Forskningsrapport 2022

På neurologen Karolinska Universitetsjukhuset startades 2019 en longitudinell biomarkörsstudie för patienter med ärftlig transtyretinamyloidos (ATTRv) samt anlagsbärare med känd mutation i TTR genen där det finns risk att utveckla ATTRv.

Det övergripande syftet med studien BIOFAP är att försöka identifiera en diagnostisk och/eller prognostisk biomarkör. Det saknas fortfarande ett lättillgängligt, icke-invasivt sätt att undersöka om sjukdomen har brutit ut hos anlagsbärare. Att via ett blodprov kunna påvisa en biomarkör som indikerar att sjukdomen har brutit ut vore mycket angeläget. Önskvärt är även en biomarkör som signalerar en försämring av neuropatin, vilket kan leda till beslut om terapiskifte.

Alla ATTRv patienter samt anlagsbärare som har kontakt med neurologmottagningen erbjuds att delta. Studien innebär inga extra besök utan insamling av blodprover samt övrig data (kliniska skalor, hälsoenkäter, symtomskalor) görs i samband med kliniska besök.

I vår aktuella kohort i BIOFAP i maj 2023 ingår 34 ATTRv patienter (43-89 år, medianålder 71,5 år. 74% är män), samt 46 anlagsbärare (33-84 år, median 50 år, 37% är män). Den övervägande majoriteten av patienterna har mutationen V30M som är den vanligaste i Sverige. Inte riktigt alla våra patienter på mottagningen är inkluderade i studien men de allra flesta.

Som en första delstudie i projektet har vi inlett ett samarbete med klinisk kemi, Sahlgrenska Universitet, Göteborg, för att analysera två biomarkörer (plasma-neurofilament light (pNFL) samt plasma – glial fibrillary acidic protein (pGFAP)).

Neurofilament är viktiga byggstenar i cellskelettet i nervtrådar, samt deltar i flera viktiga processer i nervcellen såsom tex transport av ämnen i nervtråden. Stegrat NFL anses vara en markör för nedbrytning av nervceller/nervtrådar. Vid flera neurologiska sjukdomar som drabbar centrala nervsystemet (hjärna och ryggmärg) såsom MS, ALS, demenser mfl ser man ökade nivåer av NFL i ryggmärgsvätska. Vid sjukdomar som drabbar det perifera nervsystemet såsom polyneuropati (PNP) kan NFL i blodplasma (pNFL) vara förhöjt, vilket har visats vid olika orsaker till neuropati såsom inflammatoriska PNP, ärftlig PNP, diabetesorsakad neuropati mfl.

Vid polyneuropati hos patienter med ATTRv har visats att pNFL korrelerar med svårighetsgraden av polyneuropatin (Maia et al. Amyloid 2020. Luigietti et al. Neurol Sci 2022. Kapoor et al. JPNS 2019). Data från APOLLO studien (fas tre studie som jämförde patisiran med placebo) visar att pNFL ökade hos placebogruppen och sjönk i behandlingsgruppen med patisiran, vilket talar för att pNFL kan vara en markör för behandlingseffekt (Ticau et al Neurology 2021).

Enstaka studie talar för att det inte finns någon skillnad mellan friska kontroller och asymtomatiska bärare i nivån av pNFL (Louwsma et al. Amyloid 2021), samt att pNFL kan skilja mellan asymtomatiska bärare från tidigt symtomatiska patienter (Maia et al. Amyloid 2020).

Glial fibrillary acidic protein (GFAP) är ett protein i cellskelettet i stödjeceller i nervsystemet. Det är välkänt att GFAP i blod stiger vid sjukdomar/skador i centrala nervsystemet (traumatisk hjärnskada, MS, stroke och demens), men väldigt få studier som studerat p-GFAP vid polyneuropatier. Det finns indikationer på att p-GFAP stiger främst vid axonala polyneuropatier vilket är den varianten patienter med ATTRv drabbas av (Notturno et al Muscle and Nerve 2009).

Vi har inkluderat sammanlagt 61 personer, 27 patienter och 34 anlagsbärare i den här studien. Bland patienterna var medianåldern 71 år och 67% var män. Bärarna var yngre, medianålder 50 år, och där var 65% kvinnor.

Vi fann en signifikant skillnad mellan de båda grupperna, patienter och bärare, både vad gäller pNFL och p-GFAP. Vi kan se att båda markörerna korrelerar med ålder vilket är förväntat. Vi kan vidare se att båda markörena korrelerar med neuropatins svårighetsgrad. Bilder bifogas ej då det är opublicerad data. Fortsatta analyser av data pågår.