

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

Charlotte Johansson

Ärftliga former av Alzheimers sjukdom (AD), orsakade av ovanliga genvarianter, kännetecknas av ett dominant nedärvningsmönster och en tidig symtomdebut innan 65 års ålder. Genom att studera dessa ärftliga former kan vi lära oss om sjukdomsmekanismer över livet, både innan och efter insjuknande, med till stor del samma förlopp som vid den vanliga, sporadiska, formen av AD. De tidigaste sjukdomsrelaterade förändringarna kan detekteras flera årtionden innan sjukdomen bryter ut och ger symtom. Sannolikt bör nya bromsande läkemedel mot AD initieras mycket tidigt för att ge största möjliga effekt, troligen redan i denna prekliniska asymtomatiska fas. Metoder behövs då för att identifiera vilka individer som har störst nytta av behandling och ge verktyg för att mäta biologiska och kognitiva behandlingseffekter redan mycket tidigt i sjukdomen. Syftet med studien är att utveckla nya kliniska, biologiska och genetiska markörer för tidig diagnostik av Alzheimers sjukdom. Det är en longitudinell observationsstudie där det idag ingår sju släkter med kända mutationer i generna *APP* och *PSEN1*. Vi har även inkluderat två familjer med dominant nedärvningsmönster och misstänkta sjukdomsorsakande varianter av genen *SORL1*. Släktingar med 50% risk för att insjukna erbjuds deltagande i ett omfattande studieupplägg där man genomgår EEG, magnetkameraundersökning, läkar- och neuropsykologbedömning. Provtagning av blod, ryggvätska och hud sparas för analys av genetiska och biokemiska markörer. Alla deltagare får även ta del av genetisk rådgivning. Det är normalt inte känt för studiepersonal och deltagare huruvida en individ bär på ett sjukt anlag. Tidsintervall mellan besök varierar beroende på hur lång tid som återstår till den ålder när man vanligen insjuknar i respektive familj. Slutligen analyseras hur genuttryck och proteinuttryck i olika vävnader och vätskor skiljer sig mellan mutationsbärare och de släktingar som inte bär på en mutation. Bland annat har vi påvisat hur koncentrationen av flera biomarkörer i blod förändras åren innan de första symtomen bryter ut och att GFAP, en markör för aktivering av hjärnans neuroinflammatoriska celler, är en av dessa som först stiger.