**Rapport för 2021, Per Westermark**

**Transtyretinamyloidos: uppkomst och diagnos**

Vi har sedan många år arbetat med att utveckla och förbättra metoder att ställa diagnosen systemisk amyloidos och att avgöra vilken typ som föreligger. Glädjande nog har ett flertal behandlingar utvecklats och dessa skiljer sig i allmänhet helt mellan de olika amyloidosformerna. Därmed har också kraven på en exakt diagnos ökat. Vi introducerade biopsi från bukens underhuds-fettvävnad för att påvisa amyloid och även för att bestämma typ. Det senare gör vi huvudsakligen med antikroppar som vi använder på olika sätt. Eftersom användbara antikroppar inte går att köpa framställer vi egna, s.k. monoklonala antikroppar, en process som är både tidsödande och dyr. Vi använder antikropparna både för att märka in direkt på snitt, s.k. immunhistokemi, och för att bestämma amyloidtypen med hjälp av elektroforetisk metod (”western blot”). Den senare metoden använder vi bl.a. för att kunna skilja mellan typ A och typ B vid ärtlig ATTR amyloidos. Vi får prover från hela landet och antalet har ökat kontinuerligt. Vår kliniska amyloidgrupp har också vuxit med två personer: Ulrika Thelander, specialistläkare i klinisk patologi, och Justina Damjanovic Vesterlund, molekylärbiolog. Ytterligare en person skall rekryteras så att diagnostikverksamheten för amyloidos även på sikt är garanterad.

Transtyretin (ATTR) amyloid förekommer ofta i led- och ligamentvävnad hos äldre personer och även hos personer med ärftlig amyloidos. Vi misstänkte att sådan amyloid kan vara medverkande till uppkomst av lumbal spinal stenos, ett tillstånd där nerver skadas genom att de kläms där de lämnar ryggraden och som leder till problem från rygg och ben. I en stor studie kunde vi tillsammans med forskare i Stockholm och Umeå visa att ATTR amyloid är mycket vanlig i vävnad som avlägsnats vid operation för spinal stenos. Vår teori ärr att amyloiden dels är en åtminstone bidragande orsak till stenosen och dels att den är ett tecken på systemisk amyloidos med risk för senare hjärtsjukdom. En uppföljningsstudie pågår där patienter med riklig ATTR amyloid i operationspreparaten genomgår hjärtundersökning. Resultat väntas om kanske något år.

Under senare år har det kommit allt fler rapporter om att också andra förslitningssjukdomar i leder och ligament, fr.a. artros, skulle kunna hänga samman med ATTR amyloidos. Vi fann i den stora studien av spinal stenos inte bara ATTR amyloid utan också annan amyloid av oklar natur. Ofta kunde vi se inlagringar av denna okända amyloidform tillsammans med ATTR amyloid på ett sätt som talar för att det inte är en effekt av slumpen. Kan det vara så att det är denna andra amyloid som startar ATTR-inlagringarna? Vi arbetar dårför nu med att försöka klarlägga naturen hos denna amyloidform. Detta är en inte alldeles enkel uppgift och vi använder här proteinkemiska metoder, antikroppar mot kända proteiner och masspektrometri.

Skelett skintigrafi, en avbildningsmetod där man injicerar kalkbindande spårämnen i blodbanan, används alltmer för att diagnostisera hjärtinlagringar, både vid ärftlig och icke ärftlig (’vildtyp’) ATTR amyloidos. I Sverige används här DPD-skintigrafi. Metoden används ofta för att skilja mellan AL och ATTR amyloidos då det är främst vid ATTR amyloidos som markören binder in. Bakgrunden till inbindning har varit oklar då man inte kunnat påvisa påfallande kalkinlagringar i biopsier från hjärta. Emellertid kunde vi visa (i ett nu publicerat arbete) att det i mer centrala delar av hjärtat, fr.a. i området mellan förmak och kamrar, finns skyar av stora mängder av mycket små förkalkningar, vanligtvis mindre än 0.001 mm i diameter. Dessa är ojämnt spridda. Vi fann liknande mikroförkalkningar i hjärtvävnad vid AL amyloidos men i mindre omfattning. Metoden är alltså inte specifik för ATTR amyloidos. Ett potentiellt ännu viktigare fynd gjorde vi när vi tillämpade elektronmikroskopi på hjärtinlagringarna och fann att mikroförkalkningarna har ett mycket säreget utseende, inte alls strukturlöst som vi hade väntat oss. De är rundade och ser ut att inte enbart innehålla kalk utan även protein och ibland även vara omgivna av membran, något som kan tala för att de bildats inuti celler. Vi tror att dessa mängder av små förkalkande partiklar beror på någon viktig process i hjärtmuskelcellerna. För att spåra denna process försöker vi nu att ta reda på vilka proteiner som finns inne i mikroförklakningarna. Detta gör vi initialt med hjälp av immunelektronmikroskopi där ytterst små guldpartiklar kläds med antikroppar mot kända proteiner. Guldpartiklarna får sedan reagera med mycket tunna snitt av vävnad och det ekeltrontäta guldet ses tydligt i elektronmikroskopet och visar om och var de speciella proteinerna finns.

Vi uppskattar mycket samarbetet med FAMY, FAMY Norrbotten och stiflelsen AMYL och är imponerade av föreningarnas aktiviteter. Det var roligt att åter få komma upp till mötet, denna gång i Piteå och få redogöra litet för våra aktiviteter. Vi tackar för det ekonomiska stödet som betyder mycket för vår verksamhet.

Uppsala 11 juli 2022

Per Westermark (för hela gruppen)