

Den »arktiska« mutationen ger ny förklaring av patogenesen vid Alzheimers sjukdom

Svensk frontlinjeforskning

Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, Condron MM, Axelman K, Forsell C, et al. The »Arctic« APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced A β protofibril formation.

Nature Neurosci 2001;4:887-93

II I septembernumret av *Nature Neuroscience* har vi beskrivit en ny mekanism som leder till Alzheimers sjukdom. Vi har identifierat en ny Alzheimermutation i amyloidgenen på kromosom 21, den s k arktiska mutationen.

Mutationen medför att en aminosyra, glutaminsyra (Glu), byts ut mot glycin (Gly) i position 22 i amyloid β -peptiden (A β). Mutationen har fått namnet den »arktiska« mutationen, då den finns i en släkt från övre Norrland. Mutationsbärarna i denna familj får sjukdomen vid 55–60 års ålder.

Under 1990-talet klarlades att A β har en viktig roll vid uppkomsten av Alzheimers sjukdom. Den är huvudkomponenten i de senila plack som bildas i hjärnans grå substans vid sjukdomen, vilket leder till att vävnaden förstörs. I ett litet antal familjer med autosomalt dominant nedärvd sjukdom, orsakad av mutationer i någon av tre olika gener, kan ökning av A β påvisas i plasma. I motsats till dessa ger den arktiska mutationen sänkta nivåer av A β i plasma.

I de senila placken återfinns amyloiden i fibriller. Tidigare har man utgått från att det som är skadligt för hjärnan är det man ser vid neuropatologisk undersökning, dvs fibrillerna i placken. Fibrillbildningen är dock ett komplicerat förlopp. A β aggregerar till fibriller i flera steg, där en intermediär är de s k protofibrillerna. Indicier på senare år har talat för att även protofibriller är toxiska.

Vid studier av den arktiska A β -peptidvarianten i provrör visade det sig att den arktiska mutationen förändrade egenskaperna hos A β -peptiden så att mycket

mer och stabilare protofibriller bildades. Den arktiska A β -peptiden bildar alltså spontant stora mängder stabila protofibriller, vilket troligen är vad som dödar nervcellerna.

I en kommenterande artikel i *Nature Neuroscience* påpekas att detta fynd ger nya insikter även för de vanliga formerna av Alzheimers sjukdom. Studien kan också ha betydelse för andra neurodegenerativa sjukdomar, t ex Parkinsons sjukdom.

Upptäckten av protofibrillernas betydelse öppnar nya vägar för att utveckla mediciner mot Alzheimers sjukdom. Läkemedel bör utvecklas som motverkar fibrillbildningsprocessen redan före protofibrillstadiet. Sådana läkemedel kan komma att få stor vikt för patienter med vanlig typ av Alzheimers sjukdom som debuterar i hög ålder.

Lars Lannfelt

Lars.Lannfelt@neurotec.ki.se

Långtidseffekter av misshandel och sexuella övergrepp under barnaåren

II På senare år har medvetenheten ökat om att övergrepp mot barn inte bara är oerhört traumatiska medan de pågår, utan att de också tycks leda till ökad risk för både övergrepp och psykiska problem i vuxen ålder.

Tidigare forskning som påvisat dessa samband har ofta byggt på små material eller en alltför avgränsad problematik. Två välgjorda och nyligen publicerade studier i *The Lancet* är därför av stort intresse.

Den förstnämnda studien genomfördes år 1999 i ett socialt utsatt område i östra London. Nästan 2 600 kvinnor som antingen talade engelska, turkiska eller bengali besvarade ett frågeformulär om familjevåld i samband med att de sökte allmänläkarvård.

Resultaten visade att övergrepp under barnaåren var en oberoende bakgrundsfaktor för misshandel i vuxen ålder, även när man korregerade för ett stort antal bakgrundsfaktorer. Mindre svåra erfarenheter av övergrepp under barnaåren visade samband med liknande

former som vuxen. Upprepade och svåra övergrepp i barndomen var däremot ofta förbundna med både fysiska och sexuella övergrepp i vuxen ålder.

Författarna påpekar att det är oerhört viktigt att vara lyhörd för kvinnor som rapporterar att de utsatts för multipla övergrepp i barndomen, då det är mycket stor risk att de regelbundet utsätts för olika former av misshandel även som vuxna, trots att de vanligtvis inte uppges detta.

Den andra studien är en fall-kontrollstudie utförd i Boston 1999 med sammanlagt 732 kvinnor i åldrarna 36–45 år. Avsikten var att undersöka samband mellan misshandel i barndomen och svåra depressiva tillstånd i vuxen ålder.

Den relativa risken för depression var dubblad för dem som rapporterade någon form av övergrepp under barndomen jämfört med dem som inte rapporterade något övergrepp alls och drygt tre gånger högre för dem som upplevt både fysiska och sexuella övergrepp. Övergreppens svårighetsgrad visade ett

dos-responssamband med depression. Kvinnor som utsatts för övergrepp först i vuxen ålder hade däremot ingen ökad risk för depression jämfört med kontrollfallen.

Författarna understryker vikten av att fråga efter övergrepp i barndomen hos kvinnor som söker för svåra depressiva tillstånd.

Staffan Janson

staffan.janson@kau.se

Coid J, Petrukevitch A, Feder G, Chung W, Richardsson J, Moorey S. Relation between childhood sexual and physical abuse and risk of revictimization in women: a cross-sectional study. Lancet 2001;358:450-4.

Wise L, Zierler S, Krieger N, Harlow B. Adult onset of major depressive disorders in relation to early life violent victimization: a case-control study. Lancet 2001;358:881-7.