

## Vetenskaplig rapport för Bengt Ihre Research Fellowship 2018-2020

Att bli antagen som en Bengt Ihre Fellow när jag precis hade börjat etablera en egen självständig forskningslinje har varit dubbelt värdefullt – dels att få ingå i själva nätverket vilket har medfört en unik möjlighet att få diskutera min forskning med framstående forskare inom fältet och dels det anslag som kommer med ett fellowship.

Nyss hemkommen ifrån en två-årig postdoc på Harvard Medical School i USA hade jag i samråd med partners där och hemma utarbetat ett projekt som jag skulle driva självständigt som kärnan i min postdoktorala forskning. Projektet fördjupar sig i de ännu oklara mekanismerna för den globala ökningen av kolorektal cancer vi sett de senaste decennierna. Denna trend ser man särskilt tydligt hos de under 50 års ålder. Mycket talar för att det finns en stark koppling mellan en modern västerländsk livsstil med utarmad och processad kost samt fysisk inaktivitet. Genom att jämföra diet, mikrobiom och genetiska och epigenetiska faktorer hos kolorektalcancerfall i så vitt skilda miljöer som Sverige, USA och Uganda hoppas vi finna molekyläpidemiologiska mönster som tillför ny kunskap. Det var med detta projekt jag sökte Bengt Ihre Research Fellowship.

Fellowshipets två år har jag ägnat åt att etablera nödvändig logistik och bygga en plattform för att möjliggöra en pilot om 90 patienter från dessa tre länder. Som väntat har det varit ett omfattande arbete att sjösätta en multicenterstudie med insamling av patientdata och biologiskt material från tre kontinenter, där ett av länderna också är ett låginkomstland med begränsad lokal forskningsinfrastruktur. Vi har nu fått etiskt godkännande i Sverige och USA och ansökan är pågående i Uganda. Vi har också utarbetat lokalt anpassade dietformulär och sett över lokala rutiner för att rekrytera patienter och identifierat de allra mest robusta metoderna för att samla biologiskt material på ett standardiserat sätt samt identifierat rutiner för material transfer mellan länderna. Vi har också etablerat en säker REDCap databas för en gemensam eCRF för alla sites. För att säkerställa progressen har vi haft fysiska möten i Uganda i april och september 2019 och i Boston i november 2019. Vi har i dagsläget rekryterat 13 av 30 patienter i Sverige och man har precis påbörjat rekrytering i USA.

Under det senaste året har det internationella samarbetet tillfälligt bromsat in pga Covid-19 och vi har i Sverige nyttjat tiden genom att addera en retrospektiv studie baserad på vår extensiva provsamlings och databas på Sahlgrenska. För att beskriva särarten i biologin hos kolorektalcancerpatienter som insjuknat före 50 års ålder tittar vi på 75 unga patienter och matchade kontroller som insjuknat i åldern 70-75 under de senaste 15 åren. Genom att nu brett analysera några nyckelmutationer, MSI status och global metylering får vi en överblick av skillnader som vi sedan använder för att selektera 15 fall i vardera gruppen för proteomik i primärtumörvävnad och metabolomik i serum. Detta kan bli en av de djupaste karaktäriseringar som finns på ett material med unga som fått tarmcancer. Vi ämnar publicera data efterhand och låta dessa fynd generera hypoteser som vi sedan prövar i nya specifika studier.

Som ett komplement till detta är vi i uppstartsfasen av en större registerstudie med syfte att identifiera vilka faktorer som predisponerar för tidig icke-hereditär kolorektal cancer.

Då hereditär cancer är ett närliggande område är jag också ansvarig i Västsverige för studien MesaCAPP som ska pröva 5-ASA som polypprofylax hos patienter med Lynch's syndrom.

Jag har under tiden också fortsatt mitt engagemang i globalkirurgisk forskning tillsammans med partners från min postdoc i USA. Det huvudspår jag har där är utvecklandet av datainsamling kring kirurgisk vård, både genom hushållsundersökningar och genom facilitetsbundna datainsamlingar. Många av publikationerna under de gångna två åren är ett resultat av denna forskning och min globala inriktning har gjort att jag återkommande föreläser om cancerepidemiologi på masterutbildningarna i global hälsa på Karolinska och i Göteborg.

Progressen i mitt arbete har stabiliserats ytterligare tack vare att jag 2019 blev tilldelad en 50% ALF-tjänst om 2+2 år och jag handleder nu en postdoc från Iran, en ST-läkare inför eventuell doktorandanmälan och en student med amanuensjänst. Inom kort ämnar jag ansöka om docentur.

### **Publikationer:**

1: Salimzadeh H, Lindskog EB, Gustavsson B, Wettergren Y, Ljungman D. Association of DNA repair gene variants with colorectal cancer: risk, toxicity, and survival. *BMC Cancer*. 2020 May 12;20(1):409. doi: 10.1186/s12885-020-06924-z. PMID: 32397974; PMCID: PMC7216326.

2: Shoman H, Sandler S, Peters A, Farooq A, Gruendl M, Trinh S, Little J, Woods A, Bolton W, Abioye A, Ljungman D. Safety and efficiency of gasless laparoscopy: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2020 Apr 30;9(1):98. doi: 10.1186/s13643-020-01365-y. PMID: 32354349; PMCID: PMC7193343.

3: Al-Shammari I, Roa L, Yorlets RR, Akerman C, Dekker A, Kelley T, Koech R, Mutuku J, Nyarango R, Nzorubara D, Spieker N, Vaidya M, Meara JG, Ljungman D. Implementation of an international standardized set of outcome indicators in pregnancy and childbirth in Kenya: Utilizing mobile technology to collect patient-reported outcomes. *PLoS One*. 2019 Oct 16;14(10):e0222978. doi: 10.1371/journal.pone.0222978. PMID: 31618249; PMCID: PMC6795527.

4: Fagman JB, Ljungman D, Falk P, Iresjö BM, Engström C, Naredi P, Lundholm K. EGFR, but not COX-2, protein in resected pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with poor survival. *Oncol Lett*. 2019 Jun;17(6):5361-5368. doi: 10.3892/ol.2019.10224. Epub 2019 Apr 5. PMID: 31186753; PMCID: PMC6507389.

5: Till BM, Rudolfson N, Saluja S, Gnanaraj J, Samad L, Ljungman D, Shrime M. Who is pirating medical literature? A bibliometric review of 28 million Sci-Hub downloads. *Lancet Glob Health*. 2019 Jan;7(1):e30-e31. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30388-7. PMID: 30554757.

6: Juran S, Gruendl M, Marks IH, Broer PN, Guzman JM, Davies J, Shrime M, Johnson W, Holmer H, Peck G, Makasa E, Hagander L, Klug SJ, Meara JG, Gelb AW, Ljungman D. The need

to collect, aggregate, and analyze global anesthesia and surgery data. *Can J Anaesth.* 2019 Feb;66(2):218-229. English. doi: 10.1007/s12630-018-1261-5. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30484168.

7: Ljungman D, Vaughan KA, Park KB, Makasa EM, Marten R, Meara JG. World Health Organization: Leading surgical care toward sustainable development in the era of globalization. *Surgery.* 2018 Dec;164(6):1137-1146. doi: 10.1016/j.surg.2018.06.057. Epub 2018 Sep 8. PMID: 30205897.

8: Citron I, Saluja S, Amundson J, Ferreira RV, Ljungman D, Alonso N, Moutinho V, Meara JG, Steer M. Surgical quality indicators in low-resource settings: A new evidence-based tool. *Surgery.* 2018 Nov;164(5):946-952. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.016. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30076026.

9: Ng-Kamstra JS, Arya S, Greenberg SLM, Kotagal M, Arsenault C, Ljungman D, Yorlets RR, Agarwal A, Frankfurter C, Nikouline A, Lai FYX, Palmqvist CL, Fu T, Mahmood T, Raju S, Sharma S, Marks IH, Bowder A, Pi L, Meara JG, Shrimme MG. Perioperative mortality rates in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2018 Jun 22;3(3):e000810. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000810. PMID: 29989045; PMCID: PMC6035511.

Accepterat av Simulation in Healthcare 2020-07-08:

Sheshadri V, Wasserman I, Peters A, Santhirapala V, Mitra S, Sandler S, Svensson E, Ljungman D, George R, Ambepu A, Krishnan J, Kataria R, Afshar S, Meara JG, Galea J, Weinstock P, Roussin C, Taylor M, Menon N, McClain C. Simulation capacity building in rural Indian hospital – A one year follow-up qualitative analysis.

#### Disposition av anslaget om 400 000 SEK under 2018-2020:

Ändamål	Beskrivning	SEK
Egen lön	Forskningstid inkl soc avg	155058
Mbarara University of Science and Technology	Logistik Uganda-siterna (20966 USD)	174706
Pyromark Q24	Metyleringsmaterial	13564
Epipect DNA Bisulfite kit	Metyleringsmaterial	10290
MSI analysis system	MSI-analysmaterial	22746
All protect tissue reagent	Preparat stabilisering	7656
OmniGene GUT	Mikrobiom material	8600
Uganda Christian University	Avgift etikansökan	4650
REDCap	Serverdrift	5125
<b>Summa</b>		<b>402395</b>