

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

Charlotte Johansson

Genetiska former av Alzheimers sjukdom orsakas av mutationer som leder till ett dominant nedärvningsmönster. Karakteristiskt visar sig tidiga symtom innan 65 års ålder. Dessa 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. Det är troligt att nya bromsande läkemedel mot Alzheimers sjukdom (AD) behöver påbörjas i ett tidigt skede, eventuellt även i den prekliniska fasen innan symtom bryter ut, för att sjukdomsförändringar i hjärnan ska kunna gå att stanna upp och reverseras. Metoder behövs för att identifiera vilka individer som har störst nytta av behandling och även kunna mäta biologiska och kognitiva behandlingseffekter i ett mycket tidigt sjukdomsstadium. 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. Vi har även inkluderat två familjer med dominant nedärvningsmönster, där varianter av genen *SORL1* har föreslagits orsaka sjukdomen. Friska släktingar med 50% risk för att insjukna bjuds in till ett studieprotokoll inkluderande undersökningar såsom EEG, magnetkameraundersökning, läkar- och neuropsykologbedömning. De erbjuds även genetisk rådgivning. Deltagare och studiepersonal känner inte till vilka som bär på ett sjukt anlag eller inte. 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. 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. En del deltagare har följts sedan 90-talet och materialet kan användas för att utvärdera förändringar longitudinellt. Vi har nyligen kunnat visa att koncentrationen av flera biomarkörer i blod stiger åren innan symtomdebut och att en markör för aktivering av hjärnans neuroinflammatoriska celler, GFAP, stiger tidigare än flera välkända markörer för ansamling av fosforylerat tau och neurodegeneration.