

Projektsammanfattning

Neurodegenerativa demenssjukdomar (NDS) drabbar ca 5% av befolkningen över 65 år och majoriteten utgörs av Alzheimers sjukdom (AD), men även frontallobsdemens (FTD) och Amyotrofisk lateral skleros (ALS) ingår i sjukdomsgruppen. Det saknas botande och förebyggande behandling. Den underliggande genetiska orsaken till ärftlig NDS är inte fullständigt känd, men vid ärftlig AD förklaras en andel av fallen av mutationer i generna *PSEN1*, *PSEN2* och *APP*. Vi studerar orsakerna till ärftlig Alzheimers sjukdom (AD), och just nu undersöker vi en familj där en förälder och dennes barn insjuknade i AD vid 34 respektive 63 års ålder. Genetisk analys av både individer har påvisat tre kopior av *APP*-genen (istället för normalt en) på den ena kromosomen, men hos föräldern återfanns detta endast i en andel av cellerna (sk mosaikform). Detta tror vi är orsaken till förälderns senare insjuknande och något mildare förlopp. Vi har undersökt hur stor andel av cellerna hos föräldern som har 3 *APP*-kopior i olika kroppsvävnader för att bättre förstå förloppet av sjukdomen i familjen. Vi planerar nu att fortsätta studera familjen genom att undersöka enskilda cellers uttryck (s.k. single cell analys) för att förstå den komplexa genetiska strukturen som orsakat 3 *APP*-kopior och den bakomliggande uppkomstmekanismen. Kunskaperna från projektet kommer bidra till en ökad förståelse för de genetiska uppkomstmekanismerna som orsak till ärftliga neurodegenerativa sjukdomar

Bakgrund

AD orsakas i <1% av fallen av en genetiskt nedärvd mutation i någon av generna *APP*, *PSEN1* och *PSEN2*. De gener som finns beskrivna för AD förklarar bara hälften av familjer med tidigt debuterande dominant nedärvd sjukdom. Således saknas fullständig kunskap om alla genetiska orsaker till AD. Genetisk sjukdom orsakas av olika förändringar i vårt genom, från punktmutationer i enstaka gener till större kromosomala förändringar som ofta omfattar många gener. Sedan tidigare är känt att Trisomi 21 vid Down syndrom är den vanligaste kromosomavvikelsen vid genetiskt orsakad AD, men även duplikationer av *APP*-genen finns beskrivna som sjukdomsorsakande. Mutationer i *APP*-genen är så kallade dominant, dvs mutation i en gen räcker för att utveckla symtom. Mutationer i *APP* uppvisar alltid full penetrans, vilket betyder att alla individer med mutation utvecklar symtom. Däremot kan insjuknandeålder och grad av symtom (expressivitet) variera mellan individer. En orsak till variabel expressivitet hos mutationsbärare kan förklaras av att vissa individer endast har mutationen i en andel av cellerna, så kallas mosaicism. Om en mutation uppkommer, inte vid den första utan i någon av de senare celledelningarna under embryoutvecklingen, kommer endast dottercellerna att bära mutationen. Tidpunkten för när under embryoutvecklingen mutationen uppstår liksom i vilken celltyp, avgör hur stor andel samt i vilka vävnader som mutationen förekommer, och det har sannolikt betydelse för grad av symtom samt vilka typer av symtom som uppvisas. Genom att studera utbredningen av mosaicism samt undersöka den kromosomala strukturen kring *APP*-triplikationen kan vi lära oss mer om betydelsen av mutationen i olika vävnader samt bättre förstå uppkomstmekanismen för denna typ av komplexa, genetiska rearrangemang.