

Genetisk screening av sjukdomsframkallande förändringar i arvsmassan vid frontotemporallobsdemens

På Karolinska Institutet bedriver vår grupp tillsammans med minnesmottagningen på den Genetiska enheten vid den Geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, en tvärvetenskaplig verksamhet med syfte att identifiera genetiska förändringar vid demenssjukdomar. Patienter rekryteras från minnesmottagningen efter godkänt samtycke till att medverka i genetisk forskning. Vi har i 20 år samlat in kliniska data och prover från familjer med tidigt debuterande demens.

Frontotemporallobsdemens (FTLD) är den näst vanligaste formen av neurodegenerativ demenssjukdom med en sjukdomsdebut under 65 års ålder. Patienterna uppvisar generellt två symptom: gradvisa beteendeförändringar och/eller språksvårigheter. FTLD är en heterogen sjukdom och en del patienter med FTLD utvecklar även Parkinsons sjukdom (PD) eller amyotrofisk lateral skleros (ALS) och en del patienter kan felaktigt diagnostiseras med Alzheimer sjukdom (AD).

Upp till hälften av alla FTLD patienter har en positiv familjehistoria för sjukdomen, vilket betyder att ärftlighet spelar en viktig roll. Idag har mutationer i sju gener rapporterats orsaka FTLD; chromosome 9 open reading frame 72 (*C9orf72*), microtubule-associated protein tau (*MAPT*), progranulin (*GRN*), valosin containing protein (*VCP*), charged multivesicular body protein 2B (*CHMP2B*) och TAR-DNA binding protein 43 (*TARDBP*). Av dessa gener så har *C9orf72*, *MAPT* och *GRN* den högsta mutationsfrekvensen hos FTLD patienter. Det har även rapporterats att patienter kan ha mutationer i flera gener samtidigt t.ex. i *C9orf72* och *GRN*.

De senaste årens stora framsteg inom DNA-tekniken (Next Generation Sequencing) har resulterat i lägre kostnader och snabbare analyssvar. Med Next Generation Sequencing (NGS) kan ett stort antal gener analyseras samtidigt, till skillnad från med den äldre metodiken (Sanger-sekvensering), där endast ett mindre del av en enda gen kan sekvenseras per analystillfälle. Vi vill med NGS undersöka frekvensen av mutationer i 17 olika gener associerade med demenssjukdomarna; FTLD, AD, ALS och PD hos 100 individer med FTLD med en master assay.

Den nya kunskapen som kommer att erhållas från forskningen kan sedan återföras till klinisk verksamhet för att förbättra den genetisk vägledning för drabbade familjer och bidra med nya diagnostiska verktyg samt ta fram läkemedel mot FTLD.