**Transthyretin – ett tveeggat svärd med både fysiologiska och patologiska egenskaper.**

Proteinet transthyretin (TTR) hör till gruppen av proteiner som även har en förmåga att anta en patologisk form kallad amyloid. Dessa proteiner övergår i denna process från sin lösliga form till att istället anta en fiberliknande makrostruktur. Vad gäller TTR så ger detta bland annat upphov till sjukdomen familjär amyloidos med polyneuropati. I gruppen av amyloida proteiner hittar vi dock kopplingar till ca 30 övriga patologier i människa inkl. Alzheimer’s sjukdom samt diabetes typ II.

Amyloida strukturer är förhållandevis enkla i sin sammansättning och är en struktur som många olika proteiner kan anta bara de störs ur sitt normala jämviktsläge. Det kan handla om en mutation likt den man finner i TTR i norra Sverige där aminosyran valine bytts ut mot aminosyran methionin. Det kan även handla om att proteinet utsätts för en denaturerande miljö. Här tror man att det något lägre pH värde man finner inne i cell kan utgöra en sådan faktor. Amyloida strukturer i kroppen har dock en vävnadsskadande effekt och för att dessa inte ska bildas så finns ett antal inhiberande mekanismer. Här känner man till en handfull proteiner med förmågan att störa amyloidbildning. Intressant nog så är TTR ett av dessa proteiner. Det hela kan tyckas motsägelsefullt och varför skulle ett protein med egna amyloidbildande egenskaper på samma gång vara kopplat till att förhindra uppkomst av andra amyloider? Förklaringen är inte helt utrönt men vid en närmare granskning heller inte orimlig då amyloida strukturer på många sätt liknar varandra och där samma egenskaper som får amyloid att bildas även verkar behövas för att störa denna process. TTR var tillsammans med proteinet apoplipoprotein E de första proteinerna som upptäcktes ha en förmåga att störa amyloidbildning av Aβ (associerad till Alzheimer’s sjukdom). Här har TTR en starkt positiv effekt och bromsar utveckling av sjukdomen. Vi och andra studerar denna effekt och har i de här sammanhangen utrönt stora delar av dessa molekylära mekanismer. TTR har förutom denna förmåga alldeles nyligen även visat sig kunna störa amyloidbildning av islet-amyloid-polypeptide (IAPP). Intressant nog uttrycks TTR tillsammans med IAPP. Fältet runt TTR och IAPP är i det närmaste outforskat och frågan om TTR har en roll att spela vid förhindrandet av diabetes typ II är uppenbar.

Här uppstår dock en rad andra frågor så som; kan paralleller dras till dess effekt på Aβ och Alzheimer’s sjukdom och kan mekanismen bakom dess inhiberande effekt korreleras till dess egen bildning av amyloid? Preliminära data pekar på att detta hänger ihop. En kanske ännu intressantare fråga är dock ifall vi kan påverka dessa reaktioner? Vi har karakteriserat interaktion mellan TTR och Aβ samt TTR och IAPP och har här även undersökt om de möjligheter vi har att modullera TTR terapeutisk även har en effekt? Resultaten pekar på att transthyretins inneboende instabilitet är kopplad till dess amyloidinhiberande förmåga och att proteinet därför inte kan vara för stabilt då det isåfall tappar även sin amyloidinhiberande förmåga.

Vi kan redan idag påvisa hur en terapeutisk modullering av TTR och dess stabilitet på ett kraftfullt sätt kan påverka dess amyloidinhiberande egenskaper. Problemet är multifaktoriellt och man måste beakta de betingelser vi har i kroppen. Vi har i vår approach fokuserat specifikt på de intracellulära miljöer där det verkar alltmer sannolikt att amyloid i huvudsak bildas. Vi hoppas att under hösten kunna presentera en ny bild av TTR och dess roll i både diabetes typ II samt Alzheimer’s sjukdom där vi på samma gång även visar att dessa inhiberande egenskaper är kopplade till transthyretins egen förmåga att bilda amyloid. Vi kan redan idag peka på terapeutiska möjligheter men även potentiella risker med att påverka TTR.

De patologiska egenskaperna hos TTR ger upphov till en rad olika symptom och bland dessa finns även grumlingar i ögats glaskropp. Ögat är i detta sammanhang ett isolerat system och har även sin egen produktion av TTR. Här arbetar vi på en möjlighet att permanent stänga ned produktionen av TTR genom den nya tekniken CRISPR/Cas9. Denna approach är permanent och behöver till skillnad från de RNA baserade metoderna inte upprepas. Vi hoppas även här att under våren presentera resultat på detta område vilket bör ge svar på ifall detta är något som skulle kunna utvecklas till en permanent och profylaktisk behandling.

Vi vill i dessa sammanhang även passa på att tacka FAMY, FAMY-Norrbotten för dess stöd vilket är ett mycket välkommet bidrag till vårt arbete.

Publikationer 2018-2020

1. Gharibyan AL, Islam T, Pettersson N, Golchin SA, Lundgren J, Johansson G, Genot M, Schultz N, Wennström M, **Olofsson A.** Apolipoprotein E Interferes with IAPP Aggregation and Protects Pericytes from IAPP-Induced Toxicity. **Biomolecules**. 2020 Jan 14;10(1). doi: 10.3390/biom10010134. PubMed PMID: 31947546.

2. Islam T, Gharibyan AL, Lee CC, **Olofsson A.**

Morphological analysis of Apolipoprotein E binding to Aβ Amyloid using a combination of Surface Plasmon Resonance, Immunogold Labeling and Scanning Electron Microscopy. **BMC Biotechnol**. 2019 Dec 11;19(1):97. doi: 10.1186/s12896-019-0589-4. PubMed PMID: 31829176; PubMed Central PMCID: PMC6907347.

3. Islam T, Gharibyan AL, Golchin SA, Pettersson N, Brännström K, Hedberg I, Virta MM, Olofsson L, **Olofsson A**.

Apolipoprotein E impairs amyloid-β fibril elongation and maturation. **FEBS J**. 2019 Sep 30;. doi: 10.1111/febs.15075. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31571352.

4. Singh P, Adolfsson DE, Ådén J, Cairns AG, Bartens C, Brännström K, **Olofsson A**, Almqvist F. Pyridine-Fused 2-Pyridones via Povarov and A3 Reactions: Rapid Generation of Highly Functionalized Tricyclic Heterocycles Capable of Amyloid Fibril Binding. **J Org Chem**. 2019 Apr 5;84(7):3887-3903. doi: 10.1021/acs.joc.8b03015. Epub 2019 Mar 20. PubMed PMID: 30862161.

5. Interspecies Variation between Fish and Human Transthyretins in 2 Their Binding of Thyroid-Disrupting Chemicals. Jin Zhang, Christin Grundström, Kristoffer Brannström, Irina Iakovleva, Mikael Lindberg, **Anders Olofsson**, Patrik L. Andersson and A. Elisabeth Sauer-Eriksson

**Environ Sci Technol. 2018 Oct 2.** doi: 10.1021/acs.est.8b03581**.**

**6.** Transthyretin Interferes with Aβ Amyloid Formation by Redirecting Oligomeric Nuclei into Non-Amyloid Aggregates. Nilsson L, Pamrén A, Islam T, Brännström K, Golchin SA, Pettersson N, Iakovleva I, Sandblad L, Gharibyan AL, **Olofsson A.**

**J Mol Biol. 2018 Jun 8**. pii: S0022-2836(18)30581-3. doi: 10.1016/j.jmb.2018.06.005.

**7.** The Properties of Amyloid-β Fibrils Are Determined by their Path of Formation.

Brännström K, Islam T, Gharibyan AL, Iakovleva I, Nilsson L, Lee CC, Sandblad L, Pamrén A, **Olofsson A.**

**J Mol Biol. 2018 Jun 22;430(13):1940-1949.** doi: 10.1016/j.jmb.2018.05.001.

**8.** Scanning Electron Microscopy as a tool for evaluating morphology of amyloid structures formed on Surface Plasmon Resonance chips. Kristoffer Brännströma, Anna L. Gharibyan, Tohidul Islama, Irina Iakovleva, Lina Nilsson, Cheng Choo Lee, Linda Sandblad, Annelie Pamren and **Anders Olofsson.**

**Data in Brief, August 2018**, Pages 1166-1170. https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.05.129

**9.** Amyloid-beta 1-40 is associated with alterations in NG2+ pericyte population ex vivo and in vitro.

Schultz N, Brännström K, Byman E, Moussaud S, Nielsen HM; Netherlands Brain Bank, **Olofsson A** Wennström M**. Aging Cell. 2018 Jun;17(3):e12728**. doi: 10.1111/acel.12728. Epub 2018 Feb 17.