**Redovisning anslag FAMY-Norrbotten 2020**

2020 var på många sätt ett märkligt år med restriktioner och mycket arbete hemifrån. Forskargruppens arbete på institutionen för Medicinsk kemi och biofysik vid Umeå universitet, har glädjande nog dock inte påverkats i någon större bemärkelse även om alla numera håller avstånd samt bär munskydd.

Det övergripande målet är att förstå sjukdomen familjär amyloidos med polyneuropati (FAP) samt dess bakomliggande faktorer. Här studerar vi vad som gör att plasmaproteinet transthyretin kan övergå från sin normala form till dess sjukdomsassocierade fibrillära form, mer känd under beteckningen amyloid. Vi undersöker dock samtidigt proteinets roll vid sjukdomar som Alzheimer’s samt diabetes typ II där det vid Alzheimer’s sjukdom visat sig ge ett inte oansenligt skydd och där vi på goda grunder anar en liknande funktion vad gäller diabetes typ II. Det gångna året har erbjudit en del intressanta överaskningar och mycket pekar idag på att proteinets amyloidogena egenskaper och dessa amyloidinhiberande egenskaper utgör två sidor av samma mynt. Den ena egenskapen verkar med andra ord kräva den andra.

Vi studerar bland annat hur transthyretin påverkar amyloidbildning av peptiden Aβ samt IAPP, associerade till utveckling av Alzheimer’s sjukdom respektive diabetes typ II. Vi kan här visa att proteinets stabilitet spelar en avgörande roll och att det vid en lägre stabilitet på ett positivt sätt hämmar amyloidbildning av både Aβ samt IAPP. Aggregering av Aβ leder till amyloida depositioner i hjärnan och dessa amyloida plack är en klassisk fenotyp för Alzheimer’s sjukdom. På ett liknande sätt aggregerar även peptiden IAPP i bukspottskörteln vilket har en vävnadskadande effekt och reducerar de insulinproducerande β-cellerna i antal. Intressant att notera är att transthyretin förutom i levern även i hjärnan men specifikt även i de insulinproducerande β-cellerna som drabbas vid diabetes typ II. Transthyretins skyddande effekt i hjärnan är väl dokumenterad. Dess förekomst i pankreas β-celler är dock sannolikt inte en slump och en skyddande mekanism kan på goda grunder antas även här. Vi kan i ett nyligen publicerat arbete avslöja mekanismen med vilken TTR hämmar IAPP och vi tror att samma fynd i stort även kan appliceras på Aβ. Vad gäller dess effekt på IAPP så har stabiliteten hos TTR en avgörande inverkan och korrelerar omvänt proportionellt med dess hämmande förmåga. Vi kan visa att stabiliserande läkemedel såsom Diflunisal och Vyndaqel negativt påverka proteinets förmåga att förhindra amyloidbildning av Aβ samt IAPP. Eventuella effekter till följd av detta kan idag dock inte förutsägas men pekar på behovet av att beakta alla delar i både patologi och behandling.

Arbetet har dock på ett oväntat sätt exponerat hur transthyretins amyloidinhiberande effekt intressant nog verkar kontrolleras av de celler som uttrycker proteinet. Då detta även verkar sammanlänkat med dess egna inneboende amyloidogena egenskaper så undersöker vi nu om fenomenet utgör en hittills okänd möjlighet att reglera den felaktiga veckning av transthyretin, den mekanism som utgör själva grunden till utveckling av familjär amyloidos med polyneuropati (FAP). Preliminära data indikerar detta och vi ser nu fram mot att i detalj utröna denna möjlighet som vi anser har en mycket intressant och spännande potential där en ny terapeutisk ingång kan möjligen skulle kunna exponeras.

Stödet från FAMY utgör ett mycket värdefullt bidrag för att kunna bedriva denna forskning och jag kan inte nog understryka vikten av dessa anslag.

**Artiklar publicerade Mars 2020 – Mars 2021**

 **1.** Sanduni Wasana Jayaweera, Solmaz Surano, Nina Pettersson, Elvira Oskarsson, Lovisa Lettius, Anna L. Gharibyan, Intissar Anan, and **Anders Olofsson.**

Mechanisms of Transthyretin Inhibition of IAPP Amyloid Formation

***Accepted Biomolecules 4 March 2021***

**2.** Intramolecular Povarov Reactions for the Synthesis of Chromenopyridine Fused 2-Pyridone Polyheterocycles Binding to α-Synuclein and Amyloid-β Fibrils.

Adolfsson DE, Tyagi M, Singh P, Deuschmann A, Ådén J, Gharibyan AL, Jayaweera SW, Lindgren AEG, **Olofsson A**, Almqvist F.

J Org Chem. 2020 Nov 6;85(21):14174-14189. doi: 10.1021/acs.joc.0c01699. Epub 2020 Oct 25.

**3.** Tohidul Islam, Anna Gharibyan, Solmaz A. Golchin, Nina Pettersson, Kristoffer Brännström, Isabell Hedberg, Merit-Miriam Virta, Linnea Olofsson and **Anders Olofsson**

Apolipoprotein E impairs amyloid-β fibril elongation and maturation

FEBS J. 2020 Mar;287(6):1208-1219. doi: 10.1111/febs.15075.