**Rapport: Transthyretinamyloidos: uppkomst och diagnos, Per Westermark**

**Amyloid i hjärtat**

Ab03979-bla2677  2Vår grupp i Uppsala har, tillsammans med forskare vid Umeå universitet, visat att ATTR-amyloidos (ATTR=transtyretin i amyloidform) av V30M natur (”Skelleftesjukan”) förekommer som två typer, typ A och typ B. De två typerna skiljer sig på många sätt, bl.a. i deras effekt på hjärtat. Vi försöker förstå uppkomsten och betydelsen av dessa två amyloidformer. Båda dessa typer består av samma sorts protein men vid typ B finns bara hela molekyler medan typ A innehåller en blandning av helt TTR och bitar därav. På ännu okänt sätt får de två amyloidmaterialen olika effekter på hjärtat. Personer med typ A riskerar att få mera utbredda inlagringar av amyloid i hjärtats muskulatur än typ B, vilka kan leda till hjärtmuskelsvaghet. Typ B, å andra sidan, kan vara förknippad med att hjärtat arbetar oregelbundet (arytmi). Vi har undersökt amyloiden i hjärtbiopsier från de båda typerna och funnit skillnad, inte bara i utbredning utan också i förhållande till hjärtmuskelcellerna. Vi har tidigare sett att tunna amyloidsträngar ser ut att sticka in i sådana celler vid typ B men inte vid typ A. Hjärtmuskelcellerna har en mycket speciell struktur, bl.a. genom att de innehåller trådar som sköter sammandragningen (kontraktionen). De innehåller också mycket smala kanaler, som kallas T-tubuli, som står i direkt förbindelse med cellernas utsida och som kläds av en karakteristisk hinna (ett membran). Kanalerna har en avgörande betydelse för hjärtats sammandragningsmekanism. Vi försöker se om den amyloid som sticker in i hjärtmuskelcellerna i verkligheten ligger inne i kanalerna. Skulle det vara så att kanalerna fyllts med amyloid så måste muskelcellernas funktion påverkats markant. Vi försöker därför avgöra om den amyloid som sticker in i cellerna omges av ett membran. Med hjälp av en speciell typ av mikroskopi (konfokalmikroskopi) där vi använder oss av fluorescerande antikroppar, kan vi tydligt se att typ B amyloid går in cellerna, se figuren. Vi har så här långt inte lyckats åskådligöra cellmembranen tydligt, men arbetet fortsätter med fler antikroppar.

**Figur**: Mikroskopiskt tvärsnitt av hjärtmuskel där muskeltrådarna är blekt gröna. Amyloid som omger många muskelceller är orange-gula och cellkärnor i fler olika sorts celler blå. De vita pilarna pekar på områden där amyloid går in i muskelceller. De skarpt gröna partierna markerar membranprotein.

**Hur kan vi förbättra diagnostiken av typ A och typ B ATTR-amyloidos?**

Vi utvecklade tillsammans med forskare i Umeå en metod att särskilja de två transtyretinamyloidformerna A och B med hjälp av biopsier från bukfettvävnad. Metoden är en smula komplicerad då den kräver att proteiner i fettvävnaden analyseras med elektrofores följd av tillsättande av speciella antikroppar, som vi själva har tagit fram då de inte finns tillgängliga kommersiellt. Vi använder metoden idag kliniskt men den kräver en viss mängd amyloid för att fungera. Det vore en stor fördel om man kunde använda antikroppar direkt på mikroskopiska preparat, även sådana med liten mängd amyloid. En sådan metod skulle dessutom vara enklare och snabbare. Tillsammans med forskare vid Medicinsk Cellbiologi i Uppsala har vi därför startat ett projekt med att framställa specifika, s.k. monoklonala antikroppar, som ska känna igen klyvningsstället i transtyretinmolekylen vid typ A inlagringar. Vi hoppas mycket av projektet! En del av detta arbete, som är relativt dyrt, stöds av Pfizer, USA.

Vi har i många år fått stöd av föreningarna FAMY Norrbotten och FAMY Västerbotten samt Stiftelsen AMYL för vilket vi är mycket tacksamma. Samarbetet med föreningarna har haft avgörande betydelse för det utvecklingsarbete vi bedriver.