

Martin Ingelsson, doktor i medicinsk vetenskap, ST-läkare, geriatrika kliniken martin.ingelsson@pubcare.uu.se

Lars Nilsson, docent, apotekare, geriatrika kliniken

Hans Basun, professor, överläkare, geriatrika kliniken, medicinsk rådgivare åt AstraZeneca

Sten-Magnus Aquilonius, professor, överläkare, neurologiska kliniken

Lars Lannfelt, professor, överläkare, geriatrika kliniken; samtliga vid Akademiska sjukhuset, Uppsala

Konformationsförändrade proteiner orsakar neurodegenerativa sjukdomar

|| Alltsedan 1950-talet har den neurovetenskapliga forskningen resulterat i ett flertal läkemedel som korrigerar under- eller överfunktion av neurotransmittorer. Sådana farmaka mot schizofreni, Parkinsons sjukdom, epilepsi, depression och Alzheimers sjukdom är värdefulla i kliniken och kan ge betydande symtomatiska vinster. Protektiva och kurativa terapeutiska strategier är emellertid önskvärda, men de förutsätter en detaljerad förståelse av de bakomliggande sjukdomsorsakerna. Genom de senaste två decenniernas molekylärmedicinska landvinningar har patofysiologiska mekanismer för många av de centralnervösa sjukdomarna kunnat börja identifieras. För vissa av de neurodegenerativa tillstånden har väsentliga delar av sjukdomsmekanismerna klarlagts, och nya läkemedel baserade på denna kunskap är redan under utveckling.

I denna översiktsartikel presenterar vi aktuell forskning samt förutspår framtida behandlingsmöjligheter för dessa stora och viktiga patientgrupper.

Amyloid-beta-peptid och Alzheimers sjukdom

Alzheimers sjukdom är det vanligaste neurodegenerativa tillståndet och svarar för drygt hälften av alla demensfall. Kliniskt kännetecknas alzheimerdemens av tilltagande närminnesförsämring, desorientering, dyspraxi samt varierande grader av språklig störning. Makroskopiskt påvisas uttalad atrofi av hippocampus samt tinning- och hjässlobber, medan man på mikroskopisk nivå kan identifiera plack, som redan 1906 beskrevs av den tyske neuropatologen och psykiatern Alois Alzheimer. Den huvudsakliga beståndsdelen i de extracellulära belägna placken är aggregerade fibriller av amyloid-beta-peptid (A β) (Figur 1 A).

Amyloidhypotesen har sedan ett drygt decennium vunnit alltmer stöd, och enligt denna teori utgör överproduktion, aggregering och fibrillbildning av A β de initierande stegen i sjukdomsprocessen (Figur 2).

Ett avgörande argument för A β s primära patofysiologiska roll bygger på upptäckter under 1990-talet av mutationer i genen för amyloidprekursorproteinet (APP) på kromosom 21. Vår forskargrupp identifierade tidigt en släkt med dominant nedärvd alzheimerdemens där bärare av »den svenska mutationen« vanligtvis insjuknar redan vid 50–60 års ålder [1, 2]. Den svenska mutationen, som både experimentellt och in vivo ger upphov till kraftigt förhöjda A β -nivåer, var det första vetenskapliga fynd som illustrerade att en ökad bildning av A β i sig är tillräcklig för uppkomst av Alzheimers sjukdom.

Sammanfattat



Aggregering i eller mellan hjärnans nervceller av konformationsförändrade proteiner är en gemensam nämnare vid de vanligaste neurodegenerativa sjukdomarna.

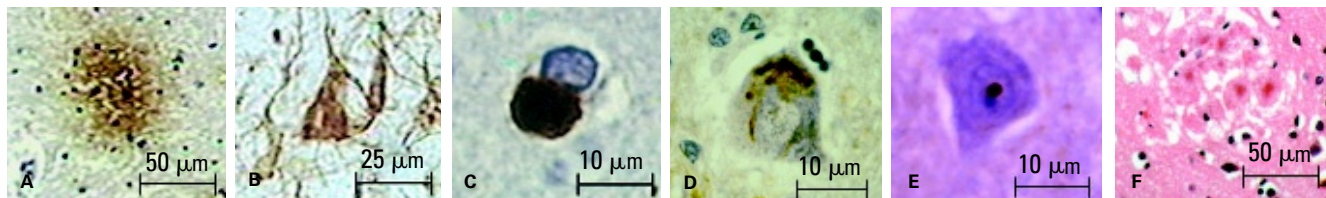
Mutationer i specifika gener orsakar nedärvda former av Alzheimers sjukdom, frontotemporallobsdemens, Parkinsons sjukdom, Lewykroppsdemens, amyotrofisk lateralskleros, Huntingtons sjukdom och prionsjukdom.

Ökade kunskaper om bakomliggande mekanismer vid neurodegenerativa sjukdomar ger oss möjlighet att utveckla fungerande farmakologiska terapier för dessa sjukdomstillstånd.

Idag är sammanlagt närmare 20 olika sjukdomsorsakande mutationer i APP kända. De flesta av dessa sitter nära klyvningsstället för de båda enzymerna, β - och γ -sekretas, som spjälkar A β ur APP (Figur 2). Den gemensamma molekylära nämnaren för dessa mutationer är att enzymernas substratspecificitet förändras, vilket resulterar i en ökad utklyvning av A β . Framför allt bildas mer av en längre (42 i stället för 40 aminosyror) och mer aggregeringsbenägen A β -peptid (Figur 2).

För ett par år sedan identifierade vår forskargrupp en svensk släkt med ytterligare en APP-mutation, »den arktiska mutationen«, som också leder till dominant nedärvd demens med tidigt insjuknande [3]. Vi har på cell- och djurmodeller kunnat visa att den arktiska mutationen ökar A β -molekylens benägenhet att bilda protofibriller, oligomera förstadiet till fibriller, och dessutom orsakar ökad intracellulär aggregering av A β . Detta fynd har givit ytterligare stöd för amyloidhypotesen och indikerar samtidigt att det kan vara plackens förstadiet, snarare än placken i sig, som är toxiska för den drabbade hjärnan.

I mitten av 1990-talet identifierades mutationer i ytterligare två gener, presenilin 1 och presenilin 2 [4, 5]. Hittills har



Figur 1. Karakteristiska proteinaggregat vid olika neurodegenerativa sjukdomar.
 A: Extracellulärt A β -plack. B: Neurofibrillärt nystan i hjärnbarken vid Alzheimers sjukdom.
 C: Intraneuronal Lewy-kropp i hjärnbarken vid Lewykroppsdemens.
 D: Intraneuronal inklusionskropp i ryggmärgens framhorn vid amyotrofisk lateralskleros.
 E: Intranukleär inklusionskropp i hjärnbarken vid Huntingtons sjukdom.
 F: Extracellulärt prionplack i hjärnbarken vid prionsjukdom.
 (Publicerade med tillstånd av Dr Nigel Leigh, Dr Matthew Frosch och Dr Hannu Kalimo.)

man påvisat drygt 150 olika presenilinmutationer, vilka samtliga resulterar i dominant nedärvd sjukdom med tidig symptomdebut – i vissa familjer redan i 30–35-årsåldern. Mutationer i presenilingenerna leder också till en ökad bildning av den längre A β -varianten (A β 42), och anlagsbärare har förhöjda nivåer av A β 42 i blod [6]. Kopplingen till A β beror på att presenilinerna tillsammans med andra specifika proteiner utgör själva γ -sekretaskomplexet (Figur 2).

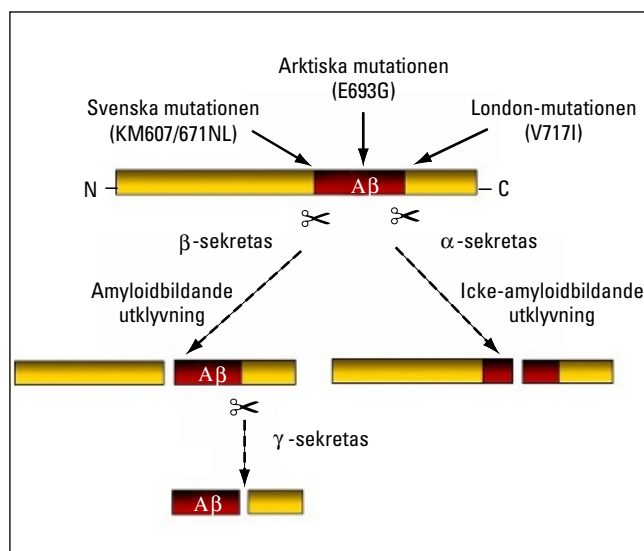
Förutom monogent nedärvda sjukdomsvarianter kan ärftliga sårbarhetsfaktorer påvisas vid Alzheimers sjukdom. Individer med APOE ϵ 4, en variant av genen för det kolesterolbindande proteinet apolipoprotein E, har kraftigt ökad sjukdomsrisk [7]. Orsaken till riskökningen är ofullständigt känd, men det finns stöd för att även denna APOE-variant, som förekommer hos ca 15 procent av befolkningen, påskyndar plackutveckling. Det är sannolikt att även andra genetiska faktorer påverkar risken för uppkomst av sjukdomen, och en amerikansk forskargrupp har nyligen påvisat att en förändring i genen för proteinet ubikvilin ger en betydande riskökning [8]. Framtida studier får påvisa vilken betydelse denna och andra genetiska variationer har för risken att insjukna i Alzheimers sjukdom.

Vid sidan av plack utgörs det mest typiska neuropatologiska kännetecknet vid Alzheimers sjukdom av neurofibrillära nystan (tangles) (Figur 1 B). Dessa intraneuronala formationer består av aggregerat tau, ett protein vars normala uppgift är att stabilisera nervcellens cytoskelett genom att binda tubulin i mikrotubuli. Vid vissa patologiska tillstånd dissocierar dock tau från tubulin, varpå det vanligtvis lösliga tau-proteinet bildar olösliga spiralformade filament som aggregerar i form av nystan. Då olösligt tau är höggradigt fosforylerat har det spekulerats över om aggregering kan uppstå eller påskyndas till följd av förändrad aktivitet hos något eller några av de enzymer som i hjärnan kopplar på (kinaser) respektive avlägsnar (fosfataser) fosfatgrupper.

Vid Alzheimers sjukdom ökar halterna av lösligt och aggregerat A β tidigt för att senare uppnå en plåtå, medan neurofibrillära nystan bildas kontinuerligt och därmed bättre korrelerar med de kliniska symtomen [9]. Detta förhållande avspeglar sig i cerebrospinalvätskan, där mängden tau är förhöjd vid sjukdomen medan A β -nivåerna är antingen oförändrade eller lätt sänkta. Sannolikt finns det en molekylär koppling som förklarar den parallella uppkomsten av A β - och tauopatologi vid Alzheimers sjukdom, men dessa mekanismer är till stora delar fortfarande okända. I uppmärksammade studier har man emellertid genom tillförsel av A β in vitro kunnat inducera fosforylering av tau [10] samt in vivo kunnat stimulera uppkomst av neurofibrillära nystan [11].

Tau och frontotemporallobsdemens

Frontotemporallobsdemens står för 5–10 procent av alla demensfall och är därmed också en relativt vanlig neurodegenerativ



Figur 2. Enzymatisk nedbrytning av amyloidprekursorproteinet sker, även i den friska hjärnan, via en amyloidbildande och en icke-amyloidbildande process. Vid ärftliga former av Alzheimers sjukdom är den amyloidbildande utklyvningen ökad i förhållande till den icke-amyloidbildande med mer omfattande bildning och aggregering av A β som följd.

sjukdom. Vid detta tillstånd drabbas framför allt hjärnans pann- och tinninglobber, medan hjässlob och hippocampus är relativt välbevarade. Symtombilden är mycket varierande med humörsvängningar och andra former av personlighetsförändring som tidiga tecken på sjukdom, medan minnesstörning, desorientering och dyspraxi i allmänhet inträffar under ett senare skede.

Vid frontotemporallobsdemens uppvisar hjärnan allmänna förändringar såsom cellförlust, spongios och glios medan mer specifika neuropatologiska särdrag saknas. Plack och neurofibrillära nystan förekommer sporadiskt. Diffus inlagring av konformationsändrat och ibland hyperfosforylerat tau är dock inte ovanligt, och frontotemporallobsdemens räknas därför, liksom Alzheimers sjukdom, till gruppen av tauopatier, dvs hjärnsjukdomar som kännetecknas av patologiskt tau-protein. I vissa fall av frontotemporallobsdemens påvisas rundade tau-positiva aggregat, s k Pick-inklusionskroppar, inuti hjärnans nervceller. Detta tillstånd har historiskt beskrivits som Picks sjukdom, men då den kliniska bilden ofta inte kan skilja Picks sjukdom från övrig frontotemporallobsdemens bör tillståndet snarare betraktas som en variant inom denna sjukdomsgrupp.

Under 1998 upptäckte vi, tillsammans med andra forskargrupper, att ärftlig frontotemporallobsdemens kan orsakas av mutationer i tau-genen på kromosom 17 [12]. För flertalet av

Tabell I. Neurodegenerativa sjukdomar, proteiner, sjukdomsgener och förmodade patogena effekter.

Sjukdom	Aggregerat protein	Sjukdomsgener	Förmodade patogena effekter
Alzheimers sjukdom	Amyloid- β (A β) i extracellulära plack	APP, PS1, PS2, APOE	Ökade nivåer av A β 42 och protofibriller (APP, PS1 och PS2), ökad aggregering/plackbildning av A β (APOE)
Frontotemporallobsdemens	Tau i intracellulära neurofibrillära nystan	Tau	Instabila mikrotubuli/ökad fibrillbildning genom förändring av konformation och av kvoten 4R tau/3R tau
Parkinsons sjukdom	α -synuklein i intracellulära Lewy-kroppar	α -synuklein, parkin, DJ-1, PINK1, dardarin	Aggregering (α -synuklein), hämmad nedbrytning av α -synuklein (parkin), ökad oxidativ stress (DJ-1), defekt cellandning (PINK1)
Lewykroppsdemens	α -synuklein i intracellulära Lewy-kroppar	α -synuklein	Aggregering av α -synuklein
Amyotrofisk lateralskleros	SOD1, ubikvitin i intracellulära aggregat	SOD1, ALS2, dynactin	Ökad oxidativ stress, aggregering (SOD1)
Huntingtons sjukdom	Huntingtin i intranukleära aggregat	Huntingtin	Aggregering av huntingtin
Prionsjukdomar	Prionprotein (PrP ^{Sc}) i extracellulära plack	PrP	Bildning av PrP ^{Sc} från PrP ^C

de drygt 25 identifierade tau-mutationerna finns belägg för att bindningen mellan tau och tubulin påverkas negativt, men den exakta bakomliggande mekanismen är oklar. Vissa av mutationerna förefaller orsaka en förändrad konformation av tau, medan andra mutationer har visat sig leda till en obalans mellan de sex olika former av tau som normalt sett förekommer i lika mängder [12]. Framför allt ökas bildningen av tau-former med fyra (4R tau) i stället för tre (3R tau) mikrotubuli-bindande domäner, vilket förmodas destabilisera mikrotubuli och orsaka neurofibrillära nystan.

Alfa-synuklein och Parkinsons sjukdom

Parkinsons sjukdom karakteriseras av symtomtriaden tremor, rigiditet och hypokinesi. I sena stadier förekommer dessutom ofta behandlingsrelaterade motoriska fluktuationer, kognitiv påverkan och ibland demens. I parkinsonshjärnan förekommer selektivt bortfall av dopaminerga celler i det nigrostriatala bansystemet och karakteristiska inklusionskroppar i mellanjärna och hjärnstam.

Proteinaggregaten kallas även Lewy-kroppar (Figur 1 C) efter den tyske neuropatologen Friedrich Lewy, som vid 1900-talets början beskrev dessa intracellulära formationer. Lewy-kroppar består till största delen av α -synuklein, ett protein som i den friska nervcellen i huvudsak har en presynaptisk lokalisering. Det har därför spekulerats i att α -synuklein kan ha en viktig funktion i bildning och stabilisering av dopaminerga synapser. En förändrad funktion hos α -synuklein skulle därmed kunna leda till en störning i nervcellens signalöverföring och slutligen till neurodegeneration; det är dock okänt varför just nigrostriatala nervbanor har ökad benägenhet att utveckla α -synukleinpatologi.

Ärftliga former av Parkinsons sjukdom förefaller motsvara minst 10 procent av samtliga sjukdomsfall. Dominant nedärvd sjukdom orsakas av mutationer i genen för α -synuklein. Ursprungligen identifierades två olika punktmutationer [13], och nyligen har man hos parkinsonsjuka i franska och italienska släkter påvisat duplikationer av genen [14].

Sjukdomsmekanismerna vid förändringar i α -synukleingenen är ofullständigt kända, men cell- och djurmodellbaserade studier talar för att muterat α -synuklein har en ökad aggregeringsbenägenhet jämfört med normalvarianten av proteinet, troligen genom ökad protofibrillbildning [15]. Vid fallet med duplikation förekommer en extra kopia av α -synukleingenen, och sannolikt leder den ökade gendosen till att nervcellen inte förmår ta hand om det uppkomna överskottet av

α -synuklein, vilket resulterar i fibrillbildning och uppkomst av Lewy-kroppar.

En vanligare ärftlighetsfaktor vid Parkinsons sjukdom utgörs av mutationer i genen för parkin [16]. Hittills har man identifierat drygt 40 olika mutationer, vilka orsakar recessivt nedärvd sjukdom med tidig symtomdebut – i vissa fall redan under det första levnadsdecenniet. Parkin har visat sig fungera som ett ubikvitinligas, ett enzym som kopplar ubikvitin till defekta proteiner för transport till proteasomen, en cellorganell som svarar för nedbrytning av defekta proteiner.

Det har spekulerats i att muterat, dysfunktionellt parkin skulle resultera i en störd proteasomal nedbrytning med åtföljande ackumulering av α -synuklein. Även om fall orsakade av parkinmutationer vanligtvis inte uppvisar lewykroppspatologi är det tänkbart att lösliga oligomerer/protofibriller av α -synuklein är inblandade även vid denna ärftliga variant av sjukdomen.

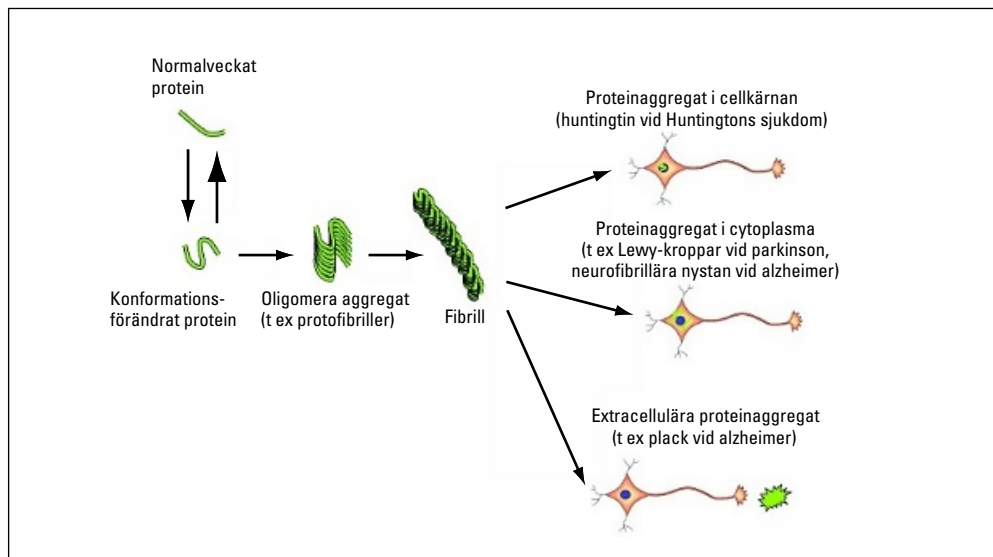
Ytterligare några parkinsonsgener har identifierats (Tabell I), och bl a har ett flertal mutationer i genen för ett nyupptäckt protein, dardarin, visats orsaka Parkinsons sjukdom i många familjer [17, 18]. Dardarin är ett mycket stort protein med komplex struktur, och det är okänt hur de muterade varianterna ger upphov till sjukdom hos anlagsbärare. Dessa mutationer är relativt vanliga och förklarar sannolikt mer än 10 procent av alla ärftliga parkinsonsfall.

Intressant nog kan mutationer ibland påvisas även hos patienter utan någon hereditet, varför dardarin förefaller vara den första sjukdomsorsakande genen vid neurodegeneration med reducerad penetrans.

Blandad bild vid Lewykroppsdemens

Lewykroppsdemens utgör 10–20 procent av alla demensfall och kan sägas vara en blandform mellan Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom. Den kliniska bilden präglas av kognitiva symtom med inslag av parkinsonliknande motorikstörningar och balanssvårigheter. Ofta förekommer även psykiatriska symtom i form av visuella hallucinationer. I hjärnan påvisas Lewy-kroppar som, till skillnad från vid Parkinsons sjukdom, även återfinns i stora delar av hjärnbarken. Vidare observeras ofta plack och ibland även neurofibrillära nystan, vilket indikerar att flera patologiska processer pågår parallellt i hjärnan hos en patient med Lewykroppsdemens.

Även vid Lewykroppsdemens har man påvisat sällsynta ärftliga former. En specifik punktmutation i α -synukleingenen leder till en sjukdomsbild som vid Lewykroppsdemens,



Figur 3. Schematisk beskrivning av hur proteinaggregat uppstår i hjärnan vid olika neurodegenerativa sjukdomar. Genom mutationer eller andra mekanismer framkallas konformationsförändrat protein, som kan bilda fibriller och slutligen intra- eller extracellulära proteininlagringar. Det är lösliga oligomera former/protofibriller som antas utgöra de mest skadliga formerna.

och för ett drygt år sedan identifierades en triplikation av genen i en svensk-amerikansk släkt [19, 20]. Intressant nog kan alltså, liksom vid Parkinsons sjukdom, en ökad gendos av α -synuklein leda till Lewykroppsdemens med mycket tidig symtomdebut.

Det har hittills inte gått att korrelera förekomsten av Lewykroppar med den kliniska svårighetsgraden vid Lewykroppsdemens. I analogi med hypoteser för uppkomsten av Alzheimers och Parkinsons sjukdom är det även vid detta neurodegenerativa tillstånd fullt tänkbart att lösliga oligomera former och protofibriller, förstadiet till både plack och Lewy-kroppar, kan interferera med viktiga metabola och strukturella processer och åtföljas av neurodegeneration och celldöd.

Superoxiddismutas 1 och amyotrofisk lateralskleros

Amyotrofisk lateralskleros (ALS) beskrevs 1869 av »neurologins fader« Jean-Martin Charcot. Sjukdomen drabbar huvudsakligen nervceller inom det motoriska nervsystemet, men en ganska stor andel av ALS-patienterna drabbas även av kognitiv svikt, och i vissa ärftliga fall av sjukdomen förekommer en symtombild liknande den vid frontotemporallobdemens. Neuropatologiskt kännetecknas ALS av nervcells-förlust, glios och aggregerat protein i vissa av de drabbade motorneuronen (Figur 1 D). I de fall där demenspatologi förekommer parallellt kan dessa aggregat, bestående av proteinet ubikvitin, även påvisas i hjärnvävnad från pann- och tinninglobber.

Idag känner man till sammanlagt tre gener, i vilka sjukdomsorsakande genetiska förändringar har identifierats (Tabell I). De flesta mutationer har påvisats i genen för superoxid-dismutas 1 (SOD1), enzymet som katalyserar omvandlingen av fria radikaler till väteperoxid och vatten [21]. Hos mutationsbärare kan vanligtvis SOD1-innehållande aggregat påvisas i vissa motorneuron. För patienter utan SOD1-mutation observeras dock sällan SOD1-aggregat, och kopplingen mellan SOD1- och ubikvitinpatologi är oklar. Sammantaget kan knappt 10 procent av samtliga ALS-fall förklaras av idag kända mutationer i SOD1 och andra ALS-gener.

Huntingtin och Huntingtons sjukdom

Huntingtons sjukdom och dess ärftlighetsgång beskrevs första gången 1872 av den amerikanske läkaren George Huntington. Sjukdomen kännetecknas av tilltagande motorikstörningar, främst som ofrivilliga koreatiska rörelser. Patienterna utvecklar parallellt kognitiva störningar, och senare i förlop-

pet förekommer ofta en uttalad demensbild. Neuropatologiskt påvisas degeneration och förlust av nervceller, framför allt i caudatus och putamen. Vidare förekommer inklusion-skroppar i de drabbade neuronens cellkärna, och dessa består huvudsakligen av huntingtin, ett protein med okänd funktion (Figur 1 E). Unikt är att dessa proteinaggregat uppstår dels i nervcellens förgreningar men även inne i själva cellkärnan och alltså inte i omkringliggande cytoplasma eller extracellulärt, som vid övrig neurodegeneration.

Genen för huntingtin innehåller ett avsnitt med repetitiva element, som normalt upprepas mellan 6 och 35 gånger. Vid Huntingtons sjukdom uppgår dessa trinukleotidrepetitioner (CAG) till mellan 36 och drygt 100 [22]; ju längre upprepade sekvenser, desto tidigare symtomdebut och desto aggressivare sjukdomsförlopp. Även andra tillstånd i och utanför hjärnan kan orsakas av liknande repetitiva DNA-sekvenser, men Huntingtons sjukdom är den vanligaste och mest kända av dessa trinukleotidsjukdomar.

Cellbaserade studier har visat att huntingtinaggregat består av en kärna med fibrillstruktur omgiven av ett skal med oligomera former av proteinet. Dessutom har man, intressant nog, kunnat påvisa att nervceller med huntingtin i fullt aggregerad form är mer viabla än omkringliggande celler [23], vilket antyder att de färdiga fibrillerna i själva verket kan ha en neuroprotektiv funktion. Även vid Huntingtons sjukdom förefaller det alltså som om förstadiet till aggregaten, snarare än aggregaten i sig, medierar den toxiska effekten.

Prionprotein och Creutzfeldt-Jakobs sjukdom

Prionsjukdomar utgör en mycket ovanlig neurodegenerativ sjukdomsgrupp. Mycket snabbt progredierande demens är ett framträdande symtom vid prionsjukdomar, men i den mångfasetterade kliniska bilden ingår ofta även centrala och perifera pareser, ataxi, insomni och kortikal blindhet. Vid sporadisk Creutzfeldt-Jakobs sjukdom, som motsvarar ungefär 85 procent av samtliga fall av prionsjukdom hos människa, påvisas i hjärnan varierande grader av atrofi, nervcells-förlust, spongios och glios. Prionplack är iakttagbara i ca 10 procent av alla fall (Figur 1 E).

Den gemensamma nämnaren vid alla varianter av prionsjukdom är att det i CNS normalt förekommande prionprotein (PrP^C) antar en patologisk konformation (PrP^{Sc}) [24]. Knappt 30 olika mutationer i PrP-genen är kända, vilka alla leder till dominant nedärvd prionsjukdom [25]. Det stora flertalet sjukdomsfall har dock ingen känd bakomliggande ärft-

lighet utan antas uppstå genom somatiska mutationer eller genom miljöfaktorer. Bland välkända exempel på det sistnämnda kan anges dels iatrogena varianter, såsom prionöverföring vid transplantation av hornhinna och andra kirurgiska procedurer, dels dietära varianter, som de mycket uppmärksammade fallen av »ny variant av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom«, eller »galna kosjukan«. Denna sjukdom förefaller kunna överföras till människa genom konsumtion av köttprodukter smittade med ett prionagens som förekommer hos klövdjur. De överförbara formerna av prionsjukdom utgör de första exemplen på smittsam sjukdom, där själva agens inte innehåller nukleinsyra utan endast konformationsändrat protein.

Kunskap ger nya angreppspunkter för framtida farmaka

Endast symtomatisk behandling finns idag tillgänglig för de olika neurodegenerativa sjukdomarna. Parkinsons sjukdom är den sjukdom som bäst kan behandlas, i huvudsak på samma sätt som sedan snart 40 år, dvs genom substitution av dopamin genom L-dopa, idag ofta i kombination med dopaminagonister. Farmaka vid Alzheimers sjukdom syftar till att potentiella det kolinergera transmittersystemet genom att hämma enzymet acetylkolinesteras. Dessa läkemedel har en begränsad men statistiskt signifikant effekt på kognition, beteende och ADL-funktioner. Vid frontotemporallobsdemens, Lewykroppsdemens samt trinukleotid- och prionsjukdomar finns ingen behandling relaterad till den primära sjukdomsprocessen. Farmakologiska insatser syftar i huvudsak till att dämpa depression, ångest och andra psykiska symtom som ofta förekommer parallellt med sjukdomsprogressionen vid alla neurodegenerativa tillstånd.

Alzheimerforskning har bildat skola

De senaste årens stora framgångar inom genetisk och molekylärbiologisk alzheimerforskning har bildat skola för forskning kring hjärnans sjukdomar. Tillvägagångssättet innebär att sjukdomskopplade kromosomavschnitt kartläggs, följt av att specifika genmutationer identifieras och analyseras med avseende på cellulära och biokemiska konsekvenser. 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 β - och γ -sekretas eller, alternativt, att stimulera α -sekretas (Figur 2). Ett sådant läkemedel måste troligtvis ha en »lagom« verkningsgrad och inte helt hämma bildningen av $A\beta$, som kan ha en fysiologisk funktion i nervcellen. Det är dessutom av vikt att beakta om en påverkad enzymaktivitet också kan ha effekt på andra proteiner. Exempelvis klyver γ -sekretas även notch, ett viktigt protein för normal embryogenes, och det är tänkbart att en förändrad notch-reglering kan påverka processer även i den vuxna hjärnan.

Det kanske mest lovande försöket att hitta en fungerande terapi vid Alzheimers sjukdom bygger på tanken att genom vaccination med $A\beta$ inducera ett immunsvaret mot plack. »Alzheimermöss« som immuniserats med $A\beta$ före den förväntade tidpunkten för plackbildning bildar i stort sett inte några plack alls, och vid vaccination av möss med redan utvecklade patologi har man sett en betydande regress av placken. Dessutom kunde signifikanta kognitiva vinster påvisas hos de vaccinerade djuren [26].

I en uppmärksammas fas II-studie vaccinerades alzheimerpatienter med $A\beta$, men försöket fick avbrytas då ett mindre antal individer utvecklade svårartad meningoencefalit [27]. Hjärnor från fyra vaccinerade patienter har hittills kunnat undersökas, och samtliga dessa uppvisar en $A\beta$ /plack-

patologi som är mindre avancerad än vad som kunde förväntas baserat på den aktuella sjukdomsdurationen. Dessutom visade sig vaccinerade individer, intressant nog, ha reducerade nivåer av tau i cerebrospinalvätska, vilket tyder på att behandlingen även kan ha minskat celldöden [Dale Schenk, pers medd]. Eftersom studien fick avbrytas är den kliniska nyttan svårbedömd, men det förefaller som om patienter med kraftigt antikroppssvar också förbättrades i flera kognitiva avseenden. Ett intensivt arbete pågår nu i syfte att modifiera vaccinet så att den kraftiga T-cellsreaktionen kan dämpas. Alternativt kan i stället passiv immunisering, genom direkt tillförelse av monoklonala $A\beta$ -antikroppar, visa sig vara en mer framkomlig strategi, och sådana läkemedelsstudier har också nyligen inletts.

Med tanke på att svårighetsgraden av alzheimerdemens korrelerar med mängden av neurofibrillära nystan, och inte med plack, är det viktigt att förstå även vilka konsekvenser olika behandlingsstrategier har på tau-relaterad patologi. I en aktuell studie, som presenterades vid förra årets internationella alzheimerkongress i Philadelphia, beskrevs hur även bildningen av neurofibrillära nystan kan hämmas genom $A\beta$ -vaccination av alzheimermöss [28]. Terapin måste dock sättas in på ett tidigt stadium, då neurofibrillära nystan med hög mognadsgrad inte verkar kunna tillbakabildas. Dessa observationer överensstämmer med fynd från en färsk studie på möss som tillverkar muterat mänskligt tau-protein. Genuttrycket av tau i denna djurmodell kan regleras med hjälp av tetracyclin, och resultaten har visat att sjukdomsprocessen kan förhindras endast om produktionen av tau stängs av före en viss ålder [29]. Detta fynd understryker ytterligare vikten av att behandling vid neurodegenerativa tillstånd ska initieras på ett tidigt stadium, innan omfattande, irreversibla skador har uppstått. Läkemedelsföretagen har på senare tid även börjat fokusera på tau som farmakologisk angreppspunkt, och i Storbritannien har nyligen startats en studie med en substans som är tänkt att hämma uppkomsten av neurofibrillära nystan. Sådana läkemedel kan, om de visar sig vara verksamma, komma att användas även vid andra tauopatier, som frontotemporallobsdemens.

Likartade mekanismer vid neurodegeneration?

Det finns grundläggande likheter i den molekylära patogenesen för flera neurodegenerativa tillstånd. Ärftliga varianter av demenssjukdomar (Alzheimers sjukdom, frontotemporallobsdemens, Lewykroppsdemens), Parkinsons sjukdom, amyotrofisk lateralskleros, Huntingtons sjukdom och prionsjukdomar har visat sig orsakas av förändringar i specifika arvsanlag. Även om processerna bakom de beskrivna sjukdomarna har kartlagts för just dessa sällsynta ärftliga sjukdomsvarianter finns det starkt stöd för att de molekylära mekanismerna är snarlika även vid den stora majoriteten av »sporadiska« sjukdomsfall. Vid Alzheimers sjukdom har sjuka med identifierade mutationer samma neuropatologi och samma kliniska bild som patienter utan idag känd genetisk bakgrund.

Vid flera neurodegenerativa sjukdomar förekommer således ärftliga former där mutationer i specifika gener resulterar i proteinvarianter med ökad aggregeringsbenägenhet. Mycket talar för att detta sker genom att konformationsförändrade proteiner bildar oligomera former samt slutligen fullt utvecklade fibriller (Figur 3). Den toxiska, sjukdomsalstrande effekten förefaller i flertalet fall orsakas av de lösliga oligomera formerna, medan de ljusmikroskopiskt iakttagbara aggregaten kan vara relativt harmlösa eller till och med skyddande lämningar av sjukdomsprocessen. Denna insikt är viktig i utvecklandet av nya läkemedel för dessa fruktade sjukdomar.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna. ➔

Referenser

1. 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.
2. 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.
3. Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, Condron MM, Axelman K, Forsell C, et al. The »Arctic« (E693G) mutation in the A β region of APP causes Alzheimer's disease by increasing A β protofibril formation. *Nat Neurosci.* 2001;4:887-93.
4. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature.* 1995;375:754-60.
5. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature.* 1995;376:775-8.
6. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N, et al. Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med.* 1996;2:864-70.
7. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: High-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:1977-81.
8. Bertram L, Hiltunen M, Parkinson M, Ingelsson M, Lange C, Ramasamy K, et al. Family-based association between Alzheimer's disease and variants in UBQLN1. *N Engl J Med.* 2005;352:884-94.
9. 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.
10. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature.* 1998;393:702-5.
11. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997;276:2045-7.
12. Conway K, Lee SJ, Rochet JC, Ding T, Williamson RE, Lansbury P. Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both α -synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: Implications for pathogenesis and therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97:571-6.
13. Zarranz J, Alegre J, Gomez-Esteban J, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol.* 2004;55:164-73.
14. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 1993;362:59-62.
15. MacDonald M, Ambrose C, Duyao M, Myers R, Lin C, Srinidhi L, et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell.* 1993;72:971-83.
16. Arrasate M, Mitra S, Schweitzer ES, Segal MR, Finkbeiner S. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature.* 2004; 431:805-10.
17. Prusiner S. Novel proteinaceous infectious particle cause scrapie. *Science.* 1982; 216:136-44.
18. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature.* 1999;400:173-7.
19. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology.* 2003;61:46-54.
20. SantaCruz K, Lewis J, Spiess T, Paulson J, Kotilinek L, Ingelsson M, et al. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science.* 2005;309:476-81.

annons



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Brain aggregates of conformationally altered proteins are key features of neurodegeneration and are believed to directly cause or contribute to disease development. Mechanisms underlying the dysregulation of proteins in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative disorders are now being characterized, due to the discovery of genes causing rare disease forms. As of today, only symptomatic pharmacotherapies are available, but new insights into the underlying molecular mechanisms are providing strategies to prevent or even cure these devastating disorders.

Martin Ingelsson, Lars Nilsson, Hans Basun, Sten-Magnus Aquilonius, Lars Lannfelt

Correspondence: Martin Ingelsson, Sektionen för molekylär geriatrik, Rudbeck-laboratoriet, Dag Hammarskjölds väg 20, SE-751 85 Uppsala, Sweden
martin.ingelsson@pubcare.uu.se