

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

Charlotte Johansson

Läkemedel som effektivt kan bromsa Alzheimers sjukdom (AD) är under utveckling, men har under lång tid inte motsvarat de förhoppningar som funnits. Troligen behöver en kommande behandling initieras i ett tidigt skede, innan sjukdomsförändringar i hjärnan har orsakat irreversibel skada. Dessutom efterfrågas metoder för att identifiera vilka som har störst nytta av behandling samt utvärdera behandlingseffekt även i den väldigt tidiga fasen, då symtomen ännu är väldigt diskreta. Ärftliga former av AD är en konsekvens av sjukdomsorsakande mutationer som leder till ett dominant nedärvningsmönster. Karakteristiskt visar sig tidiga symtom innan 65 års ålder. Sådana ärftliga former kan ge lärdomar även om sjukdomsmekanismer hos den vanliga, sporadiska, formen av AD. Vi vet nu bland annat att de tidigaste sjukdomsrelaterade förändringarna kan detekteras flera årtionden innan sjukdomen bryter ut. Syftet med studien är att utveckla nya kliniska, biologiska och genetiska markörer för tidig diagnostik av Alzheimers sjukdom. Sju släkter med kända mutationer i generna *APP* och *PSEN1* ingår hittills. Friska släktingar med 50% risk för att insjukna bjuds in till ett besök, där kliniska undersökningar såsom EEG, magnetkameraundersökning, läkar- och neuropsykologbedömning ingår. De erbjuds även genetisk rådgivning. Normalt känner man inte till vilka som bär på mutationen, om inte deltagaren själv har önskat anlagstestning inom ramen för sjukvård. Provtagning av blod, ryggvätska och hud sparas för analys av genetiska och biokemiska markörer. Tidsintervall mellan besök varierar utifrån aktuell ålder och återstående tid till den ålder när man vanligen insjuknar i familjen. En del deltagare har följts sedan 90-talet och materialet kan användas för att utvärdera förändringar longitudinellt. Slutligen analyseras hur genuttryck och proteinuttryck i olika vävnader och vätskor skiljer sig mellan de släktingar som bär på mutationen och de som inte bär på den. Vi har nyligen visat att betaamyloid, beståndsdel i de karakteristiska plack som ansamlas i hjärnvävnaden vid Alzheimers sjukdom, inte förändras mycket över livet vid mätning i blod hos mutationsbärare, men av misstag kan avslöja huruvida man bär på mutationen. Andra markörer för Alzheimers sjukdom (fosforylerat tau) och ospecifika markörer för inflammation och nervdegeneration (glial fibrillary acidic protein och neurofilament light) kan mätas i blodet och troligen ge vägledning i diagnostik och utvärdering av sjukdomsaktivitet.