



**Henriette Solberg Jæger**

Bioingeniør med mastergrad i bioteknologi. Stipendiat i Stiftelsen Norsk Luftambulanse.  
E-post: henriette.solberg@norskluftambulanse.no



**Sandip Mahadev Kanse**

Professor ved Institutt for medisinske basalfag ved Universitetet i Oslo.

# Sirkulerende faktor VII-aktiverende protease (FSAP) i den hyperakutte fasen av hjerneslag

**Konsentrasjonen av FSAP er endret flere dager etter et hjerneslag. Men hvordan er nivåene i den hyperakutte fasen? Kan FSAP være en nyttig biomarkør i diagnostikken av hjerneslag, tidlig i sykdomsforløpet?**

Faktor VII-aktiverende protease (FSAP) er en serin-protease som inngår i hemostasen. Den produseres som et zymogen (pro-FSAP) av hepatocytter, og frigjøres til blodet. Pro-FSAP aktiveres av histoner, som stammer fra nukleosomer, som frigjøres etter vevsskade og inflammasjon. I løpet av minutter etter aktivering blir aktiv FSAP inaktivert av sirkulerende proteasehemmere, som  $\alpha 2$ -antiplasmin, C1-inhibitor og tissue factor pathway inhibitor (TFPI).

Økt nivå av FSAP og økt enzymaktivitet av FSAP (FSAP-aktivitet) er observert innen 10 dager etter symptomdebut hos pasienter med akutt iskemisk hjerneslag (AIS), og lavere FSAP-nivå er assosiert med rekanalisering etter trombolysbehandling. En mutasjon i genen som koder for FSAP øker risikoen for dødelig hjerneslag. Dyrestudier har vist at FSAP-knockout-mus har større infarkt sammenlig-

## FAKTA

■ Studien er utført av stipendiat Henriette S. Jæger, professor Sandip M. Kanse og medforfattere. Den ble finansiert av Stiftelsen Norsk Luftambulanse, med tilskudd fra Norsk Forskningsråd (251239). Både Slagambulansstudien (2016/974) og Biomarkørstudien (2014/1161) er godkjent av regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Studien er publisert i *Acta Neurologica Scandinavica* i desember 2023 (1).

net med mus med funksjonell FSAP. Mus som er behandlet med en kombinasjon av serin-protease-domenet av FSAP hadde bedre utfall enn mus som kun fikk trombolysbehandling.

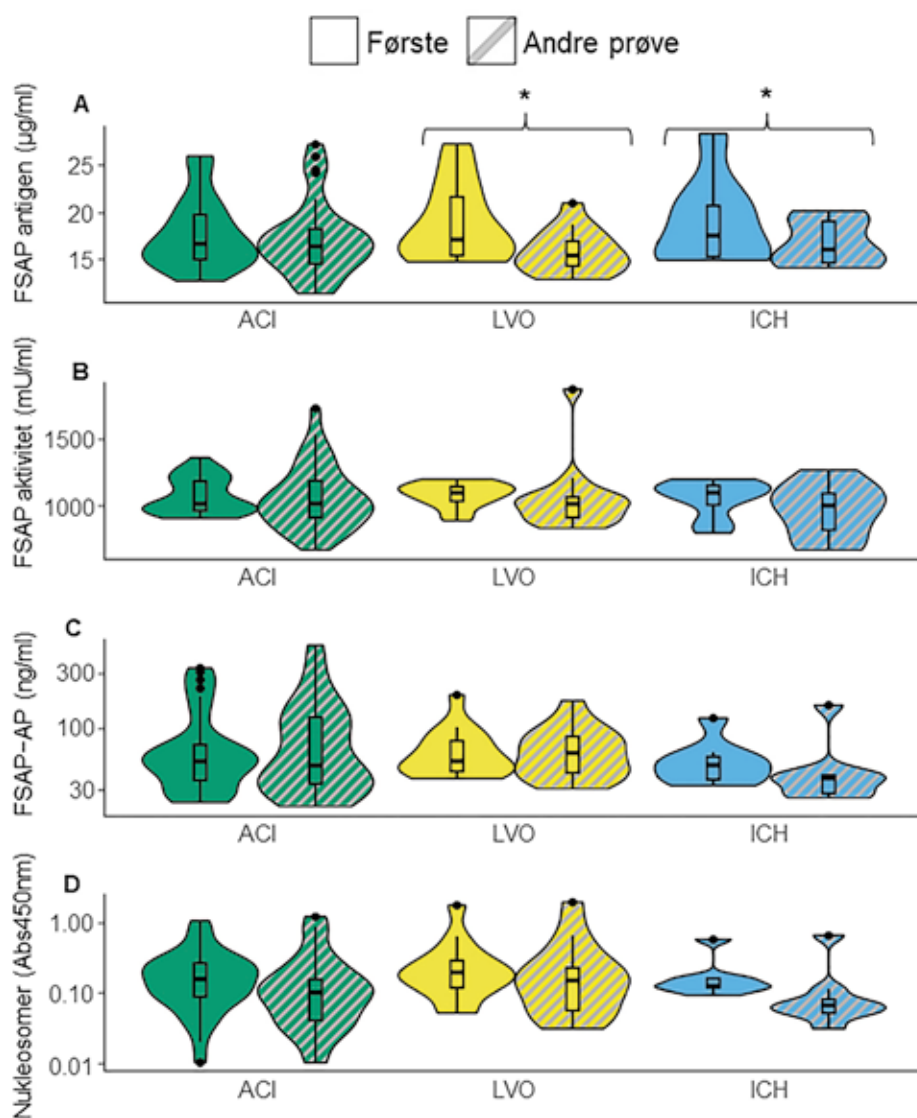
Før denne studien fantes ingen informasjon om hvordan nivået av FSAP endres i den hyperakutte fasen av hjerneslag. Den hyperakutte fasen defineres her som behandlingsvinduet for trombolysbehandling på 4,5 timer fra symptomdebut. I tillegg hadde heller ikke FSAP vært undersøkt i pasienter med hjerneslag forårsaket av blødning. Målet med denne studien var å kartlegge endringer i FSAP og nukleosomer i den hyperakutte fasen, samt å undersøke det diagnostiske potensialet til FSAP.

## Metode

Plasma ble samlet inn fra mistenkte hjerneslagpasienter på ulike tidspunkt; utenfor sykehus i ambulanse/slagambulanse, ved ankomst sykehus, under sykehusoppholdet, samt etter 30 og 90 dager. Blodprøvene ble samlet inn som en del av Slagambulansstudien og analysert som en del av Biomarkørstudien. Inklusjonskriteriene var pågående slagsymptomer hos pasienter  $\geq 18$  år, som ble møtt av ambulanse/slagambulanse innen fire timer etter symptomdebut. Hjerneslagdiagnose ble hentet ut fra journal. I dataanalysene ble pasienter med AIS og transitorisk iskemisk anfall (TIA) gruppet sammen til akutt cerebral iskemi (ACI), da disse pasientene ikke kan skilles fra hverandre i den hyperakutte fasen.

Nivået av FSAP (FSAP-antigen), FSAP-aktivitet og FSAP- $\alpha 2$ -antiplasmin (FSAP-AP)-kompleks ble målt med ELISA og aktivitetsassay. FSAP-AP-kompleks ble brukt som et indirekte mål på aktivert FSAP. Nukleosomer ble målt med kitet Cell Death Detection ELISA<sup>PLUS</sup> fra Roche.

Studien besto av tre deler. Første del var en tidslinje hvor FSAP ble målt i en gruppe ACI-pasienter med en serie blodprøver. I andre del ble det undersøkt om FSAP kunne skille ulike typer av hjerneslag fra hverandre, og i den siste delen ble dynamikken til FSAP undersøkt hos pasienter med ulike typer hjerneslag.



**FIGUR 1:** Endringer i FSAP (mengde, aktivitet og FSAP- $\alpha$ 2-antiplasmin (FSAP-AP)) og nukleosomer hos pasienter med hjerneslag (Akutt cerebral iskemi (ACI, n=34), Storkarokklusjon (LVO, n=15)). Første prøve ble tatt i ambulansse og den andre ved ankomst sykehus. Dataene er presentert som fiolinplott som viser fordelingen av observasjoner, samt boksplott som viser median og interkvartil range. Utliggere er markert som svarte prikker.

\* $p < 0.05$  ble bestemt med Wilcoxon Signed Rank Test.

## Resultater

Totalt ble plasma fra 118 pasienter undersøkt i denne studien; 76 hadde ACI, inkludert 20 pasienter med storkarokklusjon (LVO), 19 hadde intracerebral blødning (ICH) og 23 ble diagnostisert med hjerneslagsimitatorer (SM). Median tid fra symptomdebut til de to første blodprøvene ble tatt var henholdsvis 66 og 107 minutter.

I ACI-pasienter (n=19) ble det observert en signifikant økning i FSAP-aktivitet i løpet av de første timene etter symptomdebut. Deretter ble det observert en signifikant reduksjon i FSAP-aktivitet fra ankomst sykehus til seks timer etter symptomdebut. En korresponderende økning og reduksjon ble observert for FSAP-AP-kompleks. Nivået av FSAP antigen og nukleosomer viste ingen signifi-

kante endringer gjennom tidslinjen hos disse pasientene.

De fleste ACI-pasientene fikk trombolysbehandling mellom de to første blodprøvene. For å utelukke at økningen i FSAP-aktivitet var relatert til trombolysbehandling, ble det satt opp et *in vitro*-forsøk. Dette forsøket viste at trombolys ikke førte til noen signifikant økning verken i FSAP-aktivitet eller FSAP-AP-kompleks.

I del to ble det diagnostiske potensialet testet i 112 pasienter. FSAP kunne ikke skille mellom ACI eller ICH, og kunne ikke skille mellom hjerneslag (ACI og ICH) og SM.

I den siste delen ble dynamikken til FSAP i ulike typer av hjerneslag undersøkt. Plasma fra 57 pasienter (ACI n=34, LVO n=15 og ICH n=8) ble analysert. Disse pasientene hadde tatt to blodprøver; en i ambulansse/slagambulansse og en ved ankomst sykehus. Vi observert en signifikant reduksjon av FSAP-antigen i pasienter med LVO og ICH, men ingen korresponderende endringer i de andre FSAP-målingene eller nukleosomer (Figur 1).

## Oppsummering

Denne artikkelen bidrar med ny informasjon om dynamikken til sirkulerende FSAP og nukleosomer i plasma, hos et begrenset antall pasienter med hjerneslag i den hyperakutte fasen. Våre funn viser at FSAP har begrenset diagnostisk potensiale, men at FSAP inngår i sykdomsmekanismene som settes i gang ved ulike typer hjerneslag. Vi observerer en rask økning i FSAP-aktivitet hos ACI, samt en reduksjon av FSAP-antigen etter både LVO og ICH. Hvordan disse endringene i FSAP inngår i de ulike sykdomsmekanismene, og hvordan de kan påvirke utfallet av hjerneslag, krever videre undersøkelse. ■

## Referanse

1. Jæger HS, Larsen K, Foerch C, Bache KG, Kanse SM. Circulating Factor seven activating protease (FSAP) in the hyperacute phase of Stroke. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2023;2023:8901284.