

Hittills är den enda definitiva bekräftelsen av Alzheimers sjukdom (AD) vid obduktion. Men den kliniska bedömningen av Alzheimers sjukdom (AD) får nu hjälp av validerade biomarkörer som bekräftar förekomsten av amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) och tau-patologier - det viktigaste kännetecknet för AD. Nyligen definierar National Institute of Aging and Alzheimer Association (NIA-AA) Research Framework nu AD som en biologisk konstruktion, bekräftad av in vivo biomarkörer som stöder det kliniska syndromet. Därför används termen AD närhelst det finns biomarkör bevis för  $A\beta$ - och tau-patologi. Vi har två huvudtyper av biologiska detektorer för biomarkörer av  $A\beta$  och tau patologier; neuroimaging och cerebrospinal fluid (CSF) biomarkörer. Trots att de är mycket noggranna för AD har både CSF- och PET-biomarkörer vissa begränsningar, t.ex. invasivitet, begränsad tillgång och höga kostnader. Dessa kommer att begränsa användningen av dessa biomarkörer till specialiserade centra. Därför kan blodbiomarkörer vara möjligheten för att ta itu med utmaningarna med dessa nuvarande metoder.

Det finns två principiella applikationer där en blodbiomarkör för AD-patologi skulle ha stor inverkan; för det första som ett skalbart test för primärvården. Vårt arbete, i nyligen genomförda tvärsnittsstudier, har visat att blod p-tau181 eller p-tau217 är mycket exakta för att detektera AD jämfört med andra neurodegenerativa störningar. Således så är plasma-p-tau-biomarkörer ett lämpligt sätt för att snabbt indikera om kognitiv nedgång är en följd av AD eller om en individ borde bli föremål för ytterligare undersökning för sällsynta typer av demens. Den andra implikationen skulle vara användningen av plasma p-tau för deltagarval eller övervakning i läkemedelsstudier som riktar sig till AD-relaterade hjärnpatologier. Man anser att en asymptotisk befolkning skulle gynnas mest av ett terapeutiskt ingripande som nu är tillgängligt - alltså behövs en tillgänglig biomarkör för en stor, kognitivt okontrollerad population för att indikera vem som utvecklar preklinisk AD-patologi. Ovannämnda CSF- och PET-biomarkörer skulle inte vara lämpliga för en sådan uppgift.

Plasma p-tau181 och p-tau217 ökar tidigt i sjukdomsförloppet (t.ex. före symtomdebut men efter  $A\beta$ -patologi), men de har relativt låg noggrannhet för att indikera preklinisk patologi hos kognitivt opåverkade individer. Vi har nyligen visat att CSF p-tau231 är den tidigaste förändringen i AD jämfört med CSF p-tau181 och CSF p-tau217. Vi har fortsatt att visa att ökning av CSF p-tau231 kan detektera uppkommande  $A\beta$  (t.ex. innan en individ är  $A\beta$  + av  $A\beta$  PET). Baserat på dessa resultat i CSF och den senaste framgången för p-tau-biomarkörer i blod, tror vi att p-tau231 är en kandidatbiomarkör för preklinisk AD-patologi. Vi har utvecklat och validerat en blodbiomarkör för detektion av p-tau231 i blod som kommer att diskuteras i denna ansökan och vara fokus för vårt projekt.

MÅL 1. Replikering av preliminära resultat i en stor preklinisk kohort (n = 865) och jämförelse med plasma p-tau181 och p-tau217.

AIM 2. Validering av prekliniska förändringar av p-tau231 och kostnadsbesparande beräkning i ett multicenter-dataset (n = 1060), vi kommer också att bestämma kostnadsnyttan med att använda p-tau231 för preklinisk undersökning jämfört med  $A\beta$  PET och även plasma p-tau181.