

Kliniska och experimentella studier av ärftlig Alzheimers sjukdom – en modell för att identifiera tidiga diagnostiska markörer vid demenssjukdom.

Charlotte Johansson

Än idag saknas effektiv bromsande behandling mot Alzheimers sjukdom (AD). Vi behöver troligen bli bättre på att identifiera de patienter som har störst nytta av behandling och starta behandling i tid, innan sjukdomen har orsakat oåterkallelig skada i hjärnvävnaden. Därtill behövs metoder för att följa behandlingseffekt hos patienter som tidigt oftast har subtila symtom. Vid ärftliga former av AD finns sjukdomsorsakande mutationer med ett dominant nedärvningsmönster och som orsakar demens med tidig debut, innan 65 års ålder. De ärftliga fallen utgör en modell även för den vanliga, sporadiska, formen av AD. Från dessa släkter har man tidigare kunnat visa att de första AD-relaterade förändringarna i hjärnan sker årtionden innan de första symtomen manifesterar sig. Syftet med studien är att utveckla nya kliniska, biologiska och genetiska markörer för tidig diagnostik av Alzheimers sjukdom. Sex släkter med kända mutationer i generna *APP* och *PSEN1* ingår. Under 2020 kommer en släkt med autosomt dominant nedärvd sjukdom och misstänkt sjukdomsorsakande mutation i genen *SORL1* även att inkluderas. Friska deltagare med 50% risk för att insjukna bjuds in till ett besök under två dagar, där kliniska undersökningar såsom EEG, magnetkameraundersökning, läkar- och neuropsykologbedömning ingår. Nya deltagare erbjuds även genetisk rådgivning. Provtagning av blod, ryggvätska och hud sparas för analys av genetiska och biokemiska markörer. Besöken sker med varierande regelbundenhet beroende på ålder och hur långt från förväntat insjuknande i familjen man befinner sig. Flera deltagare har bedömts upprepade gånger sedan 90-talet, vilket möjliggör analys av förändringar över tid. Varken deltagare eller forskare som utför testningen känner till mutationsstatus hos den enskilde, om inte sådan testning specifikt har efterfrågats som del i sjukvård. Vi studerar därefter skillnader med avseende på gener, genuttryck och proteiner i olika vävnader och vätskor mellan individer som bär på mutationen och utvecklar sjukdom samt de släktingar som inte bär på mutationen. Pågående delprojekt syftar till att utvärdera skillnader i proteinmarkörer i blod samt proteinprofiler i nervceller som odlats fram och omprogrammerats från hudbiopsier.