

## Diagnos av Lewy body demens med hjälp av ultrakänslig Real Time Quaking induced Conversion (RT-QuIC) metod

Lewy body demens (DLB) är den näst vanligaste typen av demens efter Alzheimers sjukdom (AD), medan Parkinsons sjukdom (PD) är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen efter AD. DLB-patienter visar ett flertal symptom såsom en gradvis försämring av mentala förmågor och visuella hallucinationer. De visar också i likhet med PD-patienter symptom på PD såsom stela muskler, långsamma rörelser, gångsvårigheter och frivilliga darrningar. Patologiskt karakteriseras både DLB och PD av en onormal uppbyggnad av proteiner (alfa-synuklein är ett av de vanligaste proteinerna) i hjärnan som kallas för Lewy-kroppar (Lewy bodies).

Det är en utmaning att kliniskt differentiera DLB från PD och AD då oftast symptomen är så pass överlappande. Eftersom diagnosen baseras på kliniska symptom får patienten ofta en felaktig diagnos. För närvarande finns det inga diagnostisk biomarkör för varken DLB eller PD. Det finns ett stort behov av att utveckla en tillförlitlig diagnosmetod för DLB och PD – både för att kunna tillhandahålla rätt behandling till patienterna samt för att kunna utveckla nya behandlingsstrategier.

Under det senaste decenniet har det utvecklats nya diagnosmetoder för neurodegenerativa sjukdomar. En mycket populär metod bland dessa kallas för ultrakänslig Real Time-Quaking Induced Conversion (RT-QuIC). RT-QuIC amplifierar och detekterar femtomolära koncentrationer av  $\alpha$ -syn oligomerer (små aggregat av ett fåtal  $\alpha$ -syn proteiner) som finns i patientens kroppsvätskor som ryggmärgsvätska (CSF) och som inte kan upptäckas med andra metoder. RT-QuIC har visat lovande resultat för AD, PD och DLB. DLB kan visa en lägre seedingpotential jämfört med PD eftersom DLB har både A-beta och alfa-synukleinprotein medan PD främst har alfa-synuklein. Det skulle därför vara intressant att jämföra seedingpotential hos både PD och DLB med hjälp av RT-QuIC. Dock är metoden fortfarande i forskningsstadiet på laboratorienivå på grund av variation i protokoll och ett behov av optimering för användning i olika laboratorier. RT-QuIC utvecklas runt om i världen både på några sjukhus i Europa och globalt för att kunna använda metoden till rutindiagnostik av patienter. Det finns ett stort behov av att utveckla denna metod även i Sverige.

Jag föreslår att utveckla RT-QuIC-metoden vidare med mycket hög specificitet och känslighet genom att använda CSF från patienter och kontrollprov. Mitt team har allt på plats, såsom CSF från patienter, alfa-synuklein samt den forskningsinfrastruktur som krävs för RT-QuIC. Vi förväntar oss att utveckla ett fungerande, **reproducerbart** och **optimerat** protokoll för RT-QuIC-analys för både DLB och PD med mycket hög känslighet och specificitet. Utöver att utveckla metoden vidare planerar vi också att överföra RT-QuIC för rutindiagnostik på **Karolinska Institutet och Karolinska sjukhuset**.