

Forskare vid Göteborgs universitet, i samarbete med forskare vid University of Pittsburgh, har upptäckt en ny biomarkörtest i ryggmärgsvätska (CSF) som kan upptäcka tidig tau-patologi, vilket ger hopp om tidigare diagnos och behandling av Alzheimers sjukdom. **Tohidul Islam**, korresponderande författare, ger insyn i forskningen.

Ny möjlighet för tidig diagnos och behandling av Alzheimers

Alzheimers sjukdom karaktäriseras främst av en onormal ansamling av två patologiska proteiner i hjärnan: amyloid-beta ($A\beta$)-plack och tau-klumpar (tangles). Det är bildandet av tau-klumpar, så kallade neurofibrillära trassel, som är starkast förknippat med kognitiv nedgång vid Alzheimers sjukdom. Därför är det avgörande att upptäcka tau-patologi i ett tidigt skede, innan den blir synlig på hjärnabildning, för att kunna genomföra effektiva terapeutiska interventioner.

Tau-proteinets roll i Alzheimers sjukdom

Tau-proteinet upprätthåller neuroners, strukturella integritet och stabilitet. Under normala förhållanden binder tau till och stabiliserar mikrotubuli, som är väsentliga komponenter i cellens cytoskelett. Dessa mikrotubuli fungerar som transportbanor för näringsämnen, organeller och andra viktiga molekyler inom neuronet, vilket säkerställer korrekt cellfunktion och kommunikation.

Vid Alzheimers sjukdom genomgår tau dock onormala kemiska förändringar, främst genom hyperfosforylering. Denna process innebär att fosfatgrupper tillförs i överflöd till tau-proteinet, vilket förändrar dess struktur och funktion. Hyperfosforylerat tau förlorar sin förmåga att binda till mikrotubuli, vilket leder till att mikrotubuli bryts ner och destabiliserar neuronets cytoskelett. Som ett resultat blir transportsystemet inom neuronet stört, vilket leder till cellulär dysfunktion.

De felvikta tau-proteinerna börjar sedan aggregera och bildar olösliga fibriller som klumpar ihop sig till neurofibrillära trassel. Dessa trassel är ett av de karakteristiska patologiska dragen vid Alzheimers sjukdom, tillsammans med amyloid-beta-plack. Neurofibrillära trassel stör normala cellulära processer genom att störa synaptisk kommunikation, försämra energiproduktionen och slutligen leda till neuroners död. Ansamlingen av neurofibrillära trassel sprider sig genom hjärnan i ett förutsägbart mönster, börjande i regioner som är kritiska för minnet och gradvis fortsätter till områden som är involverade i högre kognitiva funktioner.

Även om amyloid-beta-plack ofta är de tidigaste förändringarna som kan upptäckas vid Alzheimers sjukdom, har forskning visat att progressionen av tau-patologi är starkare korrelerad med allvaret av kliniska symptom, såsom minnesförlust, kognitiv nedgång och beteendeförändringar. Detta beror på att tau-patologi mer direkt speglar omfattningen av neuronskador och förlust. Faktum är att spridningen av tau-aggregat i hjärnan speglar progressionen av kognitiv nedgång hos patienter, vilket gör tau till en nyckelbiomarkör för att följa sjukdomsutvecklingen.

Dessutom tyder nya studier på att tau-patologi kan interagera synergistiskt med amyloid-beta för att förvärra neurodegeneration. Amyloid-beta tros initiera sjukdomsprocessen genom att skapa en toxisk miljö som främjar tau-hyperfosforylering och aggregering. När tau-patologi väl har etablerats verkar den driva den



neurodegenerativa processen oberoende, vilket leder till utbredd hjärnatrofi och funktionell nedsättning.

Förståelsen av taus roll i Alzheimers sjukdom har betydande implikationer för terapeutisk utveckling. Att rikta in sig på tau-patologi, antingen genom att förhindra dess onormala modifiering, hämma dess aggregering eller främja dess nedbrytning, är ett stort fokus för aktuell forskning. Terapier som riktar sig mot tau kan potentiellt bromsa eller stoppa sjukdomsprogressionen, vilket ger hopp om mer effektiva behandlingar för Alzheimers sjukdom i framtiden.

Ett steg framåt för diagnostiken

Denna forskning bygger på tidigare arbete av professor Kaj Blennows team, som tidigare har visat att specifika former av fosforylerat tau i blodet (till exempel p-tau181, p-tau217 och p-tau212) kan förutsäga förekomst av amyloid-beta-patologi. Dessa biomarkörer upptäcker dock främst förändringar i amyloid, vilket lämnar en kunskapslucka i den tidiga upptäckten av tau-patologi. Det nya CSF-biomarkörtestet fyller denna lucka och ger ett verktyg för att identifiera individer med risk för att utveckla kognitiv nedgång kopplad till Alzheimers sjukdom innan omfattande hjärnskador har inträffat.

Det nyligen utvecklade biomarkörtestet fokuserar på en specifik region av tau-proteinet, kallad tau258-368, som är avgörande för bildandet av neurofibrillära trassel. Inom denna region identifierade forskarna två nyckelfosforyleringsplatser – serin-262 (p-tau262) och

serin-356 (p-tau356) – som modifieras tidigt i sjukdomsprocessen, långt innan tau-trassel blir synliga på hjärnscanner.

Betydelsen av tidig intervention

Dagens tau-PET-bildteknik, även om den är ett värdefullt verktyg inom forskning och diagnostik av Alzheimers sjukdom, har en kritisk begränsning: den kan endast upptäcka tau-patologi efter att ett betydande antal neurofibrillära trassel (NFTs) redan har bildats i hjärnan. Vid detta skede är sjukdomen ofta avancerad, och den associerade kognitiva nedgången kan vara irreversibel eller svår att behandla. Denna fördröjda upptäckt utgör ett stort hinder för effektiv intervention, eftersom terapeutiska strategier är mest effektiva när de implementeras tidigt i sjukdomsprocessen, innan omfattande neuronskador har inträffat.

Det nyligen utvecklade CSF-biomarkörtestet representerar ett transformativt framsteg i detta avseende. Till skillnad från tau-PET-bildteknik kan detta test identifiera tau-avvikelse i ett mycket tidigare skede – potentiellt upp till ett decennium innan tau-trassel blir synliga på hjärnscanner. Denna tidiga upptäckt är avgörande eftersom den öppnar ett fönster för interventioner som kan bromsa, stoppa eller till och med förhindra progressionen av Alzheimers sjukdom.

Tidig intervention är särskilt viktigt med tanke på Alzheimers sjukdoms progressiva natur. I dess inledande skeden börjar tau-patologi med subtila modifieringar

Möjligheten att upptäcka tau-patologi i ett så tidigt skede har också betydande implikationer för kliniska prövningar och läkemedelsutveckling.

av tau-proteinet, såsom fosforylering vid specifika platser som serin-262 och serin-356. Dessa förändringar sker långt innan tau aggregerar till de olösliga fibriller som bildar neurofibrillära trassel. Genom att rikta in sig på dessa tidiga modifieringar kan forskare och kliniker potentiellt ingripa innan tau-trassel orsakar irreversibla skador på neuroner och hjärnans nätverk.

Möjligheten att upptäcka tau-patologi i ett så tidigt skede har också betydande implikationer för kliniska prövningar och läkemedelsutveckling. Många behandlingar för Alzheimers sjukdom misslyckas i senare skeden av prövningar eftersom de ges för sent i sjukdomsprocessen, när hjärnan redan har åsamkats betydande skador. Med det nya CSF-biomarkörtestet kan forskare identifiera och rekrytera individer i de tidigaste stadierna av tau-patologi, vilket ökar sannolikheten för att experimentella terapier kommer att visa effektivitet.

Dessutom stämmer tidig upptäckt överens med den växande förståelsen av Alzheimers sjukdom som en sjukdom som börjar decennier innan symptom uppträder. Genom att identifiera individer i riskzonen innan kognitiv nedgång blir uppenbar kan kliniker implementera livsstilsinterventioner, såsom kognitiv träning, kostförändringar och fysisk träning, som har visats stödja hjärnhälsa. Ytterligare möjliggör tidig upptäckt en snabbare administration av nya sjukdomsmodifierande terapier som riktar sig mot tau-patologi, vilket potentiellt kan förhindra uppkomsten av debilerande symptom.

Framtida forskning och behandling

Upptäckten av p-tau262 och p-tau356 som tidiga markörer för tau-patologi representerar ett monumentalt framsteg inom forskningen om Alzheimers sjukdom och öppnar nya möjligheter för både diagnostik och behandling. Dessa specifika fosforyleringsplatser på tau-proteinet ger kritiska insikter i de molekylära mekanismerna bakom tau-patologi och erbjuder forskare ett precist mål för terapeutisk intervention. Genom att fokusera på dessa tidiga modifieringar kan forskare utveckla terapier som syftar till att förhindra bildandet av tau-trassel innan de orsakar betydande och irreversibla skador på hjärnan.

Professor Kaj Blennow, en seniorforskare i studien från Göteborgs universitet, betonar vikten av att förstå taus roll i sjukdomsprocessen. Enligt honom är hypotesen att tau i sin lösliga form bidrar till att sjukdomsprocessen sprider sig i hjärnan. Detta tyder på att även innan tau aggregerar till neurofibrillära trassel (NFTs), kan dess lösliga, modifierade former spela en nyckelroll i att sprida patologi över nervnätverk. Genom att rikta in sig på dessa tidiga förändringar kan forskare potentiellt störa spridningen av tau-patologi, vilket erbjuder ett komplementärt tillvägagångssätt till befintliga terapier som fokuserar på amyloid-beta-plack.

Identifieringen av p-tau262 och p-tau356 som nyckelmarkörer har också djupgående implikationer för läkemedelsutveckling. Forskare kan nu utforma terapier som specifikt hämmar fosforyleringen av tau vid dessa platser, vilket potentiellt kan förhindra att proteinet antar sin toxiska, aggregerade form. Sådana terapier skulle kunna komplettera befintliga behandlingar som riktar sig mot amyloid-beta, vilket skapar en dubbel strategi som adresserar båda huvudkännetecknen för Alzheimers sjukdom. Denna mångfacetterade strategi kan visa sig vara mer effektiv för att bromsa eller stoppa sjukdomsprogressionen, särskilt om den implementeras tidigt i sjukdomsprocessen.

Dessutom ger upptäckten av dessa tidiga tau-markörer ett värdefullt verktyg för att stratifiera patienter i kliniska prövningar. Genom att identifiera individer med tidig tau-patologi kan forskare rekrytera deltagare som med största sannolikhet kommer att dra nytta av experimentella terapier, vilket ökar chanserna för framgång i kliniska prövningar. Denna precisionsmedicinska metod kan påskynda utvecklingen av effektiva behandlingar och få dem till marknaden snabbare.

Fynden banar också väg för ytterligare forskning om den lösliga taus roll i sjukdomsprogressionen. Att förstå hur tau sprider sig i sin lösliga form kan leda till utvecklingen av terapier som inte bara förhindrar tau-aggregering utan också blockerar dess spridning i hjärnan. Detta kan vara särskilt betydelsefullt för att stoppa sjukdomen innan den når kritiska stadier av neurodegeneration.

Förutom läkemedelsutveckling har upptäckten av p-tau262 och p-tau356 implikationer för diagnostiska verktyg. Det nya CSF-biomarkörtestet, som upptäcker dessa tidiga tau-modifieringar, skulle kunna integreras i rutinmässig klinisk praxis, vilket möjliggör tidigare och mer exakt diagnostik av Alzheimers sjukdom. Detta skulle tillåta snabbare interventioner och förbättra utfallen för patienter och deras familjer.

Publikation

"Phospho-tau serine-262 and serine-356 as biomarkers of pre-tangle soluble tau assemblies in Alzheimer's disease" av Tohidul Islam, Emily Hill & Thomas K. Karikari et al., publicerad i Nature Medicine, online den 10 februari 2025.

För mer information inbjuder vi läsare att utforska vår fullständiga studie i Nature Medicine – använd qr-koden:



Text TOHIDUL ISLAM

Postdoktor forskare vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.
tohidul.islam@gu.se