**Rapport**

**Per Westermark, Uppsala universitet**

De senaste åren har inneburit stora framgångar i att förstå naturen och uppkomstmekanismen vid olika amyloidossjukdomar, kanske fr.a. de som förorsakas av aggregerat transtyretin (ATTR). Denna ökande kunskap har också lett till flera nya behandlingsmetoder, först med medicin som stabiliserar TTR och förhindrar att det ger upphov till amyloid och senare med substanser som minskar produktionen av TTR. Ytterligare metoder är under utveckling, t.ex. antikroppar som binder abnormt TTR. Gemensamt för all denna behandling är att den är mest framgångsrik om sjukdomen upptäcks på ett tidigt stadium.

En viktig uppgift är alltså att hitta tidiga tecken till ATTR amyloidos. Detta gäller såväl ärftlig transtyretinamyloidos som den där mutation saknas, vildtyps-transtyretinamyloidos. Ett sådant tecken är karpaltunnelsyndrom, ett tillstånd där den nerv som går till handflatan kläms in. Karpaltunnelsyndrom kan uppträda åtskilliga år innan ATTR sjukdomen blir tydlig. Amyloidinlagringar av transtyretin är vanliga i det gula ligamentet i ryggraden och vi arbetar efter en hypotes att sådana inlagringar kan klämma till de nerver som går ut från ryggmärgen till benen och förorsaka tillståndet lumbal spinal stenos, alltså en tillklämning av nerver. Tillsammans med forskare i Stockholm och Umeå undersöker vi ligamentdelar som tagits bort vid operation för spinal stenos. Alla 250 patienter i denna studie har nu rekryterats och vi fann ATTR amyloid i 38% av fallen, mest uttalat hos äldre män. De med hög grad av förändringar erbjuds utredning av hjärtfunktion. Denna del av forskningsprogrammet pågår. De preliminära resultaten tyder på att lumbal spinal stenos hos en del patienter kan vara ett tidigt tecken på ATTR amyloidos med hjärtengagemang. Ett indirekt stöd för detta är att ett flertal patienter med stora amyloidinlagrlngar i det gula ligamentet också haft karpaltunnelsyndrom.

Vi har sedan många år arbetat med att utveckla en diagnostikmetod som baseras på förekomst av amyloid i underhudens fettvävnad. Tillsammans med läkare i Umeå (Anan, Suhr och Wixner) har vi förfinat metoden där provet numera tas med en hudstans. Rätt utförd ger denna enklare metod tillräckligt mycket fettvävnad både för diagnos och för typbestämning. Genom Pfizer har vi spelat in en film som kommer att ligga på nätet och vara tillgänglig för alla som vill tillämpa metoden.

Ärftlig transtyretinamyloidos av svensk typ (med aminosyran metionin i stället för valin i position 30, V30M) finns som två distinkta varianter, typ A som mest drabbar äldre och där amyloidfibrillen till stor del består av delar av transtyretinmolekylen och typ B där yngre dominerar och där endast helt transtyretin ger upphov till amyloid. Uppdelningen har stor betydelse eftersom typ A patienter ofta får kraftiga inlaglagringar i hjärtat. Typerna skiljer sig också på flera andra sätt, bl.a. genom att levertransplantation visat sig mest gynnsam hos patienter med typ B amyloid. I framtida läkemedelsstudier kommer det att vara viktigt att skilja på de två formerna.

Det är ännu helt oklart varför V30M uppträder med två så olika varianter trots att det är fråga om samma mutation. I ett arbete tillsammans med Umeå-forskarna har vi funnit att det inom familjer nästan alltid är samma typ, alltså antingen typ A eller typ B. Detta kan tyda på en ännu okänd ärftlig faktor men omgivningsfaktorer kan inte uteslutas. I en pågående studie undersöker vi om typ A kan gå över i typ B och vice versa. De perliminära resultaten talar för att så inte är fallet. Detta är ett mycket viktigt fynd.

För vår förståelse av naturen hos transtyretinamyloidos, varför sjukdomen uppstår och hur den ska kunna diagnostiseras tidigt, har det långvariga samarbetet med FAMY och FAMY Norrbotten haft en helt avgörande betydelse. Det alltid positiva bemötandet när vi önskat prover är imponerande liksom engagemanget i att försöka skapa ekonomiska förutsättningar för fortsatt forskning. Ett stort tack till FAMY, FAMY Norrbotten och Stiftelsen AMYL.