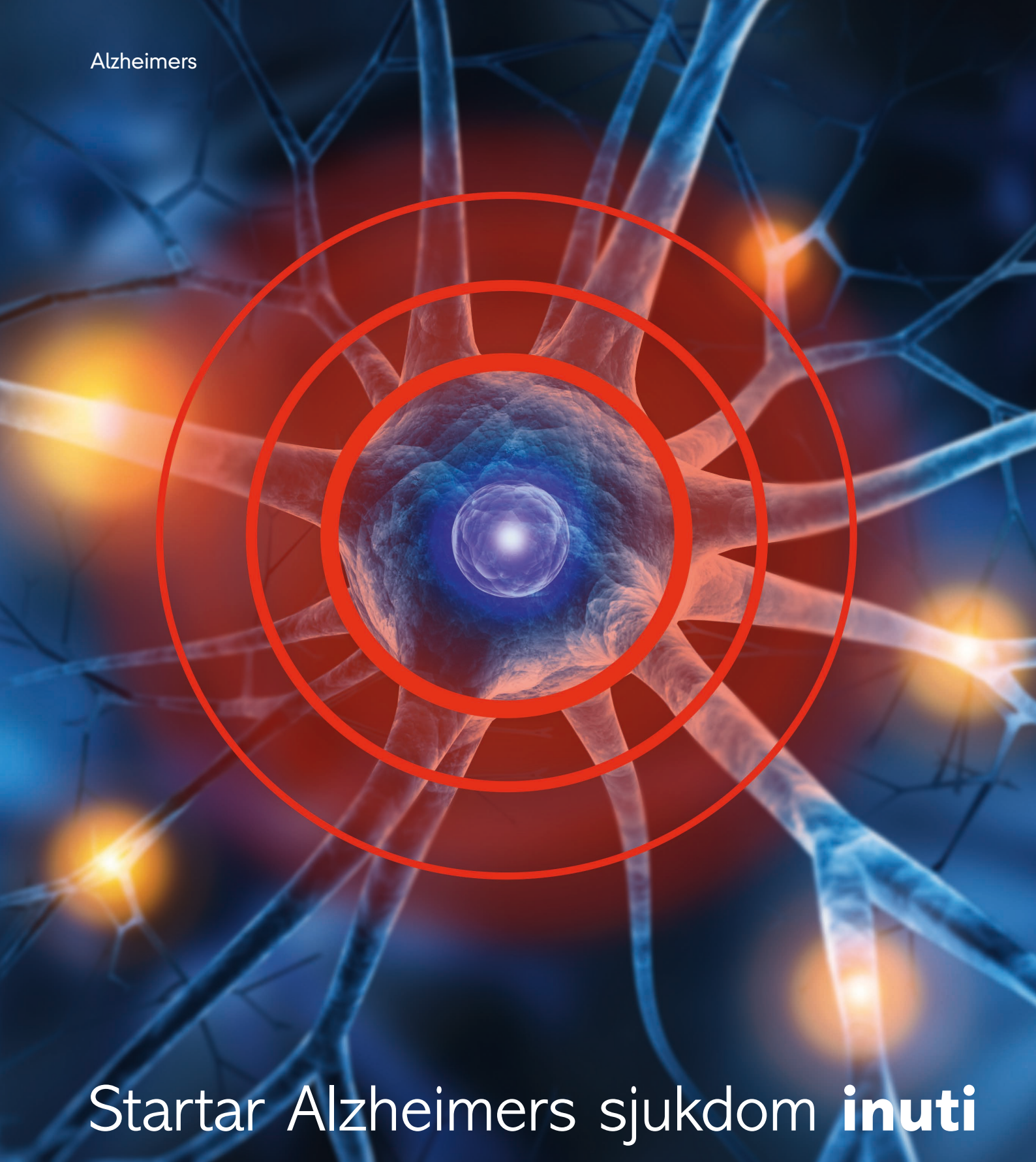




Startar Alzheimers sjukdom **inuti**

Amyloid-beta-peptiden är essentiell i utvecklingen av Alzheimers sjukdom. Men de amyloida placken är nog inte lika viktiga. Det menar **Tomas Roos**, doktorand vid Lunds universitet och ST-läkare inom neurologi vid Skånes universitetssjukhus i Lund, som här berättar varför.

nervcellerna?

Alzheimers sjukdom är en progressiv neurodegenerativ demenssjukdom. Den börjar vanligen med sämre korttidsminne som i början kan avskrivas som vanlig glömska. Minnet fortsätter dock att försämrans och även exekutiv förmåga och orientering förfaller, detta kallas mild kognitiv svikt. Alzheimers sjukdom går sedan över i manifest demens då dagliga aktiviteter som att handla eller laga mat inte kan utföras självständigt, minnesproblemen är påtagliga och till sist,

i sjukdomens sena stadier, blir även tal och grundläggande motorik påverkat. I slutet är den sjuka helt och hållet beroende av andra.

Över 30 miljoner människor lider av Alzheimers sjukdom, cirka 100.000 bara i Sverige, och med en globalt åldrande befolkning kommer siffran öka. Alzheimers sjukdom är och kommer vara en enorm börda, framför allt i lidande men även i form av stora vårdkostnader för samhället.

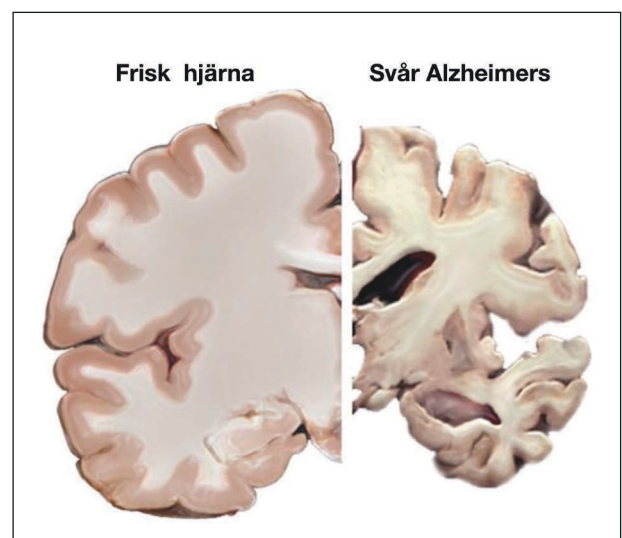


Bild 1. Mediala temporalloben är särskilt svårt drabbad av atrofi

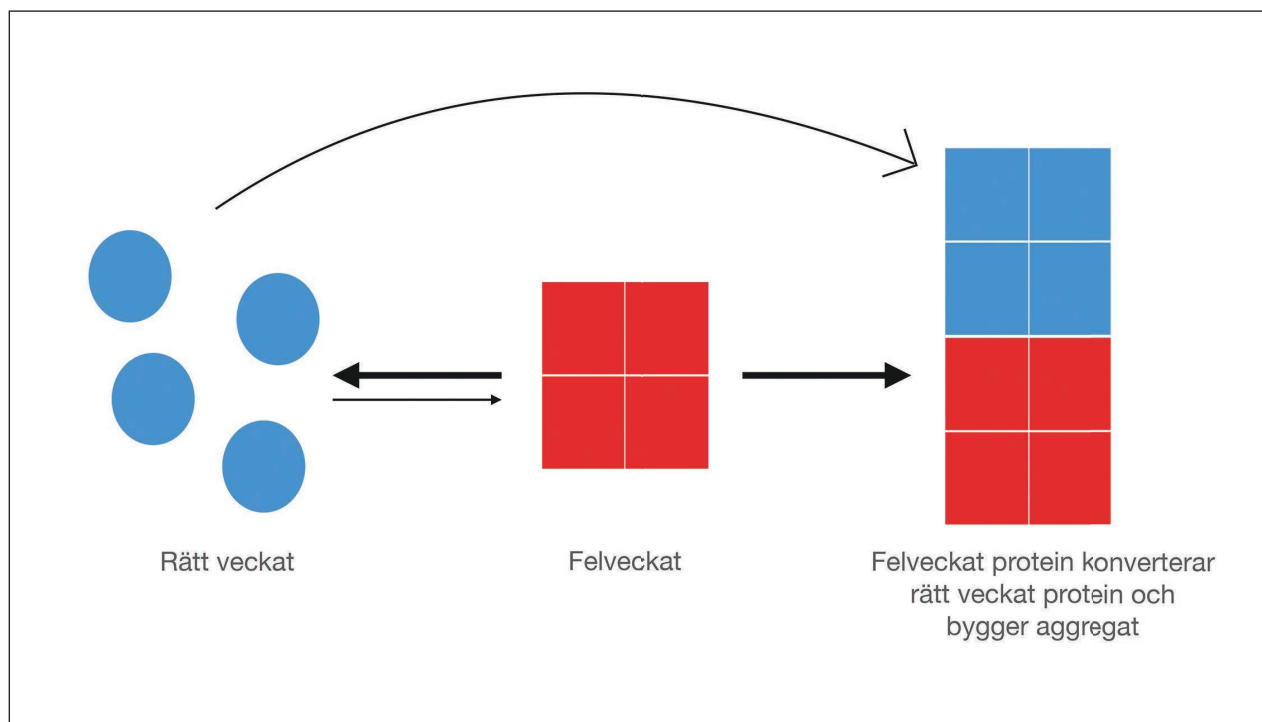


Bild 2. Att gå från rätt veckat protein till felveckat spontant är osannolikt men när det väl har skett kan det felveckade proteinet snabbt felveckas mer protein och bygga aggregat. Om man introducerar ett frö av felveckat protein hoppar man över det svåra första steget och aggregatbygget går därmed betydligt snabbare.



Mängden amyloida plack i hjärnan hos

den sjuka har svag till ingen korrelation till graden av demens och lokaliseringen av placken har ingen korrelation till fenotypen av sjukdomen.

AMYLOID-BETAS ROLL VID ALZHEIMERS SJUKDOM

Neuropatologiskt kännetecknas Alzheimers sjukdom av två olika proteinaggregat. Neurofibrillära trassel (neurofibrillary tangles) av proteinet tau inuti nervcellerna och amyloida plack, som huvudsakligen består av peptiden amyloid-beta utanför cellerna. Alla dominant nedärvda former av Alzheimers sjukdom beror antingen på en större amyloid-beta-produktion och/eller amyloid-beta som har lättare att aggregera. I kontrast till detta kan mutationer i tau orsaka neurodegenerativa sjukdomar men inte Alzheimers sjukdom. Vidare, är en sänkning av amyloid-beta-mängden i likvor en av de första biomarkörförändringarna vid Alzheimers sjukdom, många år innan demensutveckling. På basen av detta formulerade man amyloid-kaskadhypotesen. Nämligen att deponeringen av de amyloida placken var grundorsaken till Alzheimers sjukdom som i sin tur orsakade tauinlagringen, synapsförlusten och neuronförlusten som gav demens. Det finns dock frågetecken kring amyloid-kaskadhypotesen. Mängden

amyloida plack i hjärnan hos den sjuka har svag till ingen korrelation till graden av demens och lokaliseringen av placken har ingen korrelation till fenotypen av sjukdomen. Det finns till och med många med stora mängder plack i hjärnan utan större kognitiv påverkan; dock kommer nog dessa människor utveckla kognitiv nedsättning med tiden. Man har också utvecklat djurmodeller för Alzheimers sjukdom, framför allt möss. Dessa möss har genmodifierats för att uttrycka mänskligt amyloidprekursorprotein (protein som amyloid-beta-peptiden klyvs ifrån, ofta kallat APP) och flera alzheimerorsakande mutationer. Mössen utvecklar plack tidigt och rikligt, mycket mer än hos människor. Mössen blir också kognitivt påverkade men inte i närheten av lika dåliga som vi människor blir. Det är alltså tydligt att amyloida plack på egen hand inte verkar orsaka så stor skada. Under det senaste decenniet har man också utvecklat många experimentella antikroppsbehandlingar riktade mot amyloid-beta. Många har framgångsrikt reducerat placken men ingen av dem har haft någon vidare effekt på demensutvecklingen. Den senaste, aducanumab, fick ett kontroversiellt godkännande av FDA (amerikanska läkemedelsmyndigheten). Aducanumab hade misslyckats att nå sin primära end-point, att stävja demensutvecklingen, men post-hoc-analys visade en möjlig liten effekt. Det är minst sagt misstänkt när enbart en subgrupp som analyseras post-hoc får positiva resultat. Oavsett, så är aducanumabs rapporterade effekt mot demens fortfarande sämre än den hos acetylkolinesterashämmare som redan används som symtomatisk lindring.

PRIONLIKNANDE SPRIDNING AV SJUKDOMEN

Vi har alltså utifrån genetik och biomarkörer god anledning att tro att amyloid-beta är essentiellt i alzheimerspatogensen men relevansen av de amyloida plackerna är mer tveksam. Vår forskning kombinerar två hypoteser för att kunna förklara hur amyloid-beta kan ha skadeverkningar innan och delvis oberoende av plackutvecklingen. 1) Amyloid-beta har prionliknande egenskaper. 2) Ansamling av intraneuronal amyloid-beta uppkommer innan plack.¹ Prioner är protein som när de felveckas orsakar felveckning av proteiner av samma typ vilket gör att sjukdomen kan sprida sig inom organismen och i ovanliga fall även mellan organismer.

Det mest kända exemplet är Creutzfeldt-Jakobs sjukdom som orsakar en snabb och dödlig neurodegenerativ sjukdom. Man spekulerar nu om flera av våra vanliga neurodegenerativa sjukdomar, Alzheimers sjukdom däribland dem, kan ha prionliknande mekanismer. Många experiment har visat att man kan påskynda plackbildningen genom att introducera ett frö av prionliknande amyloid-beta (alltså felveckat amyloid-beta som kan konvertera rättveckat) [Bild 2], specifikt ett frö i form av en liten mängd alzheimerhjärna som injiceras i hjärnan hos en mus som uttrycker mänskligt amyloid-beta.²

Förutom vid extraordinära omständigheter³ blir inte frön av felveckat amyloid-beta introducerat i människors hjärnor. Om den prionliknande hypotesen för Alzheimers sjukdom stämmer sker alltså en spontan konvertering från rättveckat amyloid-beta till prionliknande, felveckat amyloid-beta som sedan fungerar som frö för vidare felveckning och aggregering av amyloid-beta. Denna felveckning lär ske mer än 20 år innan demensutvecklingen, det är en långsam process. En högst relevant fråga blir därför, var i hjärnan felveckningen av amyloid-beta sker? Vi tror att den första felveckningen av amyloid-beta sker inuti ett neuron. Detta eftersom man ser ansamling av amyloid-beta inuti neuron innan plackutvecklingen. Vidare, inuti ett neurons endosomer (en slags organell

och bland annat förstadium till lysosomer) kan man uppnå en mycket hög koncentration av amyloid-beta eftersom volymen är så liten och de har även ett lågt pH, båda omständigheter som främjar felveckning av amyloid-beta.

TIDIGA INTRACELLULÄRA FÖRÄNDRINGAR

I vår forskning har vi använt mus- och cellmodeller av Alzheimers sjukdom för att påvisa att prionliknande amyloid-beta kan uppkomma inuti en cell, att det sker förändringar av intracellulärt amyloid-beta i början av Alzheimers sjukdom och att dessa intracellulära förändringar kan förklara en del av de förändringar vi ser i alzheimerhjärnan. I en studie 2018⁴ visade vi att man kunde få amyloid-beta att aggregera inuti celler på ett prionliknande vis. Vi behandlade en neuronliknande cell-linje med homogenat av musalzheimerhjärna. Detta inducerade prionliknande transformation av amyloid-beta i vissa av cellerna vilka vi kunde klonera och isolera. Dessa celler fortsatte sedan att alstra prionliknande amyloid-beta generation efter generation. Man kunde också behandla nya celler med homogenat av celler med prionliknande amyloid-beta och på så sätt få de nya cellerna att producera prionliknande amyloid-beta. Vi utförde strukturell analys (framför allt proteinelfores under denaturerande och icke-denaturerande förhållanden och infraröd spektroskopi) av aggregaten som visade att de prionliknande amyloid-beta-aggregaten i cellerna, till skillnad från det i plack, var lösligt. Detta arbete visade för första gången att prionliknande amyloid-beta kunde uppstå inuti en cell. Men arbetet var också helt och hållet i cellkultur (*in vitro*).

I vårt senaste arbete⁵ använde vi oss även av alzheimersmusmodeller. Vi visade då att vi kunde ta de prionliknande cellerna från vår 2018-studie, injicera dem in i hippocampus på en alzheimersmus [bild 3] och likt injektion med hjärnhomogenaten accelererade detta också plackformationen. Vi studerade sedan hur injektion av prionliknande amyloid-beta påverkade intraneuronal amyloid-beta. Vi tittade på entor-

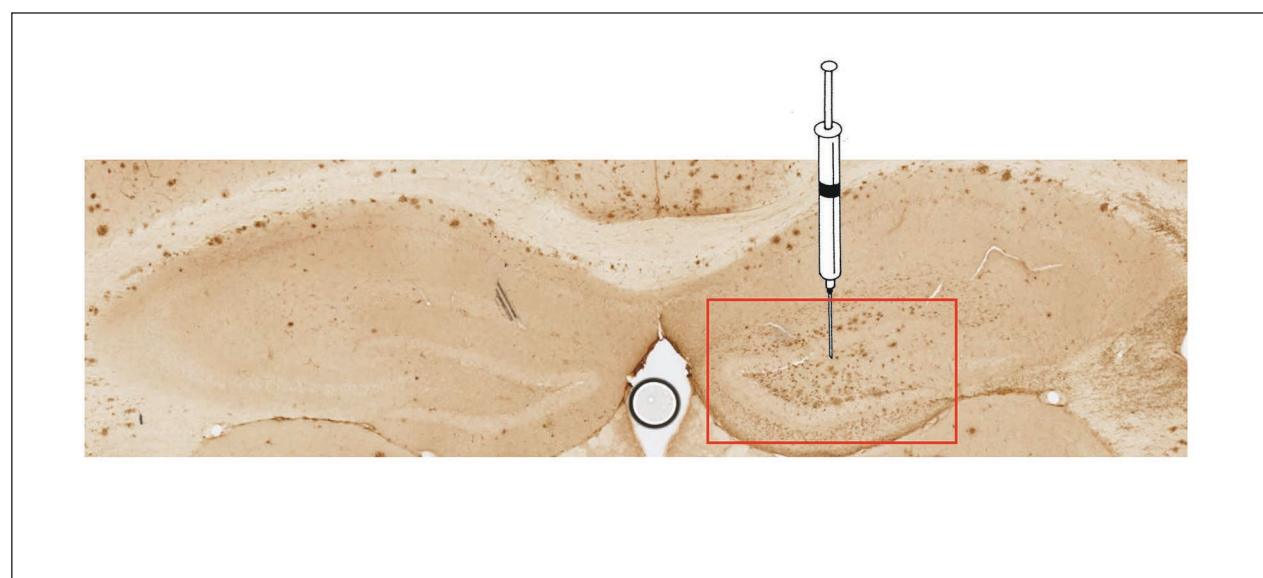


Bild 3. Mushjärna där vi injicerat homogeniserad musalzheimerhjärna (hjärnhomogenat) i ena hippocampus och därmed inducerat plack.

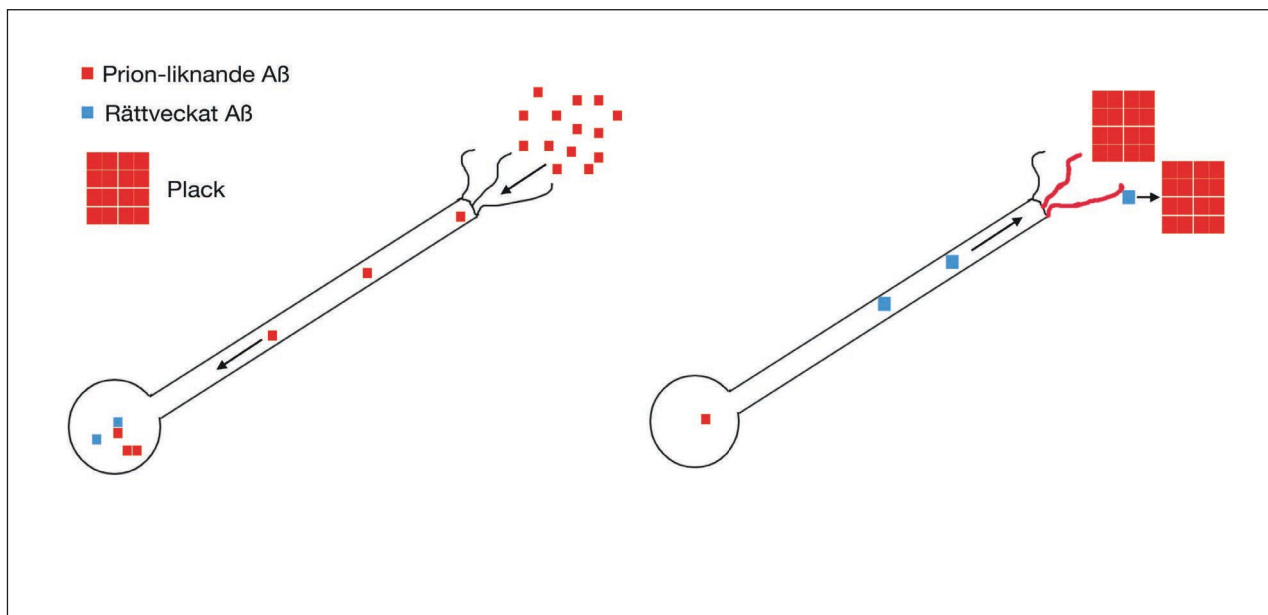


Bild 4. Vänstra bilden: Injektion av prionliknande amyloid-beta (Aβ) (hjärnhomogenat) leder till upptag av felveckat amyloid-beta vid axonen som transporteras till cellkroppen vilket ökar mängden intraneuronal amyloid-beta och därmed produktionen också. Högra bilden: Senare bildas plack vid skadade axonterminaler (dystrofiska neuriter) och placken främjar amyloid-beta-utsöndring via jämviktsmekanismer vilket också ökar amyloid-beta-produktionen.

hinala kortex som har rikligt med synapser till hippocampus och är viktigt för minnet. Entorhinala kortex har sparsamt med plack men mycket intraneuronal amyloid-beta och blir tidigt skadad vid Alzheimers sjukdom.⁶ Efter att vi injicerat hippocampus med hjärnhomogenat fann vi först att intraneuronal amyloid-beta i entorhinala kortex blev kraftigt ökat, detta var innan man kunde se någon anmärkningsvärd mängd plack i hippocampus. Detta kan indikera en spridning av prionliknande amyloid-beta via axon. Sedan, när placken hade blivit robust inducerade i hippocampus såg vi en minskning av intraneuronal amyloid-beta i entorhinala kortex. Plack vid axonterminaler (entorhinala kortex har många axonterminaler i hippocampus) verkade alltså kunna påverka amyloid-beta i cellkroppen. Vi såg liknande fenomen i CA1 pyramidneuronen i hippocampus som förlorade intracellulärt amyloid-beta när de var nära inducerade plack. De extracellulära amyloid-beta-förhållanden verkade alltså påverka de intracellulära.

DET UPPSTÅR EN OND SPIRAL

Vid Alzheimers sjukdom ökar det intraneuronal amyloid-beta och det extracellulära (likvor) amyloid-beta minskar.⁷ Vi ville därför titta närmare på interaktionen mellan extra- och intracellulärt amyloid-beta i en cellmodell med dels normala celler, dels celler med intracellulärt prionliknande amyloid-beta. I denna modell ledde en minskning av extracellulärt amyloid-beta till ett utflöde av intracellulärt amyloid-beta och en ökning av den cellulära amyloid-beta-produktionen. Man skulle kunna se det som ett reglerat jämviktsförhållande. När vi upprepade experimenten fast med celler med prionliknande amyloid-beta såg vi att jämvikten var störd. En minskning av extracellulärt amyloid-beta ledde inte till ett utflöde av det intracellulära. Troligtvis kunde inte det aggregerade amyloid-



Om vår hypotes stämmer betyder

det att många av amyloid-betas skadeverkningar beror på ansamling inuti celler oberoende av amyloida plack.

beta utsöndras lika väl, ökningen av amyloid-beta-produktionen kvarstod dock. Genom dessa två mekanismer kan man tänka sig en ond spiral av att aggregerat intracellulärt amyloid-beta leder till mindre amyloid-beta-utsöndring → mindre lösligt extracellulärt amyloid-beta → högre amyloid-beta-produktion → mer intracellulärt amyloid-beta. Det sker en enorm ökning av amyloid-beta i alzheimerhjärnan. En ung frisk person har mindre än 1 mikrogram i amyloid-beta(42) i hjärnan, en frisk 50-åring har cirka 100 mikrogram, för en 70-åring med Alzheimers sjukdom kan det handla om 5.000 mikrogram amyloid-beta(42).⁸ För att ackumulera 4.900 mikrogram amyloid-beta på 20 år krävs det nästan en ökad produktion, för även om all amyloid-beta(42) i likvor skulle bli deponerat i plack under 20 år skulle det inte kunna förklara en så enorm ökning.

Sammanfattningsvis, amyloid-beta-peptiden är essentiell i utvecklingen av Alzheimers sjukdom. Men de amyloida placken är nog inte lika viktiga. Vår forskning pekar på att intraneuronal prionliknande amyloid-beta kan spela en stor roll. I våra djur och cellmodeller kan intraneuronal prionliknande amyloid-beta förklara många av de fenomen som man ser i Alzheimers sjukdom såsom entorhinala kortex'

känslighet, hur sjukdomen kan sprida sig via axon och hur nedbrytning av jämvikten mellan intra- och extracellulärt amyloid-beta kan leda till en ökning av dess produktion. Om vår hypotes stämmer betyder det att många av amyloid-betas skadeverkningar beror på ansamling inuti celler oberoende av amyloida plack. Uppkomsten av prionliknande amyloid-beta lär också ske väldigt tidigt, man kan argumentera att det är det första steget vid Alzheimers sjukdom och att det därmed sker åtminstone 20 år innan klinisk demens. Detta har implikationer för hur en framtida behandling mot Alzheimers sjukdom kan se ut. Man behöver starta tidigt och man behöver nå inuti nervcellerna.



TOMAS ROOS

Doktorand, Lunds universitet, och ST-läkare inom neurologi, Skånes universitetssjukhus i Lund
tomas.roos@med.lu.se

1. Gouras GK, Tsai J, Naslund J, Vincent B, Edgar M, Checler F, Greenfield JP, Haroutunian V, Buxbaum JD, Xu H, Greengard P, Relkin NR (2000) Intraneuronal Abeta42 accumulation in human brain. *Am J Pathol* 156:15–20

2. Walker LC, Schelle J, Jucker M (2016) The Prion-Like Properties of Amyloid- β Assemblies: Implications for Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6. doi: 10.1101/cshperspect.a024398

3. Ritchie DL, Adlard P, Peden AH, Lowrie S, Le Grice M, Burns K, Jackson RJ, Yull H, Keogh MJ, Wei W, Chinnery PF, Head MW, Ironside JW (2017) Amyloid- β accumulation in the CNS in human growth hormone recipients in the UK. *Acta Neuropathol* 134:221–240. doi: 10.1007/s00401-017-1703-0

4. Olsson TT, Klementieva O, Gouras GK (2018) Prion-like seeding and nucleation of intracellular amyloid- β . *Neurobiol Dis* 113:1–10. doi: 10.1016/j.nbd.2018.01.015

5. Roos TT, Garcia MG, Martinsson I, Mabrouk R, Israelsson B, Deierborg T, Kobro-Flatmoen A, Tanila H, Gouras GK (2021) Neuronal spreading and plaque induction of intracellular A β and its disruption of A β homeostasis. *Acta Neuropathol*. doi: 10.1007/s00401-021-02345-9

6. Welikovich LA, Do Carmo S, Maglóczy Z, Szocsics P, Löke J, Freund T, Cuellar AC (2018) Evidence of intraneuronal A β accumulation preceding tau pathology in the entorhinal cortex. *Acta Neuropathol* 136:901–917. doi: 10.1007/s00401-018-1922-z

7. Palmqvist S, Insel PS, Stomrud E, Janelidze S, Zetterberg H, Brix B, Eichenlaub U, Dage JL, Chai X, Blennow K, Mattsson N, Hansson O (2019) Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 11:e11170. doi: 10.15252/emmm.201911170

8. Roberts BR, Lind M, Wagen AZ, Rembach A, Frugier T, Li Q-X, Ryan TM, McLean CA, Doecke JD, Rowe CC, Villemagne VL, Masters CL (2017) Biochemically-defined pools of amyloid- β in sporadic Alzheimer's disease: correlation with amyloid PET. *Brain* 140:1486–1498. doi: 10.1093/brain/awx057

Levetiracetam Orion
levetiracetam

Välj ett billigt alternativ!

Flera regioner rekommenderar utbyte till det billigaste generikaalternativet.

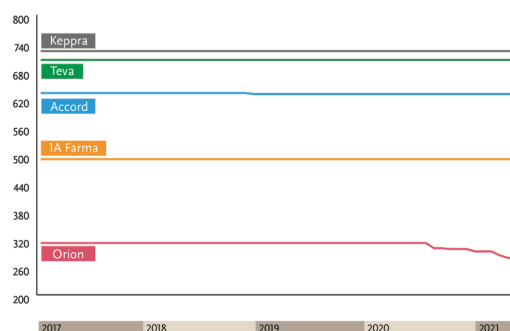
Levetiracetam Orion är det mest kostnadsbesparande alternativet över tid.¹

Levetiracetamläkemedel måste *väljas aktivt vid receptförskrivning* då de inte byts ut automatiskt på apotek.

1. Kostnadsutveckling (AUP), TLV prisdatabas januari 2017–november 2021.

Vid behandling av epilepsi.

KOSTNADJÄMFÖRELSE JANUARI 2017 – NOVEMBER 2021
(BASERAD PÅ ÅRSKOSTNAD) LEVETIRACETAM 100 MG X 1 (200 MG/DYGN)¹



¹) Priser för förpackningsstorlek 56 st. AUP
TLV prisdatabas 2017-01--2021-11, www.tlv.se

**Välj
ett billigt
alternativ!**

ORION PHARMA AB | BOX 85 | 182 11 DANDERYD | ORIONPHARMA.SE

**ORION
PHARMA**

Levetiracetam Orion (levetiracetam) antiepileptika [Rx]. Förmån. Som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi. Som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi. Som tilläggsbehandling vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi. Som tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi. Tabletter 250 mg, 500 mg, 750 mg och 1000 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2021-08-16. För priser och ytterligare information se www.fass.se.