kan inverka. PSC är nära genetiskt besläktad med flera andra autoimmuna sjukdomar vilket vi visar epidemiologiskt med ökad förekomst av autoimmun sjukdom hos patienter med PSC och deras förstagsradsläktingar.

Autoantikropps-kuster associerade till olika fenotyper av PSC kan bidra till ökad förståelse av patogenesen, och efter validering förhoppningsvis utvecklas till prognostiska markörer.

Referenser

1. Liver. EAftSot. EASL clinical practice guidelines on sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2022;77.
2. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017;67(6):1298-1323.
3. Uhlen M, Oksvold P, Fagerberg L, et al. Towards a knowledge-based Human Protein Atlas. *Nat Biotechnol*. 2010;28(12):1248-1250.
4. Martin Cornillet a, h, * Christina Villard, a, b, h Fredrik Rorsman, c Antonio Molinaro, d Emma Nilsson, e Stergios Kechagias, f Erik von Seth, a, g and, Annika Bergquist g, **. The Swedish initiative for the study of Primary sclerosing cholangitis (SUPRIM). *eClinicalMedicine* 2024;70: 102526Published Online xxx <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102526>. 2024.

Figur 4. Receiver operating characteristic curve (ROC) jämförande autantikroppar hos levertransplanterade (n=35) med icke transplanterade patienter (n=311).



Delarbeten

- I. Lundberg Båve A, Bergquist A, Bottai M, Warnqvist A, von Seth E, Nordenvall C. Increased risk of cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Int*. 2021;15(5):1174-1182. doi:10.1007/s12072-021-10214-6
- II. Lundberg Båve A, Olén O, Söderling J, et al. Colectomy in patients with ulcerative colitis is not associated to future diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *United European Gastroenterol J*. 2023;11(5):471-481. doi:10.1002/ueg2.12388
- III. Lundberg Båve A, von Seth E, Ingre M, Nordenvall C, Bergquist A. Autoimmune diseases in primary sclerosing cholangitis and their first-degree relatives. *Hepatology*. 2024;80(3):527-535. doi:10.1097/HEP.0000000000000823
- IV. Martin Cornillet, Aiva Lundberg Båve, Dan Sun, Christina Villard, Aristeidis Grigoriadis, Erik von Seth, Hannes Jansson, Per Stål, SweHep, Ernesto Sparrelid, Niklas Björkström, Jonas Halfvarsson, Annika Bergquist. Proteome-scale autoantibody profiling in primary sclerosing cholangitis provides an ATLAS of autoimmune traits associated with clinical phenotypes and disease progression. Submitted manuscript.



Aiva Lundberg Båve

Medicine doktor
Specialist i internmedicin och medicinsk gastroenterologi och hepatologi
Biträdande överläkare, sektionschef ST gastroenterologi och hepatologi
ME Övre buk, Tema cancer
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm