



Maria Eriksson Jönhagen, docent, Neurotec-institutionen, Karolinska institutet, Stockholm; överläkare, geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge maria.eriksdotter.jonhagen@neurotec.ki.se

Nya kunskaper om amyloid kan ge ny behandling vid alzheimer

|| Tack vare ansträngningar från olika delar av forskarsamhället, särskilt inom molekylärbiologi men också inom epidemiologisk och klinisk forskning, har vi de senaste åren kommit en bra bit på väg att förstå mekanismerna bakom neurodegeneration. Det har lett till ökad kunskap om sjukdomar såsom frontallobsdemens, amyotrofisk lateralskleros (ALS) och parkinson.

Bland demenssjukdomarna har forskningen och den kliniska kunskapen om Alzheimers sjukdom nått längst. Dennis J Selkoe har skrivit en intressant översiktsartikel publicerad i Archives of Neurology om hur upptäckten av amyloidproteinet i placken vid alzheimer lett fram till lovande behandlingsmöjligheter [1].

Patologin i hjärnan vid alzheimer består av amyloida plack och neurofibrillära nystan (tangles). I och med upptäckten av att placken består av proteinet β -amyloid ($A\beta$), som sekvensbestämde av Glenner och Wong 1984 [2], har fokus inom forskningen kring alzheimer satts på amyloid. $A\beta$ är en nedbrytningsprodukt av det längre amyloidprekursorproteinet (APP). APP är ett normalt förekommande protein med ett flertal funktioner, varav merparten fortfarande är okända. Det bryts i vanliga fall ner genom en klyvning tvärs igenom $A\beta$ -delen. Vid alzheimer sker i stället klyvningen av APP på ett sådant sätt att $A\beta$ förblir intakt. $A\beta$ består av 40–42 aminosyror, där $A\beta_{42}$ är mest patogen.

Svenska forskare kunde först i världen visa att en dominant nedärvd mutation i genen för prekursorproteinet APP på kromosom 21 leder till alzheimer med tidig debut (den s k svenska mutationen) [3].

Sammanfattat

Ännu finns ingen bot för Alzheimers sjukdom – den vanligaste demenssjukdomen, som drabbar miljontals människor i världen.

Goda behandlingsmöjligheter skymtar dock i och med att kunskapen om den underliggande patofysiologi ökat.

Alltmer data pekar på att gradvis ackumulering av β -amyloid i hjärnan initierar en rad processer som leder till neurodegeneration.

Denna fascinerande resa från basal grundforskning till kliniska prövningar inom loppet av en 20-årsperiod har nyligen elegant beskrivits i en översiktsartikel i Archives of Neurology.

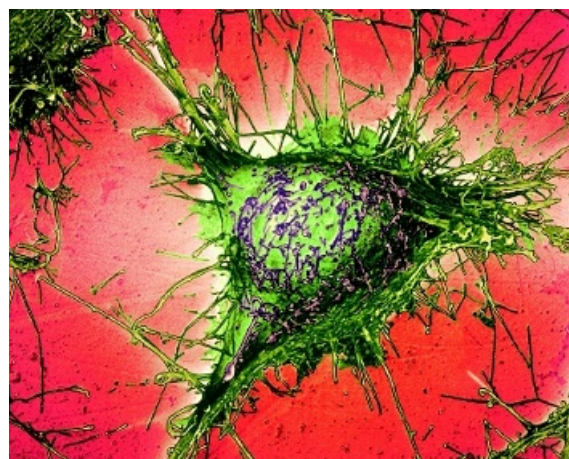


ILLUSTRATION: SIMON FRASER/SCIENCE PHOTO LIBRARY

Den gradvisa ackumuleringen vid alzheimer av proteinet $A\beta_{42}$ (β -amyloid med 42 aminosyror) i temporoparietala kortex sätter fart på en kedjereaktion som slutligen leder till neurondöd. En klinisk prövning av vaccination mot proteinet har nyligen startat i Sverige.

Därefter har generna presenilin 1 och 2 upptäckts, där mutationer i bägge generna ökar produktionen av $A\beta_{42}$ och leder till tidigt debuterande alzheimer. Dessa fynd pekar på att den gradvisa ackumuleringen av $A\beta_{42}$ i hjärnan leder till neurodegeneration. Idag kan förekomsten av amyloid i hjärnan hos levande patienter mätas med hjälp av positronkamera [4]. Således har kombinationen av molekylärbiologi och klinisk forskning gett oss ovärderlig kunskap om sjukdomsmekanismerna vid alzheimer. Nu fortsätter jakten på gener som predisponerar för sjukdom med sen debut.

Akkumulerat amyloidprotein leder till neurondöd

Debatten har pågått sedan länge huruvida plack eller neurofibrillära tangles (bestående av hyperfosforilerat tau) är viktigast för patologin vid alzheimer. Djurstudier har visat att $A\beta$ triggar tau-deposition i neuron. Hyperfosforilerat tau spelar troligen stor roll vid vissa neurodegenerativa sjukdomar, t ex frontallobsdemens, medan ackumulering av $A\beta$ enligt Selkoe är den viktigare sjukdomsalstrande komponenten vid alzheimer.

Sista ordet i denna debatt är dock inte sagt, men det föreligger stark evidens (vilket elegant beskrivs i Selkoes översiktsartikel) för att den gradvisa ackumuleringen av $A\beta_{42}$ i temporoparietala kortex leder till bildningen av amyloida fibriller, vilket inducerar en kaskad av cellulära och biokemiska förändringar som till slut leder till neurondöd.

Vaccinationsprövning har nyligen startat i Sverige

Kunskapen om $A\beta$ har ökat förståelsen för de bakomliggan-

de mekanismerna vid alzheimer, även om vi ännu inte känner till vad som initierar patologin. I jakten på framtida behandlingsmöjligheter vid alzheimer är det därför logiskt att i första hand försöka finna strategier som minskar ackumuleringen av A β . Det är framför allt två processer forskare fokuserat på:

- Att hitta substanser som hindrar enzymerna β - och γ -sekretas att bryta ner APP till A β .
- Att studera substanser som förhindrar aggregering av A β eller ökar dess clearance.

Ett sätt att öka clearance är vaccination. Både aktiv vaccination med A β och passiv vaccination med antikroppar mot A β har i studier på möss visats minska A β -nivåerna. En klinisk prövning med aktiv vaccination med A β 42 på patienter med alzheimer fick dock avbrytas, eftersom 6 procent av patienterna drabbades av meningoencefalit. De patienter som hunnit vaccinerats två gånger innan studien avbröts följdes noggrant, och efter ett år sågs en kognitiv stabilisering [5].

I Sverige har – som enda land i Europa – en klinisk prövning med ett modifierat vaccin nyligen startat vid geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, och neuropsykiatriska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

annons

Cocktail av substanser för farmakologisk behandling

Alzheimers sjukdom pågår i många år och föregås av ett troligen mångårigt prekliniskt stadium. Många olika processer påverkar neurodegenerationen. Även om satsning på behandlingsstrategier som påverkar ackumuleringen av A β är central, måste vi också undersöka möjliga terapier som riktar sig mot andra patologiska processer vid alzheimer, t ex påverkan på tillväxtfaktorer (neurotropiner), där framför allt nervtillväxtfaktor NGF (nerve growth factor) studerats på grund av dess betydelse för de centrala kolinerga neuronens överlevnad; oxidativ stress, inflammatoriska processer och aktivering av mikroglia, ökning av fria radikaler etc.

Den farmakologiska behandlingen av alzheimer kommer i framtiden troligen att utgöras av en cocktail av substanser riktade mot olika patologiska processer, där behandlingen också kommer att styras av i vilken fas av sjukdomen patienten befinner sig. Det optimala vore att inleda terapin redan på det prekliniska stadiet.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Selkoe DJ. Defining molecular targets to prevent Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005;62:192-5.
2. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120:885-90.
3. 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(5):345-7.
4. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-19.
5. 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.