

Referat av avhandlingen:

# Characterising the Phases of Inflammatory Bowel Disease: From Genetic Predisposition to Established Disease

**Titel:** Characterising the Phases of Inflammatory Bowel Disease: From Genetic Predisposition to Established Disease.

**Länk:** <https://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:oru:diva-119660>

**Avhandlingen försvarades** 28 maj 2025.

**Huvudhandledare:** Professor Jonas Halfvarson.

**Bihandledare:** Carl Mårten Lindqvist, Daniel Bergemalm & Ignacio Rangel.

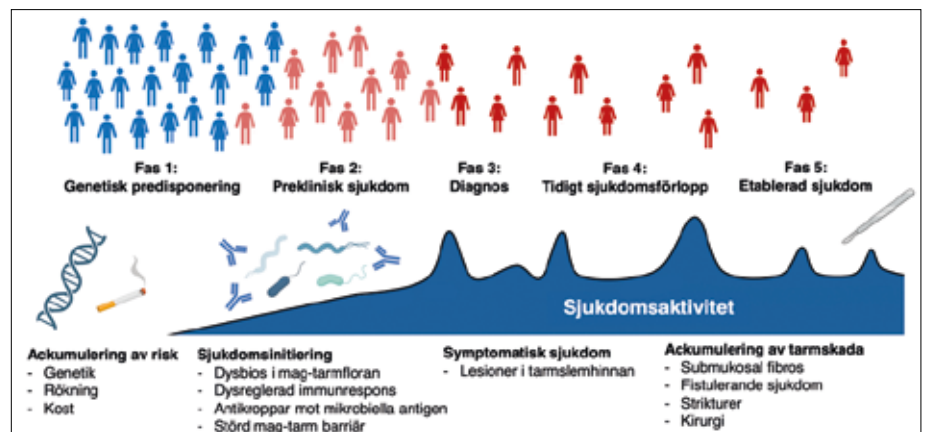
Målet med avhandlingen var att kartlägga olika faser av inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) innefattandes, (1) genetisk predisposition, (2) preklinisk sjukdom, (3) diagnos, (4) tidigt sjukdomsförlopp, och (5) etablerad sjukdom (Figur 1). För att uppnå detta använde vi oss av tvillingmetodik, proteinprofilering och analys av tarmens bakteriella mikrobiota (tarmfloran).

**Delarbete 1** var en epidemiologisk studie av svenska tvillingar, som visade att genetisk predisponering har en stor betydelse för risken att insjukna i IBD [1]. Vi utförde också heritabilitetsberäkningar. Heritabilitet är ett populationsbaserat mått som beskriver i vilken utsträckning genetiska variationer förklarar skillnader i en fenotyp. Studien konfirmerade att Crohns sjukdom (CD) har en betydligt högre heritabilitet jämfört med ulcerösa kolit (UC).

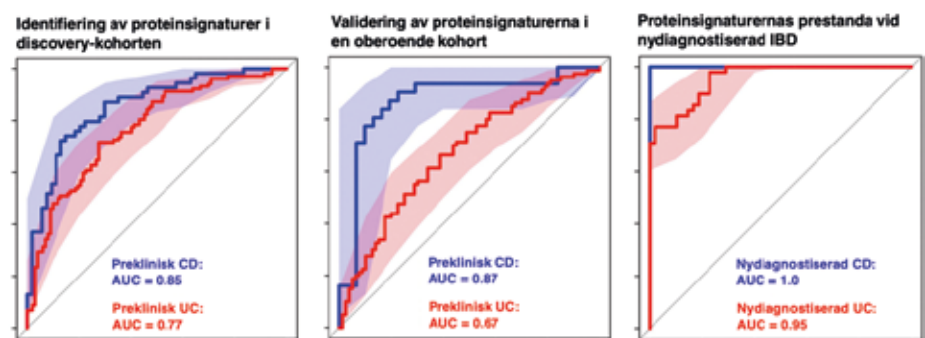
**I delarbete 2** analyserade vi blodprover tagna innan sjukdomsdebut, från individer i preklinisk sjukdomsfas [2]. Vi identifierade specifika proteinmönster som med hög precision kunde förutsäga framtida insjuknande i CD, upp till 16 år innan diagnos. Även vid UC sågs ett tydligt samband mellan förändringar i proteinmönster och framtida insjuknande, men detta var inte lika starkt som vid CD (Figur 2).

**I delarbete 3** analyserade vi tarmslemhinnans mikrobiota hos patienter som nyligen insjuknat i IBD, för att undersöka om tarmfloran kan användas som ett diagnostiskt hjälpmedel [3]. Vi kunde endast påvisa subtila skillnader i tarmfloras sammansättning när vi jämförde IBD gentemot andra

**Figur 1.** Översikt av olika faser vid inflammatorisk tarmsjukdom. Figuren är skapad i BioRender.com



**Figur 2** visar proteinsignaturers förmåga att förutsäga framtida insjuknande i Crohns sjukdom (CD) och ulcerösa kolit (UC). Signaturerna identifierades i en discovery kohort och dess prestanda validerades sedan i en oberoende kohort. Proteinsignaturerna hade också en utmärkt förmåga att särskilja patienter med nydiagnostiserad inflammatorisk tarmsjukdom från friska kontroller (IBD). AUC; Area under the curve.



tarmsjukdomar som exempelvis IBS celiaki och mikroskopisk kolit. Den diagnostiska träffsäkerheten för mikrobiota-profiler var inte bättre än en prediktionsmodell som endast innefattade kliniska variabler (kön, ålder och CRP).

**I delarbete 4** utvecklade vi ett riskverktyg, baserat på proteinmätningar i blod hos patienter som nyligen diagnostiserats med UC [4]. Patienterna följdes under ett år, och deras sjukdomsförlopp klassificerades som aggressivt eller mildt. Riskverktyget kunde

med hög precision identifiera de patienter som senare utvecklade ett aggressivt sjukdomsförlopp.

**Delarbete 5** var en longitudinell studie, där vi analyserade mängden av tarmbakterien *Faecalibacterium prausnitzii* hos patienter som haft CD i många år. *F. prausnitzii* har många anti-inflammatoriska egenskaper, och vi kunde visa på ett samband mellan förändringar i nivåer av denna bakterie och förändringar i tarmslemhinnans inflammatoriska aktivitet [5].



**Olle Grännö**

ST-läkare,  
Klinisk mikrobiologi  
Örebro Universitetssjukhus  
Örebro Universitet

**Delarbeten:**

1. Grännö O, Thunberg J, Ludvigsson JF *et al.* Heritability of Crohn's disease and ulcerative colitis: A Swedish nationwide population-based study". In manuscript
2. Grännö O, Bergemalm D, Salomon B *et al.* Preclinical Protein Signatures of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Nested Case-Control Study Within Large Population-Based Cohorts. *Gastroenterology*. 2024 Nov 26:S0016-5085(24)05741-X.
3. Grännö O, Lindqvist CM, Bergemalm D *et al.* The mucosa-associated gut microbiome in newly diagnosed inflammatory bowel disease. In manuscript.
4. Grännö O, Bergemalm D, Salomon B *et al.* A protein signature for predicting disease course in newly diagnosed ulcerative colitis. In manuscript.
5. Grännö O, Repsilber D, Seifert M *et al.* Alterations in the relative abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* correlate with changes in faecal calprotectin in patients with ileal Crohn's disease: a longitudinal study". *Scand J Gastroenterol*. 2019 May;54(5):577-585

Figurerna är reproducerade under en "Creative Commons Attribution-Non Commercial-NoDerivatives" licens <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>