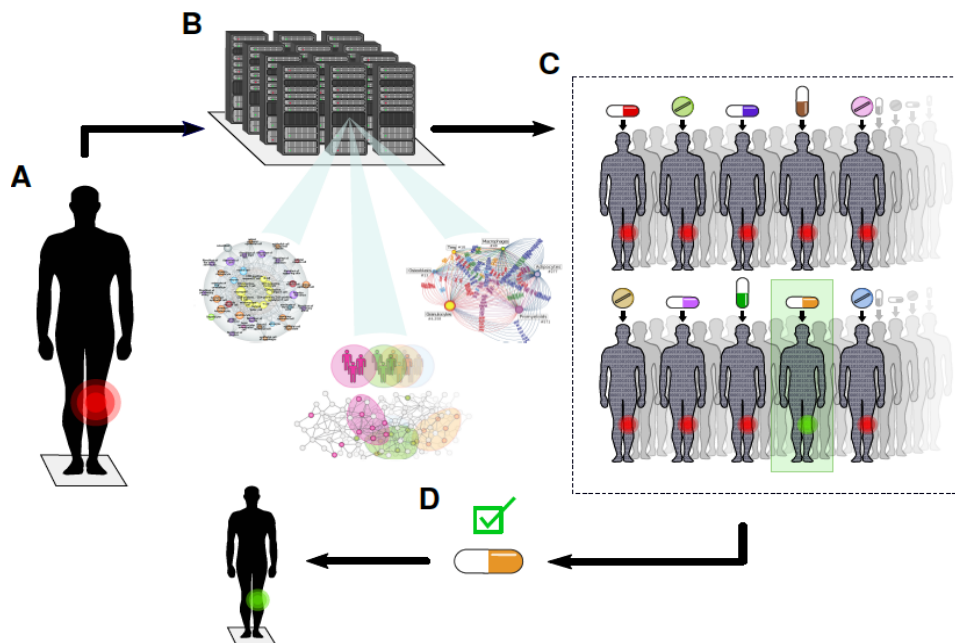


Digitala tvillingar för att skräddarsy behandling till patienter med inflammatoriska sjukdomar

Inflammatoriska sjukdomar har komplicerade sjukdomsmekanismer som kan skilja sig mellan patienter med samma diagnos. En ny metod som skapa digitala tvillingar av sådana sjukdomar kan hjälpa oss att hitta rätt medicin för rätt patient.

Inflammatoriska sjukdomar innefattar många vanliga sjukdomar som t.ex. reumatoid artrit, multipel skleros, och inflammatorisk tarmsjukdom. Miljontals människor drabbas världen över. Trots att flera nya mediciner utvecklats blir många patienter inte bättre av sin behandling.

För att förbättra behandlingen av patienter konstruerar vi digitala tvillingar (DT) av den inflammerade vävnaden från enskilda patienter. DT är datormodeller som konstrueras med en teknik som vi kallar scDrugPrio. Den organiserar tusentals molekylära förändringar i vävnadsprover och skapar en digital representation av inflammationen. Varje DT behandlas med tusentals mediciner för att hitta ett läkemedel som passar just den enskilda patienten.



Bildtext: A) Patienter med olika inflammatoriska sjukdomar. B) Med datorernas hjälp konstrueras digitala tvillingar av varje patients sjukdom. C) Dessa digitala tvillingar datorbehandlas med tusentals olika läkemedel för att identifiera det bästa läkemedlet för den unika patienten. D) Patienten erhåller det läkemedlet som behandlar hans sjukdom bäst.

Referens: Björnsson, B., et al.; Digital twins to personalize medicine. *Genome Med* 12, 4 (2020).

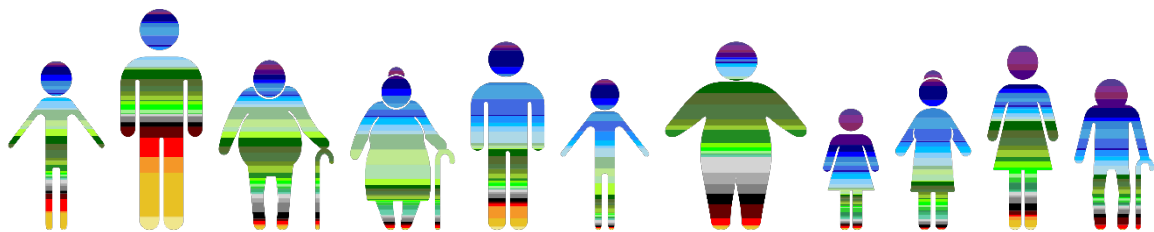
Skillnader i patienters genuttryck kan förklara varierande behandlingseffekt

Även med våra bästa och dyraste läkemedel får endast 25–50% av patienterna effekt av medicinerna. Varför är det så?

En förklaring är sjukdomarnas enorma komplexitet. Tusentals gener kan ändra aktivitet i många olika celltyper och vävnader. Genaktiviteten kan dessutom variera mellan patienter med samma diagnos.

Trots dem cellulära skillnaderna mellan individer får patienter med samma diagnos ofta samma behandling i dagens sjukvård. Däri finns ett glapp mellan kunskapen om hur sjukdomarna fungerar på cellnivå och hur vi idag väljer att behandla.

Med hjälp av DT kan vi beskriva och behandla de komplicerade molekylära förändringarna hos enskilda patienter. Vi testade DT bland annat på data från elva patienter med Crohn's sjukdom. För dessa patienter hade man tagit vävnadsprover innan man satte in standardbehandling och DT kunde förutsäga vilka patienter skulle få effekt av standardbehandlingen.



ALL PATIENTS ARE DIFFERENT!

Bildtext: DT av elva individuella patienter med Crohn's sjukdom visade stora molekylära skillnader mellan patienternas immuncells nivåer i den inflammerade vävnaden. I figuren ovan representeras immuncellerna av olika färger. Figuren är framtagen med hjälp av BioRender.com.

Sjukdomsmodellen fångar viktiga biologiska kännetecken

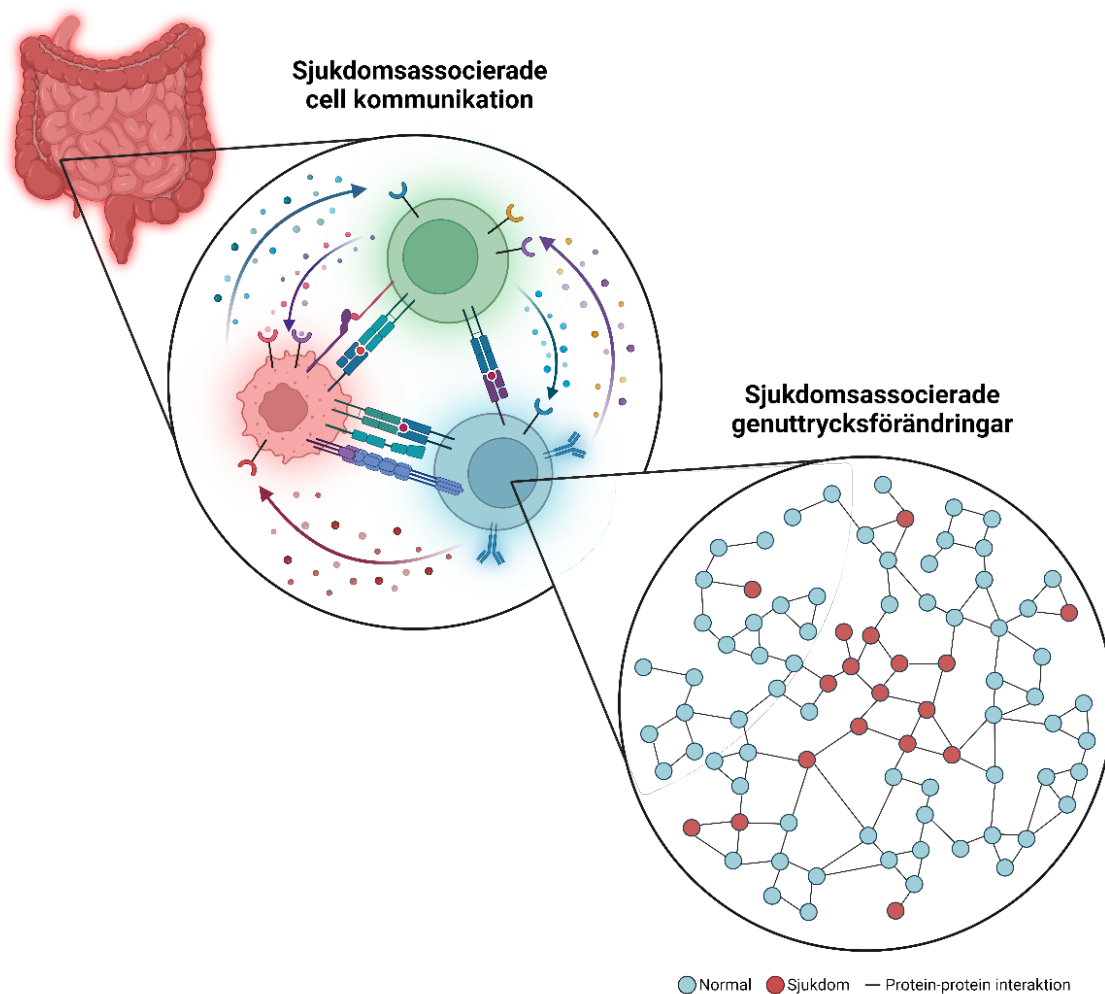
Den nya metoden för att konstruera DT, scDrugPrio, behöver data från den inflammerade vävnaden i fråga. Sådana vävnadsprover tas i många fall ändå rutinmässigt i dagens sjukvård-

Ett exempel är de millimeterstora vävnadsproverna som tas från tarmen hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom.

När vävnadsproverna är tagna analyseras dessa med en metod som kallas *single cell RNA-sequencing*. Denna metod tillåter mätning av aktiviteten hos alla människans tusentals gener i tiotusentals enskilda celler. DT konstrueras genom att jämföra mätresultaten från sjuk och frisk vävnad och innefattar modeller av hur cellerna kommunicerar med varandra med hjälp av olika molekyler.

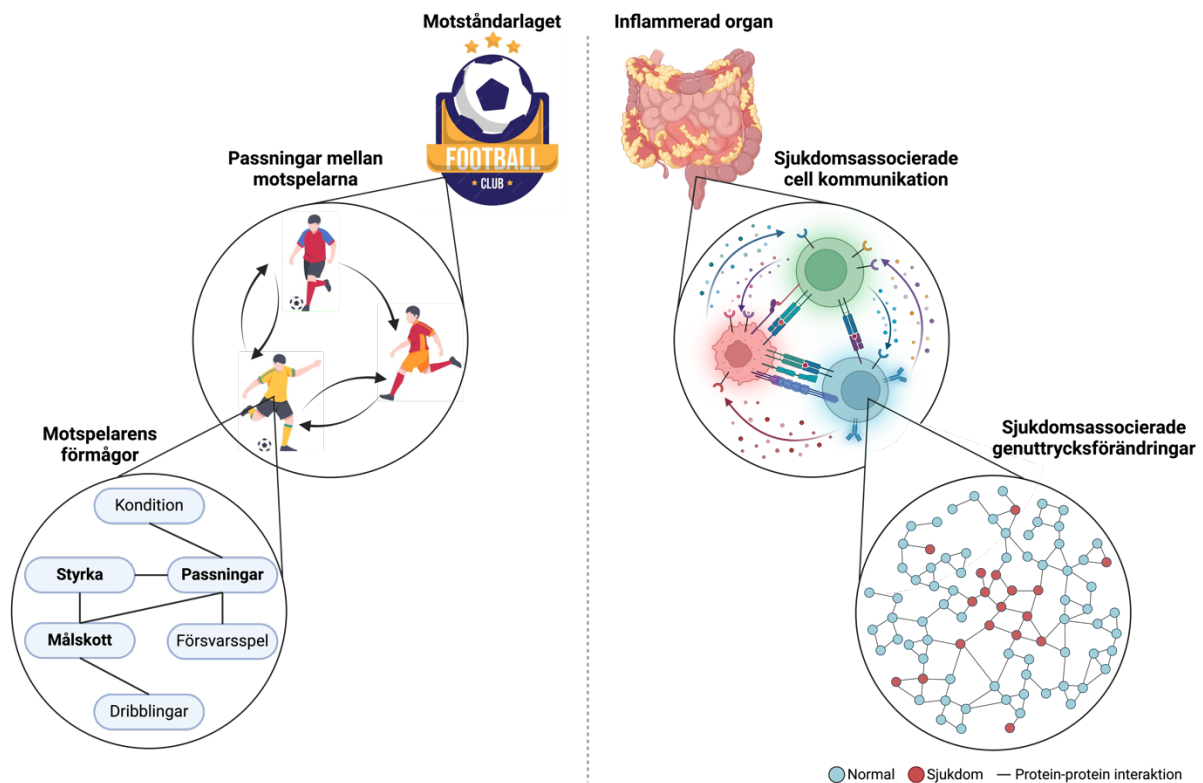
Sådana modeller kan jämföras med hur fotbollslag organiseras på olika sätt utifrån hur spelarna passar till varandra. I stället för spelare identifierar vår metod, scDrugPrio, de celler som får och ger mest molekylära passningar. Inuti dessa celler identifieras på ett liknande sätt de viktigaste molekylära förändringarna och databehandlar dessa med tusentals mediciner. Resultatet av analyserna blir en rankad lista där scDrugPrio prioriterar de läkemedel som bäst motverkar styrkorna hos motståndarlagets bästa spelare. Eller i andra ord, scDrugPrio prioriterar läkemedel som bäst motverkar de viktigaste sjukdomsassocierade förändringar i de viktigaste celltyperna.

Inflammerad organ



Bildtext: Vår datormodell, scDrugPrio, analyserar flera biologiskt viktiga aspekter av sjukdom för att välja rätt behandling. Baserad på ett vävnadsprov från de sjuka organen undersöker scDrugPrio hur kommunikationen mellan olika celltyper påverkas av sjukdomen och vilka sjukdomsassocierade genuttrycksförändringar varje celltyp uppvisar. Informationen sammanvägs för att hitta läkemedel som motverkar de mest viktigaste genuttrycksförändringarna i de mest sjukdomsdrivande celltyperna. Figuren är framtagen med hjälp av BioRender.com.

ALTERNATIV BILD (som passar med metaforen):



Bildtext: Analysen av motståndarlaget i fotboll identifieras nyckelspelare och deras respektive styrkor och svagheter för att lägga upp en strategi. Liket analyserar scDrugPrio flera biologiskt viktiga aspekter av sjukdom för att välja rätt behandling. scDrugPrio undersöker hur kommunikationen mellan olika celltyper påverkas av sjukdomen och vilka sjukdomsassocierade genuttrycksförändringar varje celltyp uppvisar. Informationen sammanvägs för att hitta läkemedel som motverkar de mest viktigaste genuttrycksförändringarna i de mest sjukdomsdrivande celltyperna. Figuren är framtagen med hjälp av BioRender.com.

Framtidsvisionen: Digitala tvillingar

Medan forskningsprojektet visar att skräddarsytt behandling är möjligt behöver större studier genomföras för att visa att scDrugPrio är tillförlitligt innan det kan bli en klinisk verklighet. Första steget blir nu att göra om studien med fler patienter. Nästa steg efter det planeras bli genomförandet av en klinisk studie där vi använder scDrugPrio för att välja en individualiserad behandling för patienter. Målet är då att påvisa att individanpassad behandling med scDrugPrio ger bättre effekt än standardbehandling.

På lång sikt är min förhoppning att vi kan utveckla datormodeller som kan användas för att följa patienten genom livet, så kallade digitala tvillingar. En digital tvilling skulle i så fall kunna användas för att diagnosticera sjukdom, utvärdera befintlig behandling och välja ny behandling.

Vill du läsa mer?

Artikeln: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-024-01314-7>
Schäfer, S., Smelik, M., Sysoev, O. *et al.* scDrugPrio: a framework for the analysis of single-cell transcriptomics to address multiple problems in precision medicine in immune-mediated inflammatory diseases. *Genome Med* **16**, 42 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01314-7>