

# SÄLLSYNTA MUTATIONER LEDER TILL FRAMTIDENS BEHANDLING

Inom sjukvården betraktas i dag Alzheimers sjukdom som behandlingsbar. Intensiv forskning pågår för att utveckla nya läkemedel.



**MARTIN INGELSSON**, docent, läkare, forskarassistent/Vetenskapsrådet

**HANS BASUN**, professor, överläkare

**FRIDA EKHOLM PETERSSON**, doktor i medicinsk vetenskap, biolog

**LENA KILANDER**, doktor i medi-

cinsk vetenskap, överläkare

**LARS NG NILSSON**, docent, apotekare

**LARS LANNFELT**, professor, överläkare; samtliga vid Uppsala universitet och geriatriska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala [lars.lannfelt@pubcare.uu.se](mailto:lars.lannfelt@pubcare.uu.se)

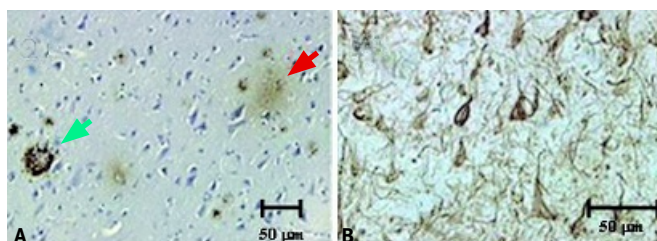
Alzheimers sjukdom är en av våra stora folksjukdomar och utgör ungefär 60 procent av all demenssjukdom. Enbart i Sverige beräknas cirka 100 000 individer vara drabbade, och globalt sett finns sannolikt närmare 20 miljoner sjukdomsfall. Ännu finns inga farmaka riktade mot sjukdomens underliggande orsaker, men intensiv forskning pågår för att utveckla nya läkemedel.

Alzheimers sjukdom har en smygande start och ger sig oftast tillkänna i form av sviktande närminne. Minnesstörningarna tilltar och initiativförlust, språkstörning och dyspraxi tillkommer. Symtombilden fortskrider obönhörligt och leder även till oföretagsamhet och depression, ångest eller andra psykiatriska symtom. Under sjukdomens sista fas är patienten ofta sängliggande och är helt beroende av omgivningen för sin basala omvårdnad.

Den kliniska diagnosen är alltid preliminär, men vid specialiserade centra visar den sig överensstämma med de neuropatologiska fynden i 90–95 procent av fallen. Det viktigaste diagnosunderlaget utgörs av auto- eller anhörganamnes, bedömning av kognitiva funktioner genom samtal och testning, och eventuellt kompletterande undersökningar av neuropsykolog och arbetsterapeut. Ytterligare information i form av avbildande tekniker (datortomografi, magnetresonanstomografi, positronemissionstomografi) och biokemiska analyser (nivåbestämning av  $\beta$ -amyloid och tau-protein i cerebrospinalvätska, CSF) ger ytterligare underlag i det differentialdiagnostiska arbetet.

Definitiv diagnos kan ställas först efter obduktion, då man genom neuropatologisk undersökning kan identifiera plack och neurofibriller (nystan) i vissa delar av hjärnan. Plack är 50–200  $\mu\text{m}$  stora bollformade proteinansamlingar som huvudsakligen består av beta-amyloid ( $\text{A}\beta$ ) (Figur 1), ett mindre protein som spjälkas ut ur amyloidprekursorproteinet (APP). Även i den friska hjärnan bildas  $\text{A}\beta$ , men på grund av antingen ökad bildning eller minskad nedbrytning sker en ansamling av  $\text{A}\beta$  och plack i alzheimerhjärnan.

Medan placken förekommer mellan hjärnans nervceller återfinns neurofibrillerna inuti strukturellt förändrade nervceller och består av sjukligt förändrat tau-protein (Figur 1). Tau är en mikrotubuliassocierad molekyl som stabiliserar nervcellen och dess förgreningar. Normalt finns ett antal fosfatgrupper kopplade till tau, men i alzheimerhjärnan har pro-



**Figur 1.** Karakteristisk proteinpatologi i hjärnan vid Alzheimers sjukdom: a) extracellulära  $\text{A}\beta$ -plack av diffus (röd pil) eller kompakt (grön pil) typ och b) intraneuronala nystan av tau-protein.

teinat blivit höggradigt fosforylerat, en kemisk modifiering som försämrar dess funktion.

## Aktuell behandling

Endast symtomatisk behandling finns i dag tillgänglig för de olika neurodegenerativa sjukdomarna. Vid Alzheimers sjukdom syftar dagens läkemedel till att modulera de kolinerga respektive glutamaterga transmittorsystemen. Dessa farmaka har en begränsad men statistiskt signifikant effekt på kognition och ADL-funktioner. Farmakologiska insatser i övrigt syftar till att dämpa depression, ångest och andra psykiska symtom som ofta förekommer parallellt med sjukdomsprogressionen vid alla neurodegenerativa tillstånd.

Som läkemedelsbehandling vid tidigt stadium av Alzheimers sjukdom används olika hämmare av enzymet acetylcholinesteras (donepezil = Aricept, rivastagmin = Exelon och galantamin = Reminyl). Dessa preparat åstadkommer ökade nivåer av signalämnet acetylcholin i hjärnan, vilket generellt leder till en viss uppbromsning i symtomutvecklingen och hos enstaka individer även till temporära funktionsförbättringar [1]. Vidare används sedan några år en NMDA-receptorantagonist (mementin = Ebixa) vid måttligt till svårt stadium av sjukdomen. Verkningsmekanismen för detta läkemedel är inte helt klarlagd, men förmodas i huvudsak vara betingad av en dämpning av de toxiska effekter som glutamat utövar på hjärnans nervceller.

Både acetylcholinesterashämmare och NMDA-receptorantagonister har endast symtomatiska effekter, och det finns inget stöd för att dessa farmaka påverkar den underliggande sjukdomsprocessen. Trots den begränsade effekten har läkemedlen dock haft stor betydelse för den enskilde patienten, och de bidrar troligen även till samhällsekonomiska vinster. Rapport-

## SAMMANFATTAT

**Kartläggningen** av sjukdomsorsakande genmutationer vid Alzheimers sjukdom har lett till snabba vetenskapliga framsteg och till utveckling av nya terapier som främst är riktade mot att minska mängden  $\text{A}\beta$  i den drabbade hjärnan.

**Genom ökad kunskap** kring sjukdomsorsakerna och läkemedelsindustrins stora satsningar på området ter sig alzheimerpatienternas situation och framtid ljusare än tidigare.

ter har till exempel beskrivit att tidpunkten för särskilt boende har kunnat skjutas upp hos behandlade jämfört med icke-behandlade patienter [2].

Det har dessutom varit mycket positivt att äntligen kunna erbjuda de drabbade en riktad farmakologisk terapi för att därigenom kunna sända signaler om att sjukvården tar denna sjukdom på allvar och uppfattar den som behandlingsbar. Slutligen har det även varit av stort värde att mer effektivt kunna behandla associerade tillstånd som depression och vanföreställningar med SSRI och andra preparat.

### Risikfaktorer och genetik

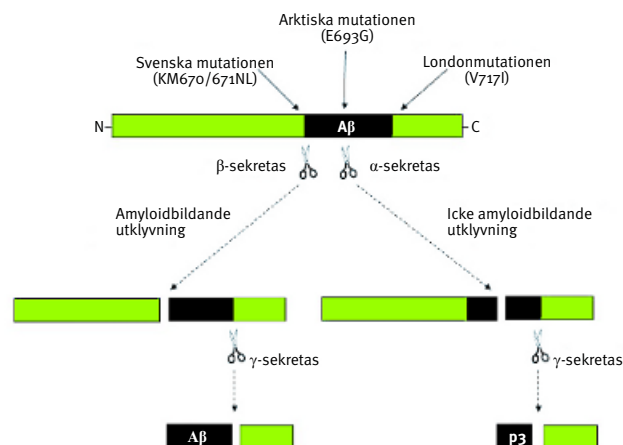
**Miljöfaktorer.** Ålder och ärftlighet utgör de största riskfaktorerna för både Alzheimers sjukdom och annan demens. Bland 65-åringar är prevalensen cirka 1 procent, medan drygt 10 procent av alla 80-åringar och drygt 30 procent av alla 90-åringar beräknas vara drabbade av någon demenssjukdom [3]. En rad andra miljöfaktorer har beskrivits, men endast mellan Alzheimers sjukdom och förekomsten av upprepade skalltrauma i patientens sjukhistoria har man kunnat verifiera ett samband [4]. På senare år har dock betydelsen av högt blodtryck och höga blodfetter i medelåldern uppmärksamats som möjliga riskfaktorer för Alzheimers sjukdom.

**Genetiska faktorer/dominant nedärvd sjukdom.** Redan i början av 1950-talet kunde Sjögren och medarbetare beskriva att Alzheimers sjukdom ibland uppträder i familjer med ett dominant mönster i nedärvningen [5]. Den snabba utvecklingen av molekylärbiologiska analysmetoder har därefter möjliggjort för forskare att identifiera specifika genetiska förändringar i sådana familjer.

I början av 1990-talet upptäcktes den första mutationen i genen för amyloidprecursorproteinet (APP) på kromosom 21 [6]. Vår forskargrupp identifierade tidigt en svensk släkt, i vilken de drabbade insjuknade redan i 50–60-årsåldern, och där sjukdomsorsaken visade sig vara en APP-mutation [7]. Vi kunde, både experimentellt och i patientprov, påvisa att denna svenska mutation leder till förhöjda A $\beta$ -nivåer, vilket var det första vetenskapliga fynd som stöder den så kallade amyloidhypotesen, det vill säga att en ökad bildning av A $\beta$  är tillräckligt för uppkomsten av Alzheimers sjukdom [8-10].

I dag är sammanlagt cirka 20 olika sjukdomsorsakande mutationer i APP kända. De flesta av dessa sitter nära klyvningsstället för  $\beta$ - och  $\gamma$ -sekretas, de båda enzymer som spjälkar A $\beta$  ur APP. Den gemensamma molekylära nämnaren för dessa mutationer är att enzymeras substratspecificitet förändras, vilket resulterar i en ökad utklyvning av A $\beta$ . Framför allt bildas en längre variant av A $\beta$  med 42 aminosyror (A $\beta$ 42), vilken är mer benägen att aggregera än den vanligast förekommande A $\beta$ -varianten med 40 aminosyror (A $\beta$ 40).

I mitten av 1990-talet kunde forskargrupper i olika länder beskriva mutationer även i två andra gener, som kom att benämnas presenilin 1 (PS1) och presenilin 2 (PS2). Hittills har man påvisat drygt 150 olika PS1- och PS2-mutationer, vilka samtliga resulterar i dominant nedärvd sjukdom med tidig symtomdebut, i vissa familjer redan i 30–35-årsåldern. Muta-



**Figur 2.** Enzymatisk nedbrytning av amyloidprecursorproteinet sker (även i den friska hjärnan) via en amyloidbildande och en icke-amyloidbildande process. Tre APP-mutationer med principiellt olika patogena mekanismer är illustrerade. Vid den svenska mutationen ökar utklyvningen med  $\beta$ -sekretas, vilket leder till ökad bildning av A $\beta$ 40 och A $\beta$ 42. Vid Londonmutationen ökar utklyvningen med  $\gamma$ -sekretas, vilket leder till en ökad bildning av A $\beta$ 42. Vid den arktiska mutationen ökar A $\beta$ :s aggregeringsbenägenhet. Samtliga dessa ovanliga, ärftliga former leder till Alzheimers sjukdom med plack och neurofibriller.

tioner i dessa gener har också visat sig leda till ökade nivåer av A $\beta$ 42. Således kunde man konstatera att mutationer i tresjukdomsgener (APP, PS1 och PS2) alla resulterade i antingen ökad bildning av A $\beta$  eller ökad bildning av en mer aggregeringsbenägen A $\beta$ -form.

Sedermera har man kunnat identifiera preseniliner som centrala beståndsdelar i ett av de enzymer/enzymkomplex ( $\gamma$ -sekretas) som klyver ut A $\beta$  ur APP (Figur 2).

Ytterligare ett genetiskt belägg för amyloidhypotesen är att Downs syndrom nästan alltid leder till Alzheimers sjukdom med tilltagande levnadsålder. Sjukdomen och de typiska neuropatologiska förändringarna i hjärnan betingas av att dessa individer bär på en extra genkopia av APP (som är belägen på kromosom 21) och därmed har 50 procent större bildning av A $\beta$  i hjärnan.

**Sårbarhetsgener.** Till skillnad från de direkta sjukdomsgenerna APP, PS1 och PS2 kan så kallade sårbarhetsgener öka sjukdomsriskerna utan att nödvändigtvis leda till sjukdom. Individer med APOE  $\epsilon$ 4, en variant av genen för det kolesterolbindande proteinet apolipoprotein E, har en väsentligt större sjukdomsrisk. Bärare av en  $\epsilon$ 4-allel, heterozygoter, har tre till fyra gånger större risk för sjukdom medan de som har två  $\epsilon$ 4-alleler, homozygoter, har cirka åtta gånger ökad risk [11]. Den molekylära förklaringen till den ökade risken är ofullständigt känd, men det finns stöd för att APOE  $\epsilon$ 4-allelen (som förekommer hos cirka 20 procent av den svenska befolkningen [12]) påskyndar bildningen av plack i hjärnan [13].

Även om forskare inte har kunnat påvisa några andra sårbarhetsgener med tydlig riskökning finns det sannolikt ett större antal andra genetiska faktorer som var för sig endast har en mindre inverkan men som sammantaget kan innebära en påtagligt ökad risk för sjukdom.

**Arktiska mutationen och protofibriller.** I början av 2000-talet identifierade vår forskargrupp ytterligare en svensk släkt med APP-mutation, den arktiska mutationen, som liksom den svenska mutationen leder till dominant nedärvd demens med tidigt insjuknande.

»Redan i början av 1950-talet kunde Sjögren och medarbetare beskriva att Alzheimers sjukdom ibland uppträder i familjer med ett dominant mönster i nedärvningen.«

»De senaste årens stora framgångar inom genetisk och molekylärbiologisk alzheimerforskning har bildat skola för studierna av hjärnans sjukdomar.«

Vi har i cell- och djurmodeller kunnat visa att denna mutation, förutom att ge en ökad ansamling av A $\beta$  inne i nervcellerna, även ökar bildningen av A $\beta$ -protofibriller, oligomera byggstenar till plackens fibriller [14-18]. Dessa fynd har givit ytterligare stöd för amyloidhypotesen och indikerar att det kan vara dessa förstadier till plack, snarare än placken i sig, som är toxiska för den drabbade hjärnan.

**Alzheimerforskning har gått i spetsen**

De senaste årens stora framgångar inom genetisk och molekylärbiologisk alzheimerforskning har bildat skola för studierna av hjärnans sjukdomar. Tillvägagångssättet innebär att sjukdomskopplade kromosomavschnitt kartläggs, varefter specifika mutationer i en gen identifieras och deras effekter på cellulär och biokemisk nivå analyseras. Den mycket kraftfulla satsningen på molekylärbiologisk forskning inom alzheimerområdet har nu börjat bära frukt i form av nya farmakologiska terapier, av vilka vissa redan befinner sig i klinisk prövning.

Med amyloidhypotesen som utgångspunkt vore det mest tilltalande att farmakologiskt hämma aktiviteten hos antingen  $\beta$ - eller  $\gamma$ -sekretas eller, alternativt, att stimulera aktiviteten hos  $\alpha$ -sekretas. Ett enzymhämmande läkemedel måste troligtvis ha en »lagom« verkningsgrad och inte helt strypa bildningen av A $\beta$ , som kan ha en fysiologisk funktion i nervcellen. Vidare är det viktigt att beakta om en påverkad enzymaktivitet också kan ha effekt på andra proteiner. Exempelvis klyver  $\gamma$ -sekretas även notch, ett viktigt protein för normal embryogenes, och det är tänkbart att en förändrad notch-reglering kan påverka processer även i en vuxen hjärna.

**Framtidens behandlingar**

Det finns i dag således överväldigande bevis för att Alzheimers sjukdom orsakas av att A $\beta$  ansamlas i hjärnan. Modern läkemedelsutveckling bygger på att minska mängden A $\beta$  och hindra dess aggregering till plack och/eller toxiska oligomerer/protofibriller. En alternativ strategi är att öka nedbrytningen och/eller elimineringen av A $\beta$  i hjärnan.

**Minskad bildning av A $\beta$ /enzymhämmning.** Amyloidhypotesen talar för att läkemedel som sänker bildningen av A $\beta$  borde vara effektiva, särskilt om behandlingen kan påbörjas tidigt. De första läkemedelskandidaterna med en A $\beta$ -reducerande verkningsmekanism blockerade  $\gamma$ -sekretas, det enzym som tillsammans med  $\beta$ -sekretas utklyver A $\beta$  ur APP (Figur 2), och utvecklades med ytterst begränsad kunskap om enzymernas molekylära identitet och struktur. Sedermera visade sig  $\gamma$ -sekretas vara ett tidigare okänt enzymkomplex där klyvning av proteiner sker inne i membranet.

Detta komplex består av fyra olika proteiner vilka tillsammans utför den enzymatiska klyvningen av APP, men alltså tyvärr även av ett flertal andra membranproteiner. Det är således oklart hur man bäst designar ett läkemedel mot denna komplexa måltavla, och risken för oönskade effekter är överhängande eftersom  $\gamma$ -sekretas har andra viktiga funktioner i kroppen. Trots dessa invändningar pågår för närvarande fas III-studier.

Efter att man kunnat bestämma kristallstrukturen för  $\beta$ -sekretas blev detta enzym snabbt läkemedelsindustrins favorit-

kandidat. Efter en hel del tekniska svårigheter finns nu även substanser mot detta enzym, vilka kommer att genomgå klinisk läkemedelsprövning inom en snar framtid.

**Hämning av A $\beta$ -aggregering.** Nyligen avbröts den europeiska armen av en fas-III-studie med en GAG-hämmare (Alzhe-med) efter att den amerikanska studien rapporterat negativa data. Med GAG menas de sulfaterade glukosaminoglykaner som binder till A $\beta$  och som anses kunna påskynda dess aggregering. Studien lyckades inte visa tillräcklig effekt av Alzhe-med för de två primärvariablerna global skattning (CDR) och kognitionsbedömning (ADAS-cog). Däremot noterades enligt preliminära rapporter en minskad hjärnatrofi i behandlingsgruppen. Någon ytterligare klarhet om preparatets eventuella effekter vid Alzheimers sjukdom kommer vi inte att få eftersom företaget avbrutit utvecklingen och i stället planerar att sälja substansen som ett kosttillskott.

Ytterligare en substans som hämmar aggregeringen av A $\beta$  har nyligen genomgått klinisk prövning i Sverige. Substansen kallas PBT2 och är ett kliokinolderivat, en kelator som binder metalljoner och därmed anses kunna minska aggregering genom hämning av katalytisk redoxaktivitet. Den nyligen slutförda fas II-studien visade potentiellt gynnsamma effekter på biomarkörer i CSF [19].

Preparatet Scyllo-inositol (ELND005 eller AZD-103) är i fas II-prövning. Även denna substans anses hämma aggregeringen av A $\beta$  och ska på ett dosberoende sätt förhindra uppkomsten av toxiska oligomerer/protofibriller.

**Eliminering av A $\beta$ .** Det finns en receptormedierad mekanism för regleringen av A $\beta$ -nivåerna i hjärnans nervceller. Medan utflödet av A $\beta$  sker via receptorn för LRP (low-density lipoprotein receptor-related protein) sker inflödet via receptorn för RAGE (receptor for advanced glycation end products). Ett ökat antal LRP-receptorer, eller en ökad aktivitet hos dessa, skulle kunna öka utflödet av A $\beta$  i hjärnan. Statiner har experimentellt kunnat öka antalet LRP-receptorer, men i kliniska studier med dessa preparat har man inte kunnat påvisa några positiva effekter. Vidare borde en minskad aktivitet hos RAGE-receptorn kunna reducera inflödet av A $\beta$  i hjärnan. Genom att blockera RAGE-receptorn har man kunnat minska A $\beta$  i hjärnan på musmodeller för sjukdomen, och pågående läkemedelsprövningar kommer att visa om detta tillvägagångssätt även kan ha effekt på klinik och patologi vid Alzheimers sjukdom.

**Neuroprotektion.** Nyligen har ett äldre antihistaminpreparat, dimebon, visat positiva resultat i en relativt stor rysk studie som omfattade nästan 200 Alzheimerpatienter. Bedömningar av kognition, beteende och ADL-funktion efter ett halvår visade en påtaglig förbättring hos behandlade individer jämfört med placebogruppen. Substansens verkningsmekanism är oklar, men eventuellt finns en neuroprotektiv effekt via reglering av mitokondriernas jonkanaler.

Då det sedan tidigare är känt att A $\beta$  kan inlagras och försämra mitokondriefunktionen är mekanismen tilltalande, men viss skepticism till studien har väckts till följd av att skillnaden mellan behandlade och obehandlade till stor del kan förklaras av en kraftig försämring i placebogruppen [20].

**Immunterapi/aktiv vaccination mot A $\beta$ .** De hittills mest lovande försöken att hitta en fungerande terapi vid Alzheimers sjukdom bygger på immunterapi, att med aktivt vaccin eller monoklonala antikroppar mot A $\beta$  uppnå reduktion av A $\beta$  i hjärnan. Studier har visat att vaccination mot A $\beta$  ger både en effektiv eliminering av A $\beta$  i hjärnan och tydliga kognitiva för-

**TABELL I. Några immunterapeutiska strategier vid Alzheimers sjukdom.**

Bolag	Mål	Typ av läkemedel	Fas i studien	Epitop
BioArctic/Eisai	A $\beta$ -protofibriller	Humaniserad monoklonal antikropp	Kliniska studier 2010	Konformationsepitop
Accumen/Merck	ADDLs <sup>1</sup>	Humaniserad monoklonal antikropp	Preklinisk fas	Konformationsepitop
Elan/Wyeth	A $\beta$ -fibriller	Humaniserad monoklonal antikropp	Klinisk fas III	N-terminal av A $\beta$
Roche	A $\beta$ -fibriller	Humaniserad monoklonal antikropp	Klinisk fas II	N- och mittregionen av A $\beta$
Novartis	A $\beta$ -fibriller	Vaccin, N-terminal av A $\beta$ bundet till bärare	Klinisk fas II	N-terminalen
Lilly	Lösligt A $\beta$	Humaniserad monoklonal antikropp	Klinisk fas II	Mittregionen av A $\beta$
Glaxo Smith Kline	Lösligt A $\beta$	Humaniserad monoklonal antikropp	Klinisk fas I	N-terminal av A $\beta$
Pfizer/Rinat	Lösligt A $\beta$	Humaniserad monoklonal antikropp	Klinisk fas I	C-terminal av A $\beta$
AstraZeneca/Dyax	A $\beta$ /APOE-interaktion	Monoklonal antikropp	Preklinisk fas	Neopeitop

<sup>1</sup> A $\beta$ -derived diffusible ligand – en sorts A $\beta$ -oligomer

bättringar hos transgena »alzheimermöss«. Som en följd av detta har immunterapi även börjat prövas på patienter.

I en läkemedelsstudie, genomförd av Elan Pharmaceuticals, vaccinerades patienter med fibrillärt A $\beta$ , men studien fick avbrytas efter att 18 av 375 patienter utvecklade meningoencefalit. Dessa biverkningar berodde troligen på att vaccinationen, förutom att inducera B-cells aktivering och medföljande A $\beta$ -antikroppsproduktion, även inducerade aktivering av T-celler. Studien gav emellertid positiva resultat då vaccinerade individer uppvisade A $\beta$ -antikroppar både i plasma och i CSF. Försämringen hos de individer som uppvisade ett tydligt immunsvaret (responders) var även mindre uttalad än hos övriga (non-responders) [21]. Intressant nog visade sig A $\beta$ -vaccinerade individer även ha reducerade nivåer av tau i CSF, vilket tyder på att behandlingen också kan ha minskat celldöden [22].

Ett antal vaccinerade patienter har obducerats, och hjärnorna från de flesta av dessa uppvisar en plackpatologi som är långt mindre avancerad än vad som kunnat förväntas baserat på den aktuella sjukdomsdurationen. Denna begränsade postmortalstudie fann dock inga bevis för effekt på demensprogression [23].

**Immunterapi/passiv immunisering.** För att undvika biverkningarna med aktiv vaccination inriktas nu forskningen på att modifiera vaccinet, så att den kraftiga T-cellsreaktionen kan dämpas. Ett tilltalande alternativ är att utveckla antikroppar mot A $\beta$  för passiv immunisering. Genom att administrera antikroppar direkt undviker man att inducera ett immunsvaret och därmed även ett T-cellsvar. Dessutom har man möjlighet att både kontrollera dosen av antikroppar och avbryta behandlingen om biverkningar skulle uppstå.

Denna typ av riktad antikroppsbehandling är en relativt ny terapeutisk strategi som har visat sig effektiv till exempel vid kroniskt inflammatoriska sjukdomar och cancer. Till patienter med mycket svårartad multipel skleros ges i dag monoklonala antikroppar, exempelvis natalizumab (Tysabri), via infusion en gång i månaden. Dessa antikroppar blockerar de skadliga cellerna från att komma in i CNS, och behandling med natalizumab har visat sig minska både antalet skov och risken för funktionsnedsättning.

Behandling med monoklonala A $\beta$ -antikroppar är en lovande strategi för behandling av Alzheimers sjukdom. I försök på transgena musmodeller har både förbättrad kognitiv förmåga och minskad mängd A $\beta$  i hjärnan påvisats. I dag pågår ett antal läkemedelsstudier där detta tillvägagångssätt prövas, och positiva fas II-resultat finns rapporterade (Tabell I).

Då den skadliga effekten i alzheimershjärnan troligen orsakas av lösliga oligomera A $\beta$ -aggregat borde antikroppar riktade mot sådana aggregat vara speciellt attraktiva. Vi har under de senaste åren utvecklat en monoklonal antikropp som specifikt känner igen stora lösliga aggregat av A $\beta$  (protofibriller)

»Antikroppsbehandling är en relativt ny terapeutisk strategi som har visat sig effektiv till exempel vid kroniskt inflammatoriska sjukdomar och cancer.«

[15]. I experiment på en transgen musmodell har vi kunnat visa att djur som behandlas med denna antikropp får en markant minskad mängd av de toxiska protofibrillerna.

Antikroppen är utvecklad i möss, och för att användas på patienter behöver den humaniseras. Ombyggnaden till en human antikropp är genomförd med rekombinant DNA-teknologi, och kliniska studier med denna antikropp planeras till 2010.

**Indirekta sjukdomsmekanismer, betydelsen av tau.** De flesta farmakologiska strategier riktar sig mot A $\beta$  då det vetenskapligt finns starka belägg för att A $\beta$  är en tidig och central molekyl i patogenesen. Man ska dock inte ignorera tau som en tänkbar angreppspunkt för framtida farmaka eftersom neurofibrillär patologi korrelerar väl med sjukdomsgraden, medan mängden plack inte uppvisar något sådant samband [24]. Patienter med utbredd tau-patologi har dessutom en högre frekvens av psykiatriska störningar och frontala dysfunktioner, som apati och hämningsbortfall [25].

Experimentellt har det kunnat beläggas att A $\beta$  kan inducera tau-patologi [26]. Det finns alltså förhoppningar om att behandling mot A $\beta$  även skulle kunna reducera neurofibrillär patologi. En kombination av terapier riktade mot både A $\beta$  och tau kan visa sig vara än mer gynnsam.

Ännu finns dock ingen tau-modifierande substans i klinisk prövning, men i cell- och djurmodeller undersöks bland annat möjligheten att hämma något av de enzymer som fosforylerar tau-molekylen.

■ *Potentiella bindingar eller jävsförhållanden: Lars Lannfelt är grundare av och konsult till BioArctic Neuroscience AB. Hans Basun är medicinsk chef vid BioArctic Neuroscience AB.*

**REFERENSER**

- Demenssjukdomar. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: SBU;2006:SBU rapport 172..
- Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, Mastey V, Ieni JR. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:937-44.
- Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2003;17:63-7.
- Mullan M, Crawford F, Axelman K, Houlden H, Lilius L, Winblad B, et al. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid. *Nat Genet.* 1992;1:345-7.
- Johnston J, Cowburn RF, Norgren S, Wiehager B, Venizelos N, Winblad B, et al. Increased  $\beta$ -amyloid release and levels of amyloid precursor protein (APP) in fibroblast cell lines from family members with the Swedish Alzheimer's disease APP 670/671 mutation. *FEBS Lett.* 1994;354:274-8.w

10. Lannfelt L, Bogdanovic N, Appelgren H, Axelman K, Lilius L, Hansson G, et al. Amyloid precursor protein mutation causes Alzheimer's disease in a Swedish family. *Neurosci Lett*. 1994;168:254-6.
11. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993;261:921-3.
12. Lannfelt L, Lilius L, Nastase M, Viitanen M, Fratiglioni L, Eggertsen G, et al. Lack of association between apolipoprotein E allele  $\epsilon$ 4 and sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1994;169:175-8.
13. Nilsson LN, Arendash GW, Leighty RE, Costa DA, Low MA, Garcia MF, et al. Cognitive impairment in PDAPP mice depends on ApoE and ACT-catalyzed amyloid formation. *Neurobiol Aging*. 2004;25:1153-67.
14. Basun H, Bogdanovic N, Ingelsson M, Almkvist O, Naslund J, Axelman K, et al. Clinical and neuropathological features of the arctic APP gene mutation causing early-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008;65:499-505.
15. Englund H, Sehlin D, Johansson AS, Nilsson LN, Gellerfors P, Paulie S, et al. Sensitive ELISA detection of amyloid-beta protofibrils in biological samples. *J Neurochem*. 2007;103:334-45.
16. Lord A, Kalimo H, Eckman C, Zhang XQ, Lannfelt L, Nilsson LN. The Arctic Alzheimer mutation facilitates early intraneuronal Abeta aggregation and senile plaque formation in transgenic mice. *Neurobiol Aging*. 2006;27:67-77.
18. Stenh C, Englund H, Lord A, Johansson AS, Almeida CG, Gellerfors P, et al. Amyloid-beta oligomers are inefficiently measured by enzyme-linked immunosorbent assay. *Ann Neurol*. 2005;58:147-50.
19. Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, Batsman S, Ames D, Harrison J, et al. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:779-86.
20. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO, et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2008;372:207-15.
21. Hock C, Konietzko U, Streffer JR, Tracy J, Signorell A, Muller-Tillmanns B, et al. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2003;38:547-54.
22. Gilman S, Koller M, Black R, Jenkins L, Griffith S, Fox N, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. 2005;64:1553-62.
23. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. 2008;372:216-23.
24. Ingelsson M, Fukumoto H, Newell K, Growdon JH, Hedley-Whyte TE, Albert MS, et al. Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis and tangle formation in AD brain. *Neurology*. 2004;62:925-31.
25. Cummings JL. Toward a molecular neuropsychiatry of neurodegenerative diseases. *Ann Neurol*. 2003;54:147-54.
26. Lewis J, Dickson D, Lin W, Chisholm L, Corral A, Jones G, et al. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science*. 2001;293:1487-91.