Många års forskning börjar ge resultat

Som en av alzheimerforskningens verkliga frontfigurer kan Oskar Hansson nu börja se resultaten av det han drömde om då han började forska runt demenssjukdomar för 20 år sedan.

– Vi kan fortfarande inte bota Alzheimers sjukdom, men nu har vi möjlighet till tidiga diagnoser så vi kan mildra konsekvenserna och förhoppningsvis snart även bromsa förloppet, säger Oskar Hansson, överläkare vid Skånes universitetssjukhus och professor i neurologi på enheten för klinisk minnesforskning i Lund.

Oskar Hanssons forskning kring Alzheimers sjukdom har resulterat i många prestigefulla priser. 2021 fick han Svenska Läkaresällskapets Jubileumspris och Irving Cooper Visiting Professorship at Mayo Clinic. Han är också en av världens mest citerade forskare.

Det var 2006 som Oskar Hansson publicerade sin banbrytande studie om hur biomarkörerna tau och betaamyloid i cerebrospinalvätska kunde förutsäga framtida utveckling av demens vid Alzheimers sjukdom. Mycket har mycket hänt sedan dess, och vetenskapliga fynd presenteras nu slag i slag. Nyligen snabbgodkände amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA den svensktillverkade läkemedelskandidaten lecanemab som bromsar kognitiva försämring vid mild Alzheimers och snart kommer ett enkelt blodprov för tidig diagnostik ut på marknaden. Avbildningar av hur hjärnans plack brett ut sig kan ske med hjälp av PET-kameror och algoritmer baserade på enkla blodtest identifierar sjukdomen med stor träffsäkerhet.

– Det är väldigt tillfredställande att det blivit som jag önskade då jag började en gång. Mycket av framgångarna bygger på tekniska genombrott i kombination med stora studier på patienter över lång tid, säger Oskar Hansson.

BÖRJADE PÅ GYMNASIET

Egentligen började intresset för forskning redan på gymnasiet i Lund.

– Jag läste saker inom framför allt fysik på min lediga tid för att jag tyckte det var kul. Tanken var att jag skulle studera teknisk fysik på universitetet men så räckte betygen till för att komma in på läkarlinjen, säger han, för dagen på plats vid Minneskliniken i Malmö.

Parallellt med studierna på läkarprogrammet började han redan under första terminen att forska inom tumörimmunologi och främst var det hjärntumörer som väckte hans intresse. Samtidigt hade den Biomedicinska forskningsskolan startat, så efter två år på läkarlinjen tog han en paus och började forska på heltid. Nu visste Oskar att han ville koncentrera sig på hjärnan eftersom ”det är vårt mest avancerade organ och utgör vårt jag, eller personlighet”. Han började se sig om och i Lund fanns Wallenbergs Neurocenter med kända namn som Olle Lindvall och Anders Björklund, världsledande forskning och inte minst banbrytande transplantationsmodeller vid Parkinsons sjukdom. Det var i denna internationella miljö som Oskar gjorde sin avhandling, fokuserad på experimentella studier om Parkinsons och Huntingtons sjukdomar. Då han sedan gick tillbaka till läkarprogrammet fortsatte han parallellt med forskningen.

– För mig är forskningen är ett inre driv och intresse, det är något jag vill göra för att det är så otroligt spännande. Nyfikenheten runt demenssjukdomar och främst Alzheimers sjukdom beror på en föreläsning av demensforskaren Lennart Minton. Efter den tänkte jag ”det här vill jag ägna mig åt”.

HAR INTE VARIT PRIORITERADE

Omkring 50 miljoner människor har i dag någon form av demenssjukdom, och antalet fall ökar i takt med att befolkningen blir allt äldre. I Sverige lider runt 100.000 personer av Alzheimers sjukdom som är den vanligaste formen av demens med upp emot 80 procent av alla fall.

– Demenssjukdomar är vanliga men har tidigare inte varit prioriterade i samhället, hjärnans sjukdomar har varit lite tabu. Dels tror jag det beror på att man förr felaktigt trodde att förlust av kognitiva förmågor var en del av det normala åldrandet, dels för att det i högre grad drabbar äldre och därför inte haft lika hög status. Det är känsligt att förlora sin personlighet, patientgruppen är svag och syns sällan i offentligheten. Det passade mig som ville forska nära den kliniska verkligheten, snarare än genom djur- och cellmodeller. Det kliniska arbetet bland patienter med kognitiva problem övertygade mig om att vi måste göra något, inte minst Alzheimers är en mycket vanlig och fruktansvärd sjukdom där även de anhöriga drabbas hårt.

> Det är känsligt att förlora sin personlighet, patientgruppen är svag och syns sällan i offentligheten.

Trots att det saknades träffsäkra diagnostiska metoder eller läkemedel som kunde bromsa sjukdomen, så hade kunskapen om Alzheimers sjukdom ökat under 1980- och 1990-talen. Oskar insåg att större genombrott skulle kunna ske inom de närmaste 10–20 åren och bestämde sig för att satsa hårt på forskning inom området.

– Mitt huvudfokus var att utveckla metoder för tidig och säker diagnostik av Alzheimers sjukdom. Detta för att dels förbättra diagnostiken inom sjukvården så de drabbade kan få korrekta diagnoser och information om och behandling för sin sjukdom, men också för att förbättra möjligheterna att utveckla effektiva bromsläkemedel. Dessa bör initieras innan sjukdomen orsakat irreversibel och utbredd hjärnskada samt handikappande symtom.

MILSTOLPE

Oskars tidiga studie om biomarkörer i cerebrospinalvätska blev en av de verkliga milstolparna. Då, 2006, var det den första stora studien där mätning av proteinerna tau och betaamyloid i cerebrospinalvätska tydligt kunde kopplas till framtida utveckling av demens vid Alzheimers sjukdom. Studien blev avgörande för klinisk testning, både i Sverige och internationellt, och lade grunden för mycket av dagens intensiva forskning.

När en uppföljning av patienterna gjordes efter tio år såg forskarna att de tidigare fynden stämde i alla led, och de bekräftades i många studier världen runt. Forskarna har kunnat visa att förändringarna i betaamyloid och tau kan ses redan tio år innan patienten får sin alzheimerdiagnos, och det finns också en tydlig koppling mellan stora mängder plack av betaamyloid i hjärnbarken och låga halter av samma protein i cerebrospinalvätskan.

LÄKARE OCH FORSKARE

I dag arbetar Oskar en dag i veckan som läkare vid Minneskliniken i Malmö. Resten av tiden hittas han som forskningsledare vid enheten för klinisk minnesforskning på Lunds universitet. Forskargruppen arbetar bland annat med att ta

Ett enkelt blodtest kommer på flera sätt att revolutionera diagnostiken av Alzheimers sjukdom. Oskar Hansson i samtal med Adel Gahne, biomedicinsk analytiker på Minneskliniken i Malmö.

Varje vecka kombinerar Oskar Hansson forskningen med att arbeta kliniskt vid Minneskliniken i Malmö. Mycket av inspirationen till forskningen hämtas direkt från patienterna och de svårigheter de upplever.

> Senare i sjukdomen sprids aggregerat tau över stora delar av hjärnbarken, och det är då nervcellerna börjar dö och symtom uppstår.

fram metoder för en förbättrad diagnostik av Alzheimers sjukdom och ingår i flera internationella nätverk. Bland annat koordineras just nu ett forskningssamarbete mellan Sverige, Spanien, Frankrike, Tyskland och Danmark med stöd av EU.

– Personligen passar det mig väldigt bra att dela tiden mellan forskning och som läkare. Jag kan forska på det som jag verkligen brinner för och inte det som råkar vara trendigt just nu; skulle forskningen inte gå så bra kan jag jobba som läkare på heltid. Vi hämtar också mycket inspiration till vår forskning direkt från patienterna, vad är det de upplever som de största problem och vad måste göras för att det ska bli bättre? Det gäller att skapa studier som känns relevanta och realistiska så patienterna känner att de vill delta.

BETAAMYLOID OCH TAU

Vid Alzheimers sjukdom bildas amyloida plack längs nervtrådarna i hjärnan, plack som främst består av betaamyloid. Innan placken börjar bildas har betaamyloid samlats inuti nervcellerna och fått en felveckad form som är mycket svår för kroppen att bryta ner. Speciellt β42 har en stor tendens att aggregera. Senare i sjukdomen sprids aggregerat tau över stora delar av hjärnbarken, och det är då nervcellerna börjar dö och symtom uppstår. Tau finns naturligt i hjärnan och är kopplade till transport av näring i nervcellerna, men hopklumpade stör de istället näringstransporten och tros ha en koppling till att nervcellerna dör.

– Tau sprids mellan nervcellerna och spridningen underlättas av betaamyloid, men det är oklart om det är för sent att försöka minska hjärnans betaamyloid med läkemedel när tau-aggregaten väl har börjat sprida sig, säger Oskar Hansson.

Alla som drabbas av Alzheimers sjukdom får inte samma symtom. Ofta handlar det om minnesstörningar, medan vissa kan få problem att formulera sig. 2021 kom nyheten att Alzheimers inte är en enda sjukdom utan att fyra varianter upptäckts. Med hjälp av PET-kamera och maskininlärningsteknik gick det att visa att tau sprids enligt fyra distinkta mönster med olika symtom och olika prognoser. Oskar Hansson ledde studien som är ett samarbete mellan forskare i Sverige, Kanada, USA och Sydkorea.

VISS MÄNGD HOS ALLA

– Hos oss alla uppstår en viss mängd ihopklumpat tau i nervceller i inre delen av tinningloben i 50-årsåldern. Tau-aggregaten stannar där hos de flesta, men hos alzheimerpatienter sprids de över stora delar av hjärnbarken och orsakar celldöd och kognitiva symtom. Vi har identifierat fyra tydliga spridningsbanor av tau. De olika undergrupperna varierade mellan 18 och 30 procent, så alla varianterna är ganska vanliga. Ingen grupp dominerar.

Oskar Hansson tillsammans med Cecilia Dahl, forskningssjuksköterska på Minneskliniken i Malmö.

– Just nu forskas det mycket på varför man får den ena eller andra varianten; är våra hjärnor olika? Tau sprids mellan regioner i hjärnan som är mer sammankopplade, och en hypotes är att hjärnans kommunikationsvägar skiljer sig en del mellan olika individer och därmed också hur tau sprids. Man studerar även de skyddsmekanismer som finns i hjärnan som normalt ska bryta ner skadligt tau. Är de olika i olika regioner av hjärnan? Är vissa delar av hjärnan sämre på att göra sig av med tau-proteinet? Ny forskning får se närmare på om de fyra olika undergrupperna svarar olika bra på olika behandlingar.

ENKELT BLODTEST REVOLUTIONERAR

2020 presenterade forskarteamet det senaste tillskottet inom diagnostik, ett enkelt blodtest. Detta kan vara på marknaden inom några månader, först i USA och senare i Sverige.

– Det kommer på flera sätt att revolutionera diagnostiken av Alzheimers sjukdom. Det är blodbiomarkören fosforylerat tau217, p-tau217, som kan kopplas till sjukdomsutvecklingen. För den diagnostiska säkerheten är blodprovet ett verkligt genombrott.

Med testet kan Alzheimers sjukdom påvisas redan innan minnesbesvär hunnit bli handikappande, och det går även att urskilja Alzheimers sjukdom från andra demenssjukdomar med cirka 95 procents noggrannhet. Stora studier genomförda Sverige och USA har validerat resultaten. Just nu undersöker Oskar Hanssons forskargrupp om blodtestet även fungerar i primärvården och i denna studie deltar bland annat 25 vårdcentraler i Skåne.

– Det är ett stort framsteg att kunna diagnostisera sjukdomen med ett enkelt blodprov, som på många sätt är lika bra som de dyra undersökningarna av tau och amyloid som vi kan göra med PET-kamera. Blodtestet kommer att minska antalet patienter som får fel diagnos och därmed inte korrekt behandling. Så småningom tror jag provet kommer att bli

I framtiden ser Oskar Hansson en kombination av läkemedel för att behandla Alzheimers sjukdom.

> Det finns många botbara tillstånd som depression och utbrändhet som också kan ge kognitiva symtom och liknar de tidiga stadierna av Alzheimers sjukdom.

lika användbart för patienter med kognitiva svårigheter som PSA-test är för att tidigt hitta personer med prostatacancer.

OFTA FELAKTIG DIAGNOS

Tidigare har diagnostiken av Alzheimers sjukdom ofta varit felaktig. Många som inkluderats i läkemedelsstudier har visat sig inte ha Alzheimers sjukdom utan andra demenssjukdomar. Av de som får diagnosen på specialistkliniker runt om i världen har cirka 30 procent inte alzheimerförändringar i hjärnan, den kognitiva nedsättningen beror på något annat.

MultiPark

Oskar Hansson och ytterligare 50 forskare är knutna till den translationella forskningsmiljön MultiPark. Verksamheten sträcker sig från experimentell forskning till studier av levnadsvillkoren för patienter med neurodegenerativa sjukdomar. Syftet är att förbättra patienters allmänna funktioner, men även deras aktivitet och deltagande. Forskningsmiljön MultiPark bygger på samarbete mellan Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus med stöd från Göteborgs universitet och ett 50-tal forskargrupper ingår. Forskarna kartlägger sjukdomsutvecklingen vid Alzheimers och Parkinsons sjukdom, undersöker hur den fortskrider på cellnivå, hur den förhåller sig till nervsystemet och hur den påverkar patientens vardag.

– För primärvården där man inte har samma diagnostiska verktyg som på specialistklinikerna är siffrorna ännu sämre, mer än 50 procent får fel diagnos i dag. Här kan verkligen blodprovet göra stor nytta. Det är viktigt att snabbt få en korrekt diagnos så att man kan få en symtomlindrande behandling och rätt omvårdnadsinsatser, eller fastställa att det inte är Alzheimers sjukdom som orsakar de kognitiva svårigheterna. Det finns många botbara tillstånd som depression och utbrändhet som också kan ge kognitiva symtom och liknar de tidiga stadierna av Alzheimers sjukdom.

– Jag har lett en internationell grupp som etablerat riktlinjer om hur blodprovet ska användas i klinisk praxis världen över. Just nu rekommenderar vi att det börjar användas inom specialistvården. Jag tror det tar två till tre år innan provet kan vara i bruk inom primärvården i Sverige och andra länder i Europa och Nordamerika. Däremot vill vi inte ha screening av kognitivt friska personer, det ska användas för personer med tydliga kognitiva svårigheter och som är aktuella för behandling om det skulle visa sig att de har Alzheimers sjukdom. 50–60 procent av de som söker hjälp på en minnesklinik för lättare minnesbesvär har lyckligtvis inte Alzheimers sjukdom.

ÅNGEST ELLER APATI

Många som drabbas av Alzheimers sjukdom upplever också psykiska besvär, framför allt ångest eller apati. Länge har det varit oklart om dessa uppstår på grund av vävnadsförändringarna i hjärnan eller om de är reaktioner på de kognitiva symtomen. Sambanden mellan psykiska symtom, alzheimer-

proteiner och kognitiva symtom har undersökts i en studie, där 356 personer över 65 år följdes under åtta års tid. Forskarna fann en koppling mellan förhöjda nivåer av betaamyloid och framtida utveckling av ångest och apati. Studien visar att psykiska symtom, precis som de kognitiva besvären, är en konsekvens av förändringar i hjärnan till följd av inlagring av betaamyloid.

– Vi har sett att ångest och apati är vanligt tidigt i sjukdomen och tror det är en direkt effekt av patologin med ansamlingarna av amyloid. Tau i amygdala tidigt i sjukdomen ger också subtila symtom. Fynden talar alltså emot att dessa tidiga förändringar i känsloliv och beteende främst skulle vara psykologiska reaktioner på en sviktande kognitiv förmåga. Istället verka apati och ångest orsakas av en sjuklig ansamling av alzheimerrelaterade proteiner.

ANDRA HJÄRNPATOLOGIER

Just nu, säger Oskar Hansson, handlar mycket av forskningen runt Alzheimers sjukdom om förbättrad diagnostik med blodbiomarkörer.

– Vi håller nu på att optimera blodprovstesterna så att de absolut mest prediktiva formerna av tau mäts. Vi studerar även hur dessa blodprov förbättrar diagnostiken och behandlingen i det verkliga livet runt om i världen. Sjukvårdssystemen varierar mycket mellan olika länder, så denna nya typ av test måste implementeras på olika sätt för att göra störst nytta. Detta gör vi bland annat tillsammans med Världshälsoorganisationen, WHO. Utöver detta jobbar vi nu mycket för att hitta biomarkörer för andra hjärnpatologier, ansamling av patologisk alfasynuklein sker exempelvis vid Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens. Många med kognitiva symtom har ofta flera olika hjärnpatologier, till exempel både alzheimerförändringar och alfasynuklein, och dessa individer försämras ofta snabbare. Vi kan nu detektera dessa hjärnförändringar även hos kognitivt friska personer och ser att alla dessa tre hjärnpatologier ökar risken för kognitiv försämring över tid oberoende av varandra.

NYTT LÄKEMEDEL

I dag finns inga botemedel mot Alzheimers sjukdom och forskningen kring olika läkemedel är intensiv. I januari snabbgodkände amerikanska FDA läkemedelskandidaten lecanemab, och ansökan om marknadsgodkännande inom EU är inlämnad. Mer än 20 års forskning av professor Lars Lannfelt och forskarkollegan Pär Gellerfors i stockholmsbolaget BioArctic ligger bakom. Antikroppen lecanemab attackerar ihopklumpat amyloid – så kallade protofibriller – och är ett av de första sjukdomsbromsande läkemedlen i sitt slag. En nyligen publicerad fas 3-studie visar att lecanemab ger en cirka 30 procent långsammare försämring av kognitiva funktioner.

– Om lekanemab godkänns i Europa blir det första läkemedlet som riktas mot själva orsaken till sjukdomen – inte symtomen – i Europa, säger Oskar Hansson.

KOMBINATION AV LÄKEMEDEL

– Jag tror även att läkemedel som riktar sig mot amyloid bör kompletteras med läkemedel mot tau. Nyligen visade vår forskargrupp att det framför allt är ansamling av patologiskt tau, och inte betaamyloid, som predicerar framtida kognitiv försämring även hos kognitivt normala personer. Utöver betaamyloid och tau verkar även neuroinflammation spela en stor roll vid Alzheimers sjukdom, vilket bland annat setts tydligt i genetiska studier.

Flera läkemedelsbolag utvecklar nu antikroppar som kan aktivera proteinet TREM2. TREM2 finns på ytan av hjärnans immunceller, mikrogliacellerna. Vid flera neurologiska sjukdomar är mikrogliacellerna aktiverade och kan driva på eller bromsa sjukdomsutvecklingen. När en mutation uppstår i TREM2 som minskar dess funktion, ökar risken att drabbas av Alzheimers sjukdom. TREM2-akiverade mikroglia verkar degradera de amyloida placken, och Oskar Hanssons forskargrupp har visat att denna typ av aktiverade mikroglia också är associerade med mindre spridning av tau hos patienterna.

– Kanske kan patienter i framtiden få en kombination av flera läkemedel, dels som minskar patologiska former av betaamyloid och tau och dels som boostar mikroglia via bland annat TREM2 receptorn, säger Oskar Hansson.

Foto: **LINA HASKEL**

MARIE SKOGLUND,
frilansjournalist

Fyra varianter av Alzheimers sjukdom

Variant 1: Tau sprider sig främst inom tinningloben och påverkar i första hand minnet. 33 procent av alla fall.

Variant 2: I denna variant sprider sig tau i resten av hjärnbarken. Individen har färre problem med minnet än vid variant ett, men stora svårigheter med exekutiva funktioner/förmågor, eller handlingsförmåga som handlar om att tänka ut, planera och utföra en handling. 18 procent av alla fall.

Variant 3: Upplagringen av tau sker i bakre delen av hjärnan, i synbarken, där information från synnerven bearbetas och klassificeras. Den visuospatiala bearbetningen i hjärnan av sinnesintryck påverkas och personerna får svårigheter med att exempelvis orientera sig, urskilja former och konturer, avstånd, rörelse och föremåls plats i förhållande till varandra. 30 procent av alla fall.

Variant 4: Tau sprider sig asymmetriskt i vänster hjärnhalva och påverkar i första hand individens språkförmåga. 19 procent av alla fall.