

Genetisk screening av sjukdomsframkallande förändringar i arvsmassan vid neurodegenerativa demenssjukdomar

Bakgrund

På Karolinska Institutet, Sektionen för Neurogeriatrik bedriver vi tillsammans med den Genetiska enheten vid geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge en tvärvetenskaplig verksamhet, som fokuserar på att identifiera genetiska förändringar vid neurodegenerativa demenssjukdomar. Ny kunskap som erhålls från forskningen kan sedan återföras till klinisk verksamhet för att förbättra informationen om risker och genetiska orsaker, bidra med nya diagnostiska verktyg samt skapa effektivare läkemedel och behandlingar.

I familjer med familjehistoria för demens och/eller patienter med tidig debut kan sjukdomen orsakas av en förändring i arvsmassan, d.v.s. en mutation. Alzheimer sjukdom (AD) är den vanligaste demenssjukdomen och frontotemporal demens (FTD) är den näst vanligaste neurodegenerativa demenssjukdomen där patienter insjuknar innan 65 år. Mutationer i gener har identifierats som ger upphov till olika neurodegenerativa demenssjukdomar. Liksom variationer i gener som kan ge ökad risk för att utveckla demens t.ex. *APOE* och *TREM2*.

De senaste årens stora framsteg inom DNA-sekvenseringstekniken (next generation sequencing) har resulterat i lägre kostnader och snabbare resultat. Med next generation sequencing (NGS) tekniken kan man nu analysera många gener samtidigt, tillskillnad från Sanger-sekvensering där varje gen delas upp i mindre delar, DNA fragment, och där varje fragment analyseras separat. Därmed ger sekvensering med next generation sequencing både reducerad tid och kostnad jämfört med Sanger-sekvensering.

Eftersom det ibland är svårt att ställa rätt demens diagnos, så är det viktigt att undersöka alla demens patienter med avseende på de kända generna med identifierade mutationer, som kan ge AD, FTD, ALS, Creutzfeldt-Jakob sjukdom (CJD) och Parkinson sjukdom (PD). I vår master assay, som är baserad på NGS tekniken ingår 14 etablerade sjukdomsgener. Fynden från master assayn verifieras därefter med Sanger-sekvensering. Dessutom kompletterar vi sekvenseringen med kopienummer analys på generna *APP* och *GRN*.

I den här studien kommer vi att med master assayn sekvensa DNA från 50 individer med neurodegenerativ demenssjukdom. Referensprover med kända genetiska variationer kommer att ingå som interna kontroller. Alla prover har insamlats med informerat samtycke vid blodprovstagning vid Geriatriska Kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

De patienter där vi inte kan identifiera mutationer i de etablerade sjukdomsgenerna kommer vi att gå vidare med hel-exom sekvensering, för att identifiera nya mutationer som kan leda till neurodegenerativa demenssjukdomar.