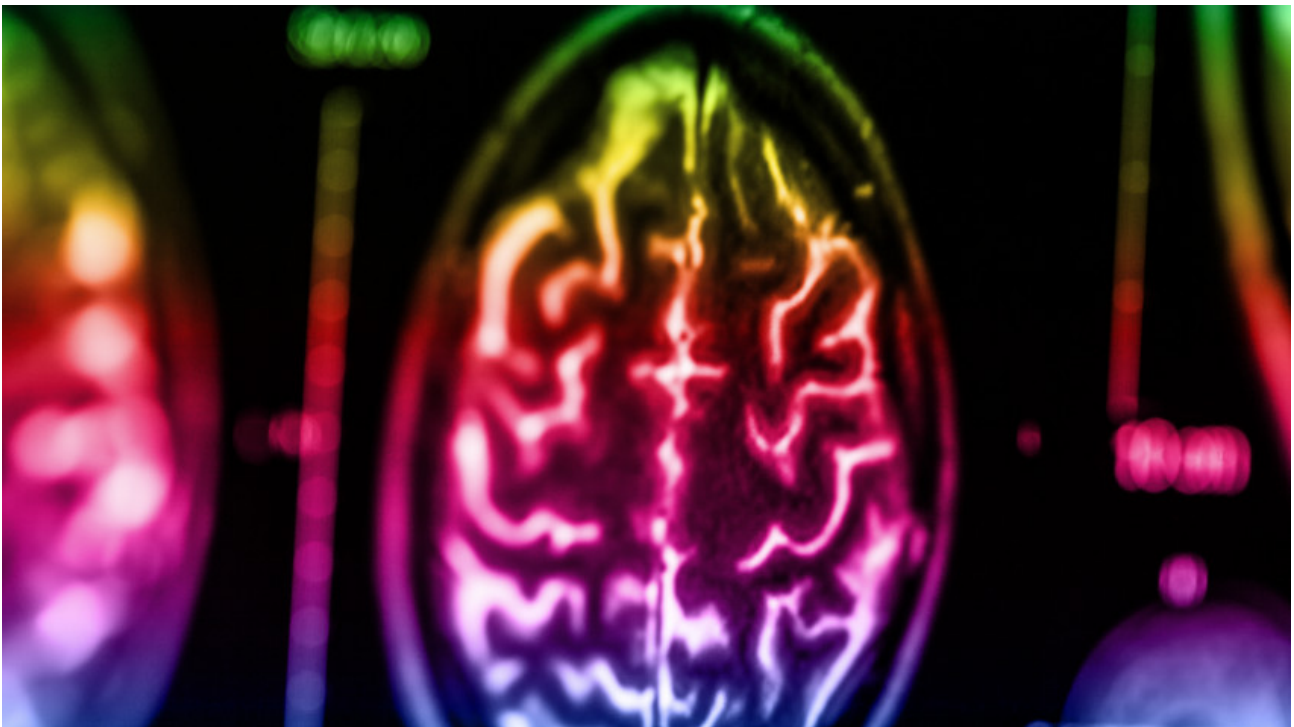


## Proteiner i rygmarvsvæske og blod varsler om demens 30 år før symptomer

Årtier før de første hukommelsesproblemer dukker op, kan der påvises ændringer i sammensætningen af proteiner i rygmarvsvæske og blod, der afslører, at en demenssygdom er undervejs. To nye videnskabelige studier sætter fokus på proteiner i kropsvæsker, der ser ud til at være involveret i de allertidligste stadier af neurodegenerative sygdomme.



Årtier før de første hukommelsesproblemer dukker op, kan der påvises ændringer i sammensætningen af proteiner i rygmarvsvæske og blod, der afslører, at en demenssygdom er undervejs.

Det er velkendt, at særlige proteinstoffer – beta-amyloid og tau – spiller en nøglerolle i forbindelse med udviklingen af Alzheimers sygdom. Men nu har to amerikanske forskergrupper dykket dybt ned i de molekylære processer, der er involveret i udviklingen af alzheimer og andre demenssygdomme, og identificeret flere forskellige proteiner, der ser ud til at fungere som meget tidlige sygdomsmarkører.

### Proteiner i rygmarvsvæsken

Det ene studie er baseret på data fra en database for personer med arvelig Alzheimers sygdom, *the Dominantly Inherited Alzheimer Network*. Forskere fra blandt andet *Emory University* i Atlanta foretog målinger af et nøje udvalgt sæt af 59 proteiner i rygmarvsvæsken hos 286 personer, der var bærere af en mutation for alzheimer, samt 184 søskende uden en sådan mutation.



Målingerne, der foregik ved hjælp af massespektrometri, dækkede et aldersspektrum på seks årtier: fra 39 år før det forventede tidspunkt for symptomdebut til 24 år efter det forventede tidspunkt.

Ved sammenligning af de to grupper sås signifikante forskelle i forekomsten af 33 af de 59 proteiner på et tidspunkt i løbet af det lange forløb, før symptomerne på Alzheimers sygdom dukkede op.

Op til 30 år før den forventede symptomdebut begyndte forekomsten af bestemte proteiner i rygmarvsvæsken at vokse – herunder proteiner, der er kendt for at være involveret i dannelsen af beta-amyloide ophobninger, såkaldte *plaques*.

Dette blev efterfulgt af en serie af ændringer i proteiner involveret i omsætningen af glukose i hjernen, inflammation og synaptisk funktion på vejen hen imod debut af alzheimer.

Fra et praktisk, klinisk perspektiv er det interessant, om nogle af proteinerne i rygmarvsvæsken kan fungere som biomarkører for alzheimer. Ifølge forskerne kan en kombination af de 33 proteiner skelne mellem mutationsbærere og ikke-bærere op til 20 år før symptomdebut.

Faktisk så et af proteinerne (ved navn *SMOC1*) i sig selv ud til at have større diagnostisk præcision end klassiske biomarkører for Alzheimers sygdom baseret på beta-amyloid og tau. Forskerne blev også opmærksomme på forekomsten af proteiner udenfor hjernen, der tilsyneladende påvirkede molekylære processer, som leder op til Alzheimers sygdom, fra andre dele af kroppen.

## Proteiner i blodprøver

Det andet studie undersøgte mere bredt, hvordan den totale mængde af proteiner i blodet midt i livet er associeret med risikoen for senere udvikling af demens. Ved hjælp af automatiserede analysemetoder i stor skala undersøgte forskere fra blandt andet *the National Institute on Aging* forekomsten af 4.877 forskellige proteiner i blodplasma fra 10.981 deltagere, der indgik i befolkningsundersøgelsen *Atherosclerosis Risk in Communities*. Blodprøverne blev høstet fra en biobank.

I løbet af en 25-årig opfølgingsperiode blev knap 2.000 deltagere diagnosticeret med en demenssygdom. Det gav forskerne mulighed for at identificere eventuelle sammenhænge mellem specifikke proteiner og risiko for demens. Da blodprøverne blev taget, var deltagerne i gennemsnit 60 år, og ca. halvdelen var i 40'erne eller 50'erne.

Blandt de utallige undersøgte proteiner viste 26 sig at være signifikant associeret med risiko for demens. Det drejede sig om proteiner involveret i hjernecellernes vækst og differentiering, synaptisk funktion, medfødt og adaptiv immunsignalering, hjernecellernes interne oprydning, sortering og nedbrydning af affald (ubiquitin-mærkning og autofagi) samt organisering og nedbrydning af støttestrukturer udenfor cellerne (den ekstracellulære matrix).

En blandt flere årsager til demens er åbenbart, at hjernecellerne efterhånden slækker på oprydning og rengøring. Forskerne håber, at afdækningen af sammenhængen mellem proteiner i blodplasma og demensrisiko på længere sigt kan bidrage til at forebygge demenssygdomme og udvikle nye typer behandling.

Johnson ECB, Bian S, Haque RU, Carter EK, Watson CM, Gordon BA, et al. Cerebrospinal fluid proteomics define the natural history of autosomal dominant Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2023;29(8):1979-88 [Epub 2023 Aug 7].

[PubMed](#)



Walker KA, Chen J, Shi L, Yang Y, Fornage M, Zhou L, et al. Proteomics analysis of plasma from middle-aged adults identifies protein markers of dementia risk in later life. *Sci Transl Med.* 2023;15(705):eadf5681 [Epub 2023 Jul 19].

[PubMed](#)

Proteins in Biofluids Foreshadow Dementia by 30 Years. *Alzforum* 29. August 2023

[Alzforum](#)

Oprettet: 11. september 2023