

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Svenska Neurologföreningens forskningsstipendium till Göran Jahnsons minne**  Fyll i ansökningsformuläret enligt instruktionerna. Använd teckenstorlek Times 12. Observera! Inga bilagor tillåtna. Formuläret skickas till caroline.ingre@sll.se senast den 31 mars, 2019. | | | | | |
| Datum | 2019-03-16 | | | | |
| Förnamn | | | Efternamn | | Akademisk titel |
| Ivan | | | Kmezic | | Doktorand vid KI |
| Medlem i SNF | | | Ja |  |  |
| Adress | | Döbelnsgatan 48, lgh 1501  113 52 Stockholm | | Telefonnr | 073-533 26 40 |
| Email | [ivan.kmezic@ki.se](mailto:ivan.kmezic@ki.se) |

|  |  |
| --- | --- |
| Projekttitel | Biomarkörs- och Patogenetisk Studie av inflammatorisk  polyneuropati (BioPaS studie) |

|  |  |
| --- | --- |
| Ansökt belopp | 100 000 SEK |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Har Du för det här projektet ansökt eller erhållit medel från andra anslagsgivare? | Ja  Nej | |
| Om ja, vilken? | Om ja, vilket belopp har erhållits? | Om ja, vilket belopp har ansökts om? |
| Norlins stiftelse | / | 200 000 SEK |

|  |  |
| --- | --- |
| Är projektet godkänt av forskningsetisk kommitté? Ja/nej | Ja. |
| Om ja, vilket diarienummer? | |
| 2017/952-31/1 | |

|  |  |
| --- | --- |
| Har Du erforderligt tillstånd att utföra projektet på arbetsplatsen Ja/nej | Ja. |
|  | |
|  | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Budget *Stipendiet kan betalas ut antingen till forskningsinstitutionen eller direkt till sökande. Om lönemedel ingår i budgeten och medlen betalas ut till institutionen inkluderas LKP. Om medlen betalas ut direkt till sökande ingår ej LKP.* | | | |
|  | | | |
| *Löner*  *Specificera vilka personer, månadslön inkl LKP, period, andel av lön. Utbetalning av anslaget sker till institutionen.* | | | |
| Person | Månadslön (inkl LKP) | Period | Omfattning av anställning, t ex 100%, etc |
|  |  |  |  |
| Total lönekostnad inkl LKP | | |  |
|  | | | |
| *Stipendium*  *Specificera vilka personer, tänkt stipendiesumma per månad, period. Utbetalning av anslaget sker direkt till sökande, LKP ingår ej.* | | | |
| Person | Stipendiesumma per månad | Period | |
| Ivan Kmezic | 10 000 SEK | Augusti 2019 – februari 2020 | |
| Total stipendiekostnad | | | 70 000 SEK |
|  | | | |
| *Resekostnader* | | | |
| Specificera | | | Belopp |
| European School of Neuroimmunology | | | 20 000 SEK |
|  | | | |
| *Utrustning* | | | |
| Specificera | | | Belopp |
| Landstingsansluten dator | | | 8 000 – 10 000 SEK |
|  | | | |
| *Material* | | | |
| Specificera | | | Belopp |
|  | | |  |
|  | | | |
| *Övriga kostnader* | | | |
| Specificera | | | Belopp |
|  | | |  |
|  | | | |
| *Administrativa kostnader, t ex overhead* | | | |
| Specificera vilken procentandel | | | Belopp |
|  | | |  |
|  | | | |
| **Totalsumma** | | | **100 000 SEK** |

|  |  |
| --- | --- |
| Rekvisitionsinformation | |
| Om ansökan beviljas, ska medlen betalas ut till forskningsinstitutionen eller direkt till sökande? | Forskningsinstitutionen  Direkt till sökande |
| *Om medlen ska betalas ut till institutionen:* | |
| Institution, Universitet |  |
| Kontonummer till institutionen (postgiro/bankgiro) |  |
| Referens |  |
| *Om medlen ska betalas ut direkt till sökande:* | |
| Kontoinnehavare | Ivan Kmezic |
| Bankkonto (inkl clearingnr) | 830314–4755 (clearingnr 3300) |

|  |
| --- |
| Projektbeskrivning Projektbeskrivningen ska innehålla följande rubriker: 1. Målsättning, 2. Bakgrund, 3. Metod och genomförande, 4. Betydelse, 5. Litteraturreferenser. Omfattningen får inte överskrida 2 sidor inklusive referenser. Teckenstorlek 12 ska användas. |
| **1. Målsättning**  Att undersöka inflammatoriska, neurodegenerativa, metabola, genetiska och virala biomarkörer hos patienter med inflammatorisk polyneuropati samt korrelera dessa fynd till funktionsnivå/livskvalitet, sjukdomssvårighetsgraden och behandlingssvar mätt med sjukdomsspecifika skattningsskalor och neurofysiologiska fynd, samt kliniska variabler. Målsättning är att hitta diagnostiska och prognostiska biomarkörer.  **2. Bakgrund**  Polyneuropati betyder en störd funktion i nervtrådar i det perifera nervsystemet. Symtom består av muskelsvaghet, känselnedsättning, smärta, koordinationssvårigheter, urin- och tarminkontinens och även påverkan på blodtryck och hjärtpuls. Progresshastighet och funktionsnedsättning skiljer sig beroende på etiologi. Etiologin varierar mellan infektioner, ärftliga och metabola störningar, inflammatoriska orsaker, nutritionsstörningar m.fl (1). Prevalensen av PNP är 1,6% i hela populationer och i åldersgruppen över 60 år är prevalensen 6,5% (2). Detta gör PNP till en av de mest prevalenta neurologiska sjukdomar.  Trots tillgång till ett antal möjliga analyser, är det svårt att skilja inflammatoriska polyneuropatier från icke-inflammatoriska sådana. Till skillnad från de flesta icke-inflammatoriska polyneuropatier är de inflammatoriska polyneuropatierna behandlingsbara och därmed viktigt att kunna diagnostisera. Inflammatoriska polyneuropatier indelas i två stora grupper: akut form (GBS, Guillain-Barré syndrom) och kroniska former (CIDP, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati; MMN, multifokal motorisk neuropati; PDN, paraproteinemi-relaterad demyeliniserande neuropati) (3). Inflammatoriska polyneuropatier uppstår p.g.a. ett immunologiskt angrepp mot perifera nerver, men immunopatogenesen är inte helt kartlagd. Det finns bevis för inblandning av autoreaktiva T och B lymfocyter samt monocyter/makrofager i perifert blod samt i nervvävnad (4, 5). I brist på specifik immunterapi för varje subtyp av inflammatorisk polyneuropati, består behandlingen av ospecifika immunomodulerande terapier, som enbart ca 70% av patienter svarar på (6).  Idag finns det inga specifika diagnostiska biomarkörer för någon av ovannämnda polyneuropati subtyper. Inte heller finns det förloppskänsliga biomarkörer som kan användas i prognostiskt syfte och för att bättre kunna styra effekt av de dyrbara läkemedel som används för behandling. Att identifiera potentiella biomarkörer för inflammatoriska polyneuropatier kan underlättas genom samanalys av ett relativt stort antal biologiska markörer i blod och cerebrospinalvätska (CSV) för att hitta avvikande mönster som är specifika för den akuta, respektive de kroniska formerna. Kunskapsutveckling i fältet proteomics tillåter idag screening av blod och CSV för ett stort antal proteiner vid ett och samma analystillfälle (7). Mindre undersökningar har gjorts men en storskalig screening för potentiella metabola, inflammatoriska och neurodegenerativa faktorer i blod och CSV har inte gjorts tidigare för inflammatoriska polyneuropatier (8).  **3. Metod och genomförande**  Patienter diagnostiserade med inflammatorisk polyneuropati (GBS, CIDP, PDN och MMN) kommer att inkluderas i studien. Kontrollerna kommer att bestå av 1) patienter med en annan neuroinflammatorisk sjukdom (MS, multipel skleros), 2) patienter med icke-inflammatoriska neurologiska sjukdomar såsom amyotrofisk lateral skleros (ALS) och spänningshuvudvärk, 3) patienter med icke-inflammatorisk polyneuropati, samt 4) helt friska kontrollpersoner.  Denna studie är en retrospektiv studie. Omkring 2 ml plasma samt parade CSV prov sparade sedan 2003 i Biobanken vid Neurologiska kliniken Karolinska Universitetssjukhuset (KS) från patienter och kontroller kommer att användas. Helblod (serum och plasma) och CSV från patienter med akut och kronisk inflammatorisk polyneuropati under olika sjukdomsstadier (akut vs. konvalescens) kommer att analyseras för följande proteiner och lösliga/cellbundna faktorer: *sCD27,* *neurofilament (NfL), Tau,* *S-100B, NSE, calprotectin, urat, haptoglobin, orosomukoid, IL-6, CRP, albumin, cystatin C, IgG, fibrinogen, beta-trace protein och lätta kappa-kedjor*. Dessa analyser görs i ett redan etablerat samarbete på Klinisk kemi KS, Neurokemlab Sahlgrenska Universitetssjukhuset och forskningslaboratoriet vid Neurologiska kliniken Akademiska Sjukhuset Uppsala, samt forskningslaboratoriet vid Neurologiska kliniken KS Huddinge. Som utvidgning av denna biomarkörsstudie avser jag att analysera hundratals olika proteiner i plasma och CSV med s.k. multiplex proteonomics assay i samarbete med Olink Bioscience i Uppsala. Alla fynd kommer att korreleras till kliniska variabler, funktionsnivå/livskvalitet (mätt med EQ5DL), sjukdomssvårighetsgraden och behandlingssvar mätt med validerade sjukdomsspecifika skattningsskalor av en specialiserad fysioterapeut/arbetsterapeut (GBS-disability scale, INCAT-skala, RODS-skala, handstyrka mätt med Jamar dynamometer) och neurofysiologiska fynd. Övriga kliniska variabler utgörs av ålder, kön, sjukdomsduration, yrke, alkohol och tobakskonsumtion, ärftlighet, övriga sjukdomstillstånd, läkemedelsanamnes, kliniska symtom och statusfynd.  **Vetenskapliga frågeställningar**  1) Förekommer avvikande nivåer av inflammatoriska, neurodegenerativa, metabola, virala biomarkörer i blod och CSV vid inflammatoriska polyneuropatier jämfört med kontroller?  2) Är de akuta och kroniska inflammatoriska samt icke-inflammatoriska polyneuropatierna behäftade med ett för respektive sjukdom specifikt mönster av biomarkörer i blod och/eller CSV?  3) Korrelerar nivåer av dessa markörer i blod och/eller CSV med sjukdomssvårighetsgraden, förloppet och övriga kliniska parametrar?  4) Korrelerar nivåer av dessa biomarkörer med svar på immunoterapi?  **4. Betydelse**  En ökad förståelse av bakomliggande orsak till olika subtyper av polyneuropati samt identifiering av biomarkörer som antingen är diagnostiska för respektive subtyp av polyneuropati, och/eller visar sig korrelera till förlopp och svar på behandling, kommer att tillföra en väsentlig klinisk nytta. Ökad diagnostisk säkerhet och möjligheter till individualiserad immunterapi för dessa sjukdomar, kommer att kunna bidra till en förbättrad prognos och minskat mänskligt lidande. För patienter med inflammatorisk polyneuropati är det angeläget att öka förståelsen för bakomliggande orsaker till sjukdomen och faktorer som kan påverka progresshastighet och svar på immunoterapi, för att i framtiden ha möjlighet att även kunna erbjuda en riktad behandling som leder till en förbättrad prognos och bättre omhändertagande. Detta kommer i sin tur att minska sjukdomsbördan, både för patienterna och samhället, genom exempelvis ökad arbetsförmåga, minskat antal sjukskrivningar, minskat behov av inneliggande vård, minskade socioekonomiska konsekvenser och ökad livskvalité.  **5. Litteraturreferenser**  (1) Mygland et al. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. Eur J Neurol. 2001 ;8 :157-65.  (2) Hoffman et al. Impairments and comorbidities of polyneuropathy revealed by population-based analyses.Neurology 2015 ; 84 :1644-51.  (3) Wong and Yuki.Autoimmune inflammatory neuropathies: updates in pathogenesis, diagnosis, and treatment. Curr Opin Neurol. 2015; 28(5):468–73.  (4) Willson HJ et al. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2016 Aug 13; 338 (10 045): 717-27.  (5) Lunn MP et al. Diagnosis and treatment in inflammatory neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Mar; 80 (3): 249 – 58.  (6) Press et al. Inflammatorisk polyneuropatier kan behandlas framgångsrikt. Läkartidningen 2012; 19:950-4.  (7) Yang et al. Comparative proteomics analysis of cerebrospinal fluid of patients with Guillain-Barré syndrome. Cell Mol Neurobiol. 2008; 28(5):737-44.  (8) Brettschneider et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Guillain-Barré syndrome - where do we stand? J Neurol. 2009;256(1):3–12. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Curriculum Vitae** Fyll i fälten i omvänd kronologisk ordning, dvs börja med den senast genomförda utbildningen, yrkestitel, etc. Omfattningen av CV får ej överstiga 1.5 sida. Använd teckenstorlek 12. | |
| Namn | Titel |
| Ivan Kmezic | läkare |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***A.*** *Akademisk utbildning* | | | |
| Utbildning | Examen | Examensår | Ämnesområde |
| - Forskarutbildning  - Läkarprogrammet | /  Ja | Pågående  2008 | - Institution för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm  - Medicinska Fakulteten, Zagrebs Universitet, Kroatien |

|  |  |
| --- | --- |
| ***B.*** *Professionella befattningar* | |
| Period (år) | Befattning |
| - 2018-tillsvidare  - 2014 – 2018  - 2013 – 2014  - 2011 – 2012  - 2010 – 2011  - 2009 – 2009  - 2006 – 2008  - 2004 – 2006 | - Specialistläkare i neurologi vid Tema Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  - Specialisttjänstgöring i neurologi vid Neurologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset (fortsättning av ST-tjänst som jag påbörjat vid Danderyds sjukhus, v.g. se nedan)  - Specialisttjänstgöring i neurologi vid Medicinkliniken/neurosektionen, Danderyds sjukhus AB, Stockholm  - AT-tjänstgöring vid Lindesbergs lasarett, Örebro läns landsting.  - Vikarierande underläkartjänst vid Brommageriatriken AB, Stockholm  - Anställning, motsvarande underläkare i Sverige, vid Kliniken för gastroenterologi och hepatologi, Universitetssjukhuset Merkur, Zagreb, Kroatien  - Anställning, motsvarande studieassistent i Sverige, vid Medicinska Fakulteten, Institutionen för internmedicin, Zagreb, Kroatien  - Anställning, motsvarande studieassistent i Sverige, vid Medicinska Fakulteten, Institutionen för mikrobiologi, Zagreb, Kroatien |

|  |
| --- |
| ***C.*** *Undervisning och handledarskap* |
| - Deltar i utbildningen av läkarkandidater vid Tema Neuro (f.d. Neurologkliniken), Karolinska Universitetssjukhuset/Karolinska Institutet. |
| - Deltar i utbildningen (föreläsningsuppdrag) av logopeder och arbetsterapeuter vid Tema  Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset/Karolinska Institutet.  - Fristående föreläsning om polyneuropatier vid ortopedtekniska årsmötet 2018. |

|  |  |
| --- | --- |
| ***D.*** *Utmärkelser* | |
| År | Utmärkelse |
|  |  |

|  |
| --- |
| ***E.*** *Övrigt* |
| Forskningsarbete om epigenetiska mekanismer och DNA-metylering vid Institutionen för biologi och genetik, Medicinska Fakulteten, Zagreb, Kroatien.  Forskningsresultaten presenterades på "15th International Society of Developmental Biologists Congress " i Sydney, Australien på temat "Inheritance of epigenetically induced changes of the male gonad in two generations of rats". |
|  |

|  |
| --- |
| Publikationslista Lista max 10 st utvalda publikationer utan att överstiga 1 sida. Teckenstorlek 12. |
| 1. [Ivan Kmezic](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kmezic%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28439420), [Jan Weinberg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Weinberg%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28439420),[Dan Hauzenberger](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hauzenberger%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28439420), [Farouk Hashim](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hashim%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28439420), [Evangelia Kollia](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kollia%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28439420), [Monika Klimkowska](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Klimkowska%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28439420), [Inger Nennesmo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nennesmo%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28439420),and  [Martin Paucar](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Paucar%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28439420). An unusual cause of fatal rapid-onset ataxia plus syndrome. [Cerebellum Ataxias](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399832/). 2017; 4: 5. |