

# **Autoimmun leversygdom og samtidig kronisk inflammatorisk tarmsygdom hos børn og unge** - et PhD-projekt om fænotype, diagnostiske metoder og patientbehov

Ansøger: Fie Brantbjerg Tinning, læge og PhD studerende

## **Resume:**

*Jeg ansøger, på vegne af forskningsgruppen, Colitis-Crohn Foreningen om i alt 113.900 kr, til dækning af materialer og laboratorieomkostninger relateret til indsamling og analyse af ca. 150 leverbiopsier (61.400 kr) og til analyse af preomics (52.500 kr), begge udgør tilsammen en central del af PhD-projektet.*

PhD projektet har til formål at forbedre diagnostik af leversygdom hos børn og unge med samtidig inflammatorisk tarmsygdom (IBD), samt at sætte patienternes behov i centrum. Ved at kombinere klinisk forskning, biologiske analyser og semistrukturerede interviews ønsker projektet at bidrage til mere målrettet behandling og bedre livskvalitet for børn og unge med IBD og samtidig leversygdom.

## **PhD-projektets formål:**

- 1) At karakterisere fænotypen hos børn og unge med autoimmun leversygdom og kronisk inflammatorisk tarmsygdom (AiLD-IBD) og forbedre den diagnostiske tilgang gennem en mere præcis histologisk vurdering af leverbiopsier.
- 2) At undersøge, om histologiske og molekylære markører, herunder mikroRNA-profiler, kan forudsige sygdomsforløb og behandlingsrespons.
- 3) At karakterisere fænotypen hos børn og unge med AiLD-IBD ved hjælp af preomics og sygdomskaraktistika.
- 4) At afdække behov, livskvalitet og barrierer i hverdagen hos børn og unge med AiLD-IBD samt deres familier.
- 5) At etablere en biobank til fremtidig forskning i pædiatrisk debuterende AiLD-IBD.

## **Baggrund:**

Børn og unge med har ofte et alvorligt sygdomsforløb, som påvirker både helbred, skolegang og familieliv. En særlig udsat, men relativt lidt belyst, gruppe er de børn, som samtidig udvikler AiLD-IBDD, herunder primær skleroserende cholangitis (PSC) og autoimmun hepatitis (AIH). AiLD-IBD er forbundet med øget risiko for komplikationer, mere aggressiv sygdom og en betydelig belastning for både barnet og familien(1).

På trods af sygdommens alvor mangler der viden om, hvordan AiLD-IBD bedst diagnosticeres tidligt, hvordan sygdomsforløbet kan forudsiges, og hvordan behandlingen målrettes børn og unge. De fleste diagnostiske redskaber og kliniske retningslinjer er baseret på voksen studier og tager i begrænset omfang højde for de særlige biologiske og psykosociale forhold, der gør sig gældende i barndommen(1). Samtidig ved vi meget lidt om, hvordan det opleves at have både lever- og tarm-sygdom og møde sundhedsvæsenet.

### Pædiatrisk AiLD

AiLD hos børn omfatter primært AIH og PSC. Begge sygdomme kan føre til progredierende leverfibrose, cirrose og i sidste ende kronisk leversvigt med behov for levertransplantation. Sammenlignet med voksne har børn ofte et mere aggressivt sygdomsforløb med høj inflammatorisk aktivitet og behov for intensiv immunsuppressiv behandling(2). Diagnosen baseres på leverbiopsi, hvor inflammatoriske og strukturelle forandringer vurderes ud fra den modificerede Hepatiske AktivitetsIndeks (mHAI). Denne score er imidlertid udviklet og valideret hos voksne patienter. Mindre pædiatriske studier har vist, at mHAI har begrænset prædiktiv værdi hos børn, og at pædiatriske biopsier ofte er karakteriseret ved mere diffuse, multifokale inflammatoriske forandringer og hyppige biliære træk(3). European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) har foreslået en diagnostisk score til de pædiatriske patienter med AiLD, men denne er endnu ikke forsøgt valideret(2). Der er derfor et udtalt behov for en mere aldersspecifik, pædiatrisk histologisk vurdering.

### Pædiatrisk IBD

IBD, som inkluderer Crohn's sygdom, colitis ulcerosa og uklassificeret inflammatorisk tarmsygdom, er kroniske inflammatoriske sygdomme i mave-tarm-kanalen. Incidensen af IBD er stigende globalt, og Danmark har en af de højeste prævalenser i verden. Diagnosen stilles ved gastro- og koloskopi og ledsagende patologisk vurdering af biopsier. Endvidere kortlægges tyndtarmen ved MR skanning. Hos børn og unge har IBD ofte et mere aggressivt forløb end hos voksne med behov for tidlig og langvarig immunsuppressiv og biologisk behandling samt hyppigere kirurgiske indgreb. Pædiatrisk IBD er desuden forbundet med øget sygelighed og risiko for langtidskomplikationer, herunder kolorektal cancer(1).

### Pædiatrisk AiLD-IBD

AiLD og IBD forekommer hyppigt samtidig, og omkring 5–10 % af børn og unge med IBD har eller udvikler PSC, mens 40–60 % af børn og unge med PSC har samtidig IBD(4). Desuden har op mod to tredjedele af børn og unge med PSC også histologiske eller kliniske træk forenelige med autoimmun hepatitis. På trods af sygdommens alvor er AiLD-IBD ofte underdiagnosticeret, blandt andet

fordi lever- og tarmsygdom ikke nødvendigvis diagnosticeres samtidig(4). Den kombinerede sygdom er forbundet med høj morbiditet i barndommen og øget mortalitet i tidlig voksenalder. Således er børn og unge med AiLD-IBD i øget risiko for leverfibrose, cirrose, behov for levertransplantation samt hepatobiliære maligniteter, herunder kolangiokarcinom(1).

Både IBD og AiLD og kombinationen heraf kan være forbundet med isolation, skolefravær, begrænsninger i dagligdagen samt af angst og depression.

### MikroRNA

MikroRNA (miRNA) er små, ikke-kodende RNA-molekyler, som regulerer genekspression og spiller en central rolle i immunologiske og inflammatoriske processer. MiRNA anerkendes i stigende grad som potentielle biomarkører ved både AiLD og IBD. Teknologiske fremskridt gør det muligt at analysere miRNA-udtryk i formalinfikseret væv, herunder historiske lever- og tarmbiopsier. Identifikation af sygdomsspecifikke miRNA-signaturer kan bidrage til en bedre forståelse af patofysiologien ved AiLD-IBD og danne grundlag for nye diagnostiske og prognostiske biomarkører.

### **Hypotese**

Histologiske fund i leverbiopsier hos børn med AiLD kan forudsige sygdomsaktivitet og behandlingsrespons. AiLD-IBD hos børn og unge er associeret med en distinkt miRNA-profil i levervæv. Børn og unge med AiLD-IBD har en distinkt klinisk fænotype og en højere samlet sygdomsbyrde end patienter med AiLD eller IBD alene. Samtidig er deres og familiens oplevelser i forhold til mødet med hospitalet incl diagnostik, behandling og opfølgning utilstrækkeligt belyst.

### **Forskningsplan og metode**

PhD-projektet er tre-årigt og påbegyndes d. 1/1-2026, Det er inddelt i fire studier.

#### 1. Diagnostisk forbedring og karakterisering af leverbiopsier ved AiLD

Histologisk vurdering af leverbiopsi er fortsat guldstandard ved diagnosticering af autoimmun lever-sygdom. I dette delprojekt vil leverbiopsier fra ca. 85 børn diagnosticeret med AiLD i perioden 2010–2024 blive systematisk revurderet af to erfarne patologer ved diagnosetidspunkt og efter ét års behandling. Formålet er at undersøge sammenhængen mellem histologiske fund og kliniske samt parakliniske mål for sygdomsaktivitet. Den eksisterende mHAI-score vil blive evalueret og valideret en pædiatrisk population, og samtidig vil vi undersøge, om den nyligt foreslåede ESPGHAN-score er mere anvendelig hos børn og unge. Derudover vil vi analysere, om histologisk sværhedsgrad ved diagnose og efter ét års behandling samt tiden til biokemisk remission kan forudsige manglende respons på førstelinjebehandling med azathioprin og prednisolon. Dette kan muliggøre

tidligere identifikation af højrisikopatienter og danne grundlag for en mere individualiseret opfølgning.

## 2. miRNA-profiler ved pædiatrisk AiLD

Formålet med miRNA-studiet er at identificere og beskrive miRNA-profiler i leverbiopsier fra børn og unge med debuterende AiLD og undersøge, om disse profiler kan bidrage til forståelsen af sygdommens biologiske karakteristika og aggressivitet.

Leverbiopsier fra pædiatriske AiLD-patienter vil blive analyseret for at identificere relevante miRNA-kandidater. Disse vil efterfølgende blive søgt valideret i et efterfølgende i reverse transcription quantitative polymerase chain reaction studie.

Studiet planlægges således som et eksplorativt studie med mulighed for et efterfølgende mindre prospektivt delstudie, afhængigt af de initiale resultater.

## 3. Klinisk fænotype ved pædiatrisk AiLD-IBD

Formålet er at beskrive og sammenligne den kliniske og biologiske fænotype hos 1) børn og unge med AiLD, 2) børn og unge med IBD alene og 3) børn og unge med samtidig AiLD og IBD.

Studiet gennemføres som et kombineret retrospektivt og prospektivt kohortestudie blandt pædiatriske AiLD-patienter, der følges på Rigshospitalet. Patienterne karakteriseres ved hjælp af kliniske data, biokemiske markører i blodprøver (preomics), billeddiagnostik og histologi, herunder leverfunktion, fibroseprogression, tegn på portal hypertension, vækst og pubertetsudvikling samt forekomst og karakteristika af IBD. Patienterne følges over tid med fokus på kliniske endepunkter relateret til sygdommens sværhedsgrad, herunder behandlingsbehov, kirurgi, levertransplantation og udvikling af cancer.

## 4. Patientoplevelser hos patienter med AiLD-IBD

På trods af den alvorlige sygdomsbyrde findes der meget begrænset viden om, hvordan børn og unge med AiLD-IBD oplever mødet med sundhedsvæsenet. I dette delprojekt gennemføres semi-strukturerede interviews med patienter i alderen 10–18 år. Interviewene vil belyse, barnet og den unges møde med sundhedsvæsenet.

## **Projektorganisation og gennemførlighed**

PhD-projektet gennemføres som et samarbejde mellem Børn og Ungeafdelingen på Amager og Hvidovre Hospital og Afdeling for Børn og Unge, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet.

Projektgruppen besidder med stor klinisk og forskningsmæssig erfaring inden for pædiatrisk gastroenterologi, hepatologi, patologi og molekylærbiologi.

PhD-studerende: Fie Brantbjerg Tinning (ansøger), M.D., læge i hoveduddannelse i pædiatri

Hovedvejleder: Anne Vibeke Wewer, overlæge, klinisk lektor, PhD, Afdeling for Børn og Unge, Amager og Hvidovre Hospital.

Medvejledere: Marianne Hørby Jørgensen, overlæge, PhD, Afdeling for Børn og Unge, Rigshospitalet. Mikkel Malham, afdelingslæge, PhD, Afdeling for Børn og Unge, Amager og Hvidovre Hospital

Øvrige vejledere og samarbejdspartnere: Gro Willemoe, overlæge, Afdeling for Patologi, Rigshospitalet. Lene Buhl Riis, cheflæge, PhD, Patologiafdelingen, Herlev og Gentofte Hospital. Henriette Ytting, overlæge, PhD, klinisk lektor, Hepatologisk Afdeling A, Rigshospitalet. Johan Burisch, professor, Dr.med, PhD, Gastroenheden, Amager og Hvidovre Hospital.

Projektet er forankret i et tæt tværfagligt samarbejde mellem kliniske specialer og laboratorieforskning. Den samlede forskergruppe har solid erfaring med både kvantitative og kvalitative forskningsmetoder, adgang til relevante patientkohorter samt eksisterende biobankmateriale, hvilket sikrer høj gennemførlighed af projektet.

## **Økonomi**

Vi ansøger Colitis-Crohn Foreningen om i alt 113.900 kr, som vil dække 61.400 kr. til materialer og laboratorieomkostninger relateret til indsamling og analyse af ca.150 leverbiopsier, samt 52.500 kr til analyse af preomics, som tilsammen udgør en central del af PhD-projektet. Projektet er støttet af Louis-Hansen Fonden med 2,6 mio.kr. (jf. budget).

## **Fremtidsperspektiver og betydning**

Projektet forventes at bidrage med væsentlig ny viden, som kan forbedre tidlig diagnostik og risikostratificering hos børn og unge med AiLD- IBD. Resultaterne kan danne grundlag for mere målrettede og individualiserede behandlingsstrategier og dermed understøtte en mere effektiv og skånsom opfølgning. Samtidig vil projektet styrke patientcentreret behandling gennem øget fokus på mødet med sundhedsvæsenet. Den opnåede viden forventes desuden at kunne bidrage til udvikling af kliniske retningslinjer og screeningsstrategier og skabe et solidt fundament for større nationale og internationale forskningssamarbejder.

## **Referencer**

1. Ehrström A, Jansson S, Jørgensen MH, Wewer V, Malham M. The risk of cancer in pediatric-onset immune-mediated inflammatory diseases - A nationwide study. J Autoimmun. 2024;149:103321.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, m.fl. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(2):345–60.

3. Di Giorgio A, D'Adda A, Marseglia A, Sonzogni A, Licini L, Nicastro E, m.fl. Biliary features in liver histology of children with autoimmune liver disease. *Hepatol Int.* 2019;13(4):510–8.
4. van Rheen PF, Kolho KL, Russell RK, Aloia M, Deganello A, Hussey S, m.fl. Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease: An ESPGHAN position paper from the Hepatology Committee and the IBD Porto group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2025;80(2):374–93.