

Trots den framgångsrika utvecklingen av biomarkörer i kroppsvätskor för att upptäcka Alzheimers sjukdom (AD) såsom fosforylerad tau (p-tau) 231 och 217, finns det fortfarande ett behov av biomarkörer för att karakterisera sjukdomens långa prekliniska stadium. Det blir allt tydligare inom AD-området att detaljerad förståelse av det prekliniska stadiet är avgörande för att utveckla primära och sekundära strategier för att förhindra denna dödliga sjukdom. För närvarande finns mycket precisa biomarkörer tillgängliga för att detektera preklinisk AD (t.ex. förhöjd amyloid- β -patologi men ingen kognitiv försämring), men dessa biomarkörer är inte optimala för att avgöra om en individ befinner sig i början av denna 15-20-åriga prekliniska period eller om det kommer att ske en snar kognitiv funktionsnedsättning.

Våra preliminära resultat visar att p-tau235 i likvor är en mycket specifik ny biomarkör för att detektera AD. Dessutom, genom att mäta både p-tau235 och p-tau231 i likvor i en stor preklinisk AD-kohort, bekräftade vi dominansen av dubbelpositiv p-tau231/235 hos individer som klassificerats som preklinisk AD i sent stadium, medan positiviteten för enbart p-tau231 i likvor visade sig vara typisk för tidig preklinisk sjukdom.

Dock kräver vår p-tau235-analys i likvor, även om den mycket precist kan detektera AD-patologi och spåra AD-progression i prekliniskt stadium, provtagning av likvor, vilket är en relativt invasiv metod som utförs i ganska få länder. Framtagandet av en p-tau235-analys i blod skulle därför vara ett stort genombrott, då det skulle öka provtillgängligheten och kostnadseffektiviteten, vilket är nödvändigt för en bred implementering i forskning och kliniska miljöer.

Våra preliminära resultat har redan stor potential för utformningen av observations- eller interventionsstudier i det prekliniska stadiet av sjukdomen: en studie som syftar till att inrikta sig på det tidigaste stadiet av preklinisk AD skulle inkludera deltagare positiva för enbart p-tau231, medan en studie på asymptomatiska individer som är närmare symptomdebut skulle inkludera dubbelpositiva p-tau231/235-deltagare. I prövningar som utvärderar sjukdomsmodifierande läkemedel, vilka i allt högre grad fokuserar på det prekliniska stadiet av AD, kan p-tau235 användas som en biomarkör för inkludering eller uteslutning beroende på vilket prekliniskt stadium som önskas. Dessa studier skulle gynnas avsevärt med en p-tau235-analys i blod, eftersom begränsningarna som likvorprovtagning innebär stort sett försvinner.