

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

Charlotte Johansson

Det saknas än idag en bromsande behandling mot Alzheimers sjukdom (AD). Troligen behöver vi bli bättre på att identifiera vilka patienter som faktiskt kan gagnas av behandling samt starta behandling tidigt, innan hjärnan har drabbats av alltför stor skada. Vidare behövs verktyg och metoder för att utvärdera effekt av behandling även i den väldigt tidiga fasen, då symtom är knappt skönjbara. Den ärftliga formen av AD orsakas av sjukdomsorsakande mutationer med ett dominant nedärvningsmönster. Typiskt ses de första symtomen redan innan 65 års ålder. Från dessa ärftliga fall kan man lära sig om de bakomliggande mekanismerna även för den vanliga, sporadiska, formen av AD. Bland annat har man kunnat visa att de första sjukdomsrelaterade förändringarna sker flera årtionden innan symtomdebut. 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 hittills. Friska deltagare med 50% risk för att insjukna bjuds in till ett besök, 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 intervall utifrån aktuell ålder och hur många år som återstår till den ålder när man i snitt har insjuknat i varje familj. En del individer har deltagit flera gånger sedan 90-talet och materialet kan användas för att utvärdera förändringar longitudinellt. Deltagare och forskare som utför testning känner inte till vilka som är mutationsbärare, om inte sådan testning har efterfrågats specifikt inom ramen för sjukvården. Slutligen utvärderas skillnader i genuttryck och proteinuttryck i olika vävnader och vätskor mellan de släktingar som bär på mutationen och utvecklar sjukdom samt de släktingar som inte bär på mutationen. I ett pågående delprojekt ses att nivåerna av betaamyloid, beståndsdel i de karakteristiska plack som ansamlas i hjärnvävnaden vid Alzheimers sjukdom, kan mätas även i blod och ser relativt stabila ut över livet hos mutationsbärare. I en familj med många ingående prover tycks inte betaamyloid i blodprov korrelera till nivåerna i ryggvätskan, som hjärnan omges av. Däremot ses flera andra proteiner i blodet som verkar stiga med åldern och detta sker tydligare hos mutationsbärare. Här inkluderas både markörer för Alzheimers sjukdom (fosforylerat tau) och ospecifika markörer för inflammation och nervdegeneration (glial fibrillary acidic protein och neurofilament light). Kanske kan några av dessa proteiner analyseras i blod även i sjukvården i framtiden, men innan dess behöver resultaten valideras i fler familjer med ärftlig Alzheimers sjukdom.