

Kan glykaner i blod förutsäga utveckling av Alzheimers sjukdom tidigare än tau?

Det övergripande syftet med studien är att förbättra den tidiga diagnostiken av Alzheimers sjukdom.

Frågeställningarna är:

- Skiljer sig koncentrationen av glykaner i blod mellan friska individer och patienter med Alzheimers sjukdom?
- Finns det en korrelation mellan glykaner och tau i blod hos patienter med subjektiv kognitiv funktionsnedsättning?

Alzheimers sjukdom är den vanligaste demenssjukdomen och den femte vanligaste dödsorsaken för personer över 65 års ålder. Idag är cirka 40 miljoner människor drabbade av sjukdomen, och antalet förväntas öka i takt med att medellivslängden stiger. Sjukdomen kännetecknas av förekomst av extracellulära plack av fibrillära former av amyloid β -peptid ($A\beta$) och intracellulära ansamlingar av proteinet tau i hjärnan. De biomarkörer som idag används vid diagnostik av Alzheimers sjukdom är koncentrationen av den 42 aminosyror långa amyloid β -peptiden ($A\beta_{42}$), totalt tau (T-tau) och fosforylerat tau (P-tau) i ryggvätska samt hjärnabbildningstekniker såsom magnetkameraundersökning och positronemissionstomografi (PET). Dessa tekniker är besvärliga för patienten, ofta kostsamma och de utförs inte inom primärvården.

Glykosylering av proteiner innebär att en sockermolekyl binder till ett specifikt protein. Dessa sockermolekyler, eller glykaner, är viktiga för proteinets stabilitet och påverkar också proteinets funktion genom att dirigera det till rätt plats i kroppen. Samma protein kan ha olika glykaner bundna till sin yta beroende på i vilken celltyp som proteinet bildas, och glykanmönstret kan också avspegla olika sjukdomsprocesser i cellerna. En analys av ett proteins glykaner ger således mer information än om endast proteinet i sig analyseras.

Nivåerna av T-tau och P-tau i ryggvätska börjar stiga ca 20 år innan de första kliniska symptomen på Alzheimers sjukdom uppstår. Individer tidigt i sjukdomsförloppet med högre tau-nivåer kan därför tänkas ha en ökad risk att utveckla sjukdomen jämfört med dem med lägre tau-nivåer. I en tidigare publicerad studie har vi i ryggvätska hos dessa individer mycket tidigt i sjukdomsförloppet funnit en signifikant positiv korrelation mellan en viss typ av glykan och T-tau respektive P-tau. Då det har visats att förändrad *glykosylering* av tau föregår förändrad *fosforylering* av tau finns det anledning att tro att en glykanbaserad biomarkör har potential att identifiera individer med risk att utveckla Alzheimers sjukdom tidigare än vad en taubaserad biomarkör kan.

När en fungerande behandling väl finns tillgänglig på marknaden kommer det behövas en billig och säker screeningmetod för att identifiera de personer som är i ett tidigt stadium av sjukdomen eller som riskerar att drabbas. Eftersom en defekt glykosylering av tau föregår hyperfosforylering av tau innebär det att en glykanbiomarkör kan detektera individer som riskerar att utveckla Alzheimers sjukdom tidigare än de tau-markörer som idag finns på marknaden. Om glykaner visar sig korrelera med tau även i blod redan tidigt i sjukdomsförloppet skulle en glykanbiomarkör i blod kunna användas som en billig och effektiv screeningmetod för stora populationer för att identifiera de patienter som kommer ha störst nytta av behandlingen.