

Forskningsrapport 2017

Anders Olofsson, Medicinsk Biokemi och Biofysik. Umeå Universitet.

Risker och möjligheter med att transthyretin suppression

Möjligheterna till effektiva behandlingar mot transthyretin (TTR) relaterad amyloidos har nog aldrig tidigare varit större och man attackerar problemet från flera olika håll. De RNA-baserade teknologier som nu utvecklas är mycket intressanta och ger en möjlighet att reducera koncentrationen av TTR i kroppen. Tillsammans med de stabiliserande substanser som utvecklats ger det goda möjligheter att bromsa sjukdomens förlopp.

Vi har undersökt en teknik som också bygger på genterapi där vi använt den nya tekniken CRISPR/Cas9. Denna approach är permanent och behöver till skillnad från de RNA baserade metoderna inte upprepas. Vi kan idag rapportera att vi hittills lyckas reducera uttrycket av TTR med 25% i ett modellsystem baserat på mus. Målet på 100% är alltså ännu inte nåt med resultaten bör ses som en framgång och nu återstår tekniska lösningar för att få upp effektiviteten.

Det verkar idag mycket troligt att TTR, som är ett evolutionärt mycket konserverat protein har funktioner som ligger bortom att bara fungera som ett transportprotein för tyroxinhormon och vitamin-A(indirekt). En mycket intressant och kanske även märklig egenskap är att TTR har en skyddande roll vad gäller andra amyloider. Hit räknas bland annat A β peptiden associerat till Alzheimers sjukdom, men även amyloida strukturer man finner på bakterier där man visat att TTR påverkar dess förmåga att bilda biofilm.

Vi har studerat TTR och dess interaktion med A β och kan idag visa på den molekylära mekanismen bakom dess inhiberande effekt och hur TTR påverkar intressant nog selektivt påverkar den kanske i särklass mest intressant sammansättningen av A β i dess väg mot att bilda amyloid. Vi ser dessa studier som viktiga komplement till att man idag modulerar nivåerna av TTR där man bör vara uppmärksam även på sekundära effekter.

1. Sekijima Y (2014) Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis. *J Clin Pharm Ther* 39: 225-233.
2. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, et al. (2013) Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 369: 819-829.
3. Niemietz C, Chandhok G, Schmidt H (2015) Therapeutic Oligonucleotides Targeting Liver Disease: TTR Amyloidosis. *Molecules* 20: 17944-17975.
4. Jain N, Aden J, Nagamatsu K, Evans ML, Li X, et al. (2017) Inhibition of curli assembly and *Escherichia coli* biofilm formation by the human systemic amyloid precursor transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114: 12184-12189.
5. Xiang Q, Bi R, Xu M, Zhang DF, Tan L, et al. (2016) Rare Genetic Variants of the Transthyretin Gene Are Associated with Alzheimer's Disease in Han Chinese. *Mol Neurobiol*.