**Elisabet Ihse Forskningsrapport för 2020**

Som vi alla vet så har det varit ett väldigt annorlunda år som har passerat. Vi har alla känt av det i våra privatliv, men det har också påverkat mångas arbetssituation, så även min. Forskningen har tyvärr fått stå till sidan en del detta år. I början av pandemin var saker lite kaos-artat med diagnostikverksamheten då det var mycket sjukfrånvaro som behövdes täckas upp, så all min tid gick åt till att få den att fungera. När saker väl stabiliserades har jag arbetat hemifrån till väldigt stor del, vilket varit svårt att förena på bästa sätt med forskningen.

I förra årets forskningsrapport berättade jag om mina försök att utveckla ett blodprov för att kunna diagnosticera ATTR amyloidos, med hjälp av en antikropp som vi tagit fram som endast binder TTR som är aggregerat eller missformat och inte binder TTR som har sin vanliga form. Vi hade då utvecklat en metod, så kallad ELISA, som kunde skilja på TTR i amyloid från vävnad mot TTR i vanlig form. Nästa steg var att testa denna metod på blodprover från patienter, och tanken var att blodprover skulle samlas in under 2020. Pandemin kom dock och satte käppar i hjulet för detta och insamlingen har gått mycket långsammare än det var tänkt. Så vi har ännu inte undersökt hur den framtagna ELISAn fungerar på blodprov. Insamlingen pågår dock, och förhoppningsvis kommer vi kunna fortsätta undersöka detta inom inte alltför lång framtid.

Ett av de andra projekten jag ansökte om har däremot fallit väldigt väl ut. Som ni vet så ställer vi diagnosen ATTR amyloidos i de flesta fall genom en bukfettsbiopsi. Den färgar vi först med ett ämne som binder amyloid (som har det något underliga namnet ”kongorött”), för att på så sätt se om det finns amyloid i vävnaden. Om amyloid hittas så är nästa steg att bestämma vilken typ det är, dvs vilket protein det är som bygger upp de amyloida fibrillerna. TTR är ju endast ett av många andra proteiner som kan bilda amyloid. I vanliga fall bestämmer vi typen genom en metod som heter Western blotting, som fungerar utmärkt för att se om det är ATTR amyloidos eller någon annan typ. Den här metoden är dock inte så känslig, dvs det krävs att det finns relativt mycket amyloid i provet för att den ska fungera. Ibland hittas dock endast ytterst lite amyloid, kanske bara en enda eller några få pyttesmå ploppar. Detta händer dessutom ganska ofta just vad gäller ATTR amyloidos, dels då ATTR fibriller av typ A tenderar att inte hamna i bukfett i några större mängder, och dels då personer som vet att de är bärare av en TTR variant ofta söker vård tidigt i förloppet då inte så mycket amyloid hunnit bildas. När det finns för lite amyloid i ett prov för att Western blotting metoden ska fungera så använder vi en metod som heter immunhistokemi istället.

För att bestämma vilken typ av amyloid det är används antikroppar som binder till de olika proteiner som kan bilda amyloid. Vi har utvecklat dessa antikroppar själva och antikropparna vi har mot TTR fungerar utmärkt i western blot samt vid immunhistokemi på alla olika vävnader utom just bukfett, där de bara binder vissa områden av amyloiden. Det betyder att när det endast finns en eller några få pyttesmå ploppar amyloid så kan det hända att antikropparna inte binder fast att amyloiden består av TTR. Vi vet inte riktigt varför antikroppen beter sig så här, men man kan behandla vävnader med olika lösningar som kan hjälpa antikroppen att binda. Vi har testat lite olika sådana lösningar och har nu hittat en som gör att antikroppen binder mycket bättre. Detta ökar därmed sannolikheten att vi kan ställa diagnosen ATTR amyloidos tidigare i förloppet

Förutom detta projekt har jag även påbörjat två intressanta projekt med Prof Per Hammarström i Linköping under året. Han och hans kollegor har utvecklat en rad olika molekyler (sk LCO:er) som binder till amyloid, men som skiljer sig från det traditionellt använda kongorött på olika sätt.

Det ena sättet de skiljer sig åt mot kongorött är att det verkar som att de kan binda protein-aggregat som ännu inte hunnit bilda de stora amyloida fibriller som behövs för att kongorött ska binda, dvs de kan möjligen hitta aggregerat TTR tidigare än vad kongorött kan. Förhoppningen är alltså att användning av någon av dessa LCO:er kan leda till att vi kan hitta aggregat TTR tidigare än vad vi kan idag. Detta blir speciellt av vikt i de frustrerande situationer där vi inte hittar någon amyloid i vävnaden med kongorött, trots att patienten har en TTR variant och känner av symptom.

Det andra som är speciellt med LCO:erna är att de får lite olika färg när det bundit till amyloiden, beroende på strukturen på fibrillerna. Förhoppningen är att något av dessa ämnen därmed ska kunna skilja på de två ATTR fibrilltyperna, fibrilltyp A och B. I dagsläget använder vi western blotting för att kunna bestämma fibrilltypen i ett prov, men denna metod är en väldigt tidskrävande och ganska krånglig metod, och de flesta sjukhus världen över har därför inte möjlighet att använda den. LCO:er är dock enklare att använda. Om LCO:er kan användas för att skilja på fibrilltyperna, skulle det därmed inte bara bli enklare för oss i vår diagnostikverksamhet utan förhoppningsvis även göra att många fler läkare världen över kan bestämma ATTR amyloidos patienters fibrilltyp.

Det har varit väldigt tråkigt att inte kunna åka upp och träffa er alla i år som vi brukar i februari. Det är alltid lika givande och inspirerande att träffa er, samtidigt som det är ett ypperligt tillfälle att diskutera resultat och starta nya samarbeten oss forskare emellan. Jag hoppas verkligen att mötet kan bli av som vanligt 2022!