

# Livkoranalyser – spegeln till hjärnan vid Alzheimer

Kaj Blennow

SÖDERBERGSKA PRISET I MEDICIN 2016

Torsten Söderbergs Stiftelse  
har i samarbete med  
Svenska Läkaresällskapet  
tilldelat

**KAJ BLENNOW**

SÖDERBERGSKA PRISET  
I MEDICIN 2016

”för enastående och  
nyskapande forskning om  
Alzheimers sjukdom.”

# Livkoranalyser – spegeln till hjärnan vid Alzheimer

Kaj Blennow

SÖDERBERGSKA PRISET I MEDICIN 2016

Torsten Söderbergs Stiftelse · Svenska Läkaresällskapet  
Text: Kaj Blennow och Agneta Davidsson Ohlson  
Svenska Läkaresällskapets handlingar · Band 125 · Häfte 1 · 2016  
Diplom: Pontus Ljungberg (konstnär), Anders Thorsander (kalligraf)  
Layout: Charlotta Lindgren  
Tryck: Danagårds Litho, Ödeshög, 2016  
ISSN 0349-1722

# Förord

PROFESSOR KAJ BLENNOW, chef för Laboratoriet för klinisk neurokemi vid Sahlgrenska universitetssjukhuset och ledare för forskargruppen *Neurochemical Pathogenesis and Diagnostics* vid Göteborgs universitet, tilldelades i år det Söderbergska priset i medicin. Kaj Blennow får priset för sitt enastående bidrag till Alzheimerforskningen. Hans insatser med att utveckla analyser av biomarkörer för Alzheimers sjukdom, liksom för andra neurologiska och psykiatriska tillstånd kan inte överskattas.

Kaj Blennow har haft som mål att göra sina forskningsresultat tillgängliga på kliniken, och hans laboratorium var därför först i världen med att introducera dessa analyser i diagnostisk rutin. Ett stort antal europeiska länder har därefter följt i hans fotspår och analysmetoderna används idag även i USA, Australien, Sydamerika och Japan. Det är tack vare hans insatser som dessa numera mycket värdefulla och vanliga tester används såväl inom klinisk medicin, neurologi, geriatrik och psykiatri, som inom läkemedelsutvecklingen i hela världen.

Söderbergska priset i medicin, på en miljon kronor, har mellan 1986 och 2014 delats ut vartannat år av Torsten Söderbergs Stiftelse och Ragnar Söderbergs stiftelse i samarbete med Svenska Läkaresällskapet. Årets pris delas ut av Torsten Söderbergs Stiftelse i samarbete med Svenska Läkaresällskapet.

Ett av Läkaresällskapetets syften är att stödja medicinsk forskning och vi är därför mycket tacksamma att få vara delaktiga i att belöna en forskare för viktiga insatser för den kliniska forskningen. Det är av stor betydelse för såväl folkhälsan som för vetenskapssamhället. Årets pris överräcktes i samband med ett vetenskapligt seminarium den 7 april 2016 på Svenska Läkaresällskapet i Stockholm.

Kerstin Nilsson, *ordförande i priskommittén*  
*tillika ordförande i Svenska Läkaresällskapet*

## Tidigare mottagare av Söderbergiska priset

- 2015 Tore Ellingsen och Magnus Johannesson\*\*
- 2014 Leif Groop\*
- 2013 Maarit Jänterä-Jareborg\*\*
- 2012 Christopher Gillberg\*
- 2011 Bertil Holmlund\*\*
- 2010 Lars Klareskog\*
- 2009 Lennart Pålsson\*\*
- 2008 Felix Mitelman\*
- 2007 Per Krusell\*\*
- 2006 Catharina Svanborg och Lars Björck\*
- 2005 Nils Jareborg och Jan Ramberg\*\*
- 2004 Anita Aperia\*
- 2003 Lars Calmfors\*\*
- 2002 Hans G. Boman\*
- 2001 Per Henrik Lindblom\*\*
- 2000 Anders Björklund och Olle Lindvall\*
- 1999 Jörgen W. Weibull\*\*
- 1998 Jan-Åke Gustafsson\*
- 1997 Anders Agell\*\*
- 1996 Björn Dahlbäck\*
- 1995 Torsten Persson\*\*
- 1994 Jan Holmgren och Ann-Mari Svennerholm\*
- 1993 Bertil Bengtsson\*\*
- 1992 Per Ingvar Brånemark\*
- 1991 Lars E. O. Svensson\*\*
- 1990 Per Björntorp\*
- 1989 Kurt Grönfors\*\*
- 1988 Nils G. Kock\*
- 1987 Assar Lindbeck\*\*
- 1986 Rolf Luft\*

\* Genom Svenska Läkaresällskapet

\*\* Genom Kungl. Vetenskapsakademien

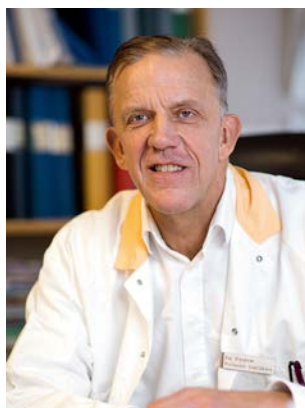
## Svenska Läkaresällskapets kommitté för Söderbergiska priset 2016

Kerstin Nilsson, ordf. i kommittén och Svenska Läkaresällskapet (SLS); Stefan Lindgren, vice ordf; Peter Friberg; Mats Ulfendahl, Vetenskapsrådets huvudsekr. i medicin och ordf. SLS forskningsdelegation; Hans Wigzell, vetenskaplig rådgivare Torsten Söderbergs Stiftelse. Adjungerade: Marianne Lunde, kanslichef Torsten Söderbergs Stiftelse; Filippa Nyberg, vd SLS; Agneta Davidsson Ohlson, SLS, juryns sekr.

## Svenska Läkaresällskapet

är läkarnas vetenskapliga organisation med syfte att främja vetenskap, utbildning och kvalitet inom hälso- och sjukvård.

# FRÅN SENIL DEMENS TILL ALZHEIMERS SJKDOM

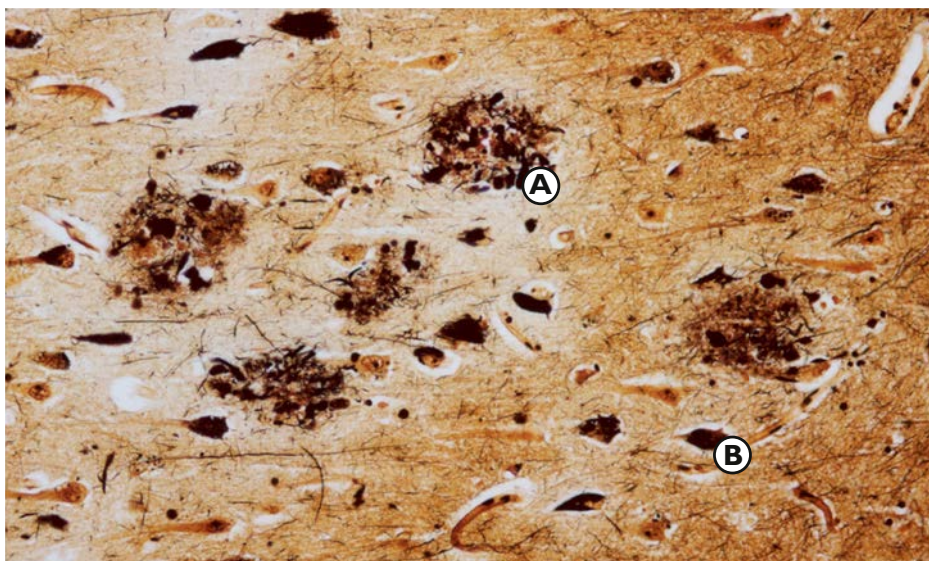


Johan Wingberg

ÅR 1901 TRÄFFADE den tyske läkaren och psykiatern *Alois Alzheimer* en medelålders patient som insjuknat med minnessvårigheter och efter hand utvecklade en allt svårare demens. Då hon dog fem år senare undersöktes hjärnan och där fann Alzheimer en »egenartad sjukdomsprocess i hjärnans bark« med karakteristiska förändringar i form av plack och neurofibriller (tangles). Några år senare fick denna sjukdom hans namn – *Alzheimers sjukdom*.

Fram till 1970-talet ansågs Alzheimers sjukdom vara en sällsynt hjärnsjukdom som drabbade människor i 50 till 60 års ålder. Samtidigt visste man att äldre människor ofta får dåligt minne, förvirring, och allt svårare att klara dagliga aktiviteter, vilket man kallade senil demens. Det var först vid denna tidpunkt man fann att även äldre människor som haft senil demens hade samma typ av förändringar, plack och tangles, som yngre patienter med Alzheimers sjukdom. Till en början kallade man detta Senil demens av alzheimerstyp. Det stod klart från början att plack och tangles fanns hos många äldre som inte haft demens och att det endast var en mängdskillnad mot äldre patienter. Vid undersökning av hjärnan hade man i det enskilda fallet svårt att, baserat på mängden plack och tangles, avgöra om patienten haft en demens eller fungerat så som andra äldre. Efter hand började man likväl använda beteckningen Alzheimers sjukdom oavsett insjuknandeålder.

Jag blev legitimerad läkare 1986 och ville prova på forskning inom internmedicin; hjärtsjukdomar och diabetes verkade spännande. Årliga anställningsstopp framåt hösten var dock mer regel än undantag redan på den tiden och mitt vikariat på Sahlgrenska försvann i det blå. Istället fick jag hjälp att få ett vikariat på Sankt Jörgens sjukhus som tillhörde Bohuslandstinget. Väl där fick min blivande handledare, Kaje Gottfries, mig att inse att hjärnan är kroppens mest spännande och utforskade organ och därmed att börja med hjärnforskning. Vikariatet



Vad Alois Alzheimer såg i sitt mikroskop. Hjärnbark från en patient med Alzheimers sjukdom med plack (A) och tangels (B). Foto Nenad Bogdanovic.

slutade med en avhandling, » Heterogeniety of Alzheimer's disease «, med temat att yngre patienter med Alzheimer sjukdom, och även en mindre andel äldre, har en svår renodlad hjärnsjukdom med distinkta symptom och typisk patologi. Däremot har flertalet äldre patienter oftast både en mer svåravgränsad sjukdomsbild och hjärnförändringar som överlappar med både åldrandet och andra hjärnsjukdomar. Yngre alzheimerpatienter är också oftast påtagligt friska för övrigt, medan äldre har en betydande samsjuklighet, inte minst med hjärt-kärlsjukdomar. Inverkan av samma riskfaktorer för demens i hög ålder som för hjärt-kärlsjukdomar har på senare år fått allt större uppmärksamhet, inte minst via forskning ledd av *Miia Kivipelto*, som visar att reglering av riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom kan minska risken att få demens.

Sammanläggningen av senil demens och Alzheimers sjukdom till en åkomma var grundstenen till att sjukdomen fick en allt större uppmärksamhet och att den klassas som en folksjukdom. Om sammanslagningen var det bästa från ett strikt vetenskapligt perspektiv kan däremot fortfarande diskuteras.

## De stora upptäckterna

Under 80 års tid visste man inte vad plack och tangels består av. Allt talade för att det var proteinaggregat, det vill säga sammanklumpade äggviteämnen, men



man lyckades inte rena fram dessa så att man kunde förstå deras sammansättning. Flera forskargrupper kämpade med att utveckla metoder för detta och i mitten av 1980-talet hade *Colin Masters* kommit så långt att han tillsammans med sin kollega *Konrad Beyreuther* kunde påvisa att plack består av ett litet protein som fick namnet  $\beta$ -amyloid. De visade också att det i placken finns både stora fibriller av sammanklumpad  $\beta$ -amyloid och de mycket mindre former som idag kallas oligomerer, som man tror skadar nervcellernas synapser (kopplingar). Några år senare lyckades de också finna den gen, amyloid precursor protein (APP) från vilken  $\beta$ -amyloid bildas. Ungefär samtidigt lyckades *Khalid Iqbal* visa att tangles byggs upp av en förändrad variant av ett nervcellsprotein som kallas tau protein. Tau var fosforylerad vid Alzheimer, vilket både nedsätter dess funktion och får proteinet att klumpas samman till tangles. Dessa upptäckter var startskottet för den moderna Alzheimerforskningen om de grundläggande sjukdomsmekanismerna.

Det blev efter hand allt mer tydligt att sjukdomen startar i en liten del av hjärnan och när sjukdomen fortskrider drabbas allt fler hjärnområden på ett karakteristiskt sätt. Hur och varför det är så var länge höljt i dunkel, men idag finns alltmer resultat från forskare så som *John Trojanowski*, som talar för att patologin sprider sig från nervcell till nervcell när den väl startat.

Sedan 1950-talet visste man att det fanns sällsynta ärftliga fall med Alzheimers sjukdom. Den nya upptäckten att plack består av  $\beta$ -amyloid som bildas från moderproteinet APP gjorde denna gen till den viktigaste kandidaten. Ett stort genombrott för alzheimerforskningen kom 1991 då *John Hardy* fann att en mutation i just APP genen kan kopplas till familjär Alzheimer. Detta fynd gav  $\beta$ -amyloid och plack en central roll som sjukdomsmekanism vid Alzheimer och ledde till att fokus sattes på att utveckla läkemedel som stoppar bildningen av plack eller som rensar bort det som bildats.

## **Biomarkörer – vad är det?**

Kärt barn har många namn. Eller kärt namn har många betydelser. Ordet biomarkör används allt mer inom medicinen, men med lite olika betydelse. En variant är att en biomarkör är en markör för en biokemisk process i kroppen, det vill säga en biomarkör är en biokemisk analys. En bredare definition är att en biomarkör är ett objektiva mått på en biologisk process eller sjukdomsmekanism, varvid även till exempel en röntgenundersökning av knäleden blir en biomarkör för artrosjukdom. Oavsett definition har biomarkörer många möjliga användningsområden såsom klinisk diagnostik, bedömning av prognos, och för att monitorera terapi.

## Likvor – vätskan som speglar hjärnans biokemi

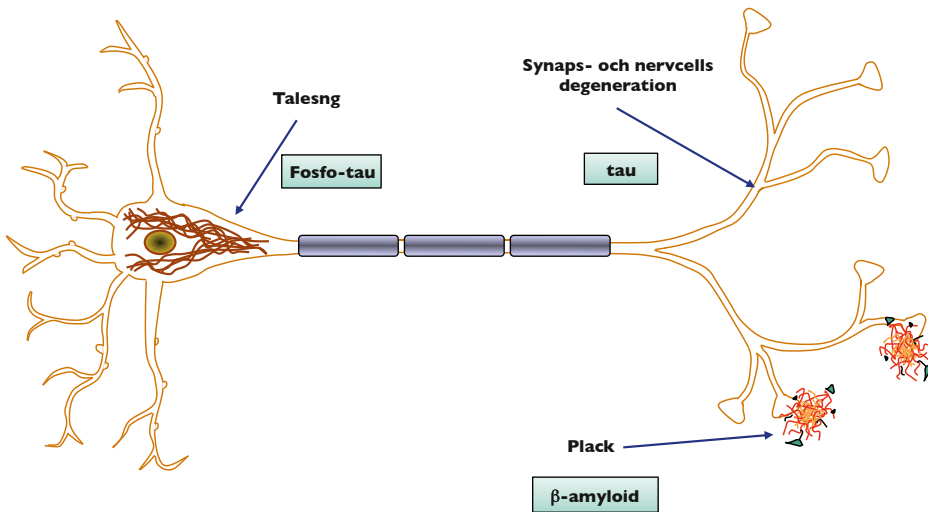
Varför behövs då biomarkörer för Alzheimers sjukdom? En viktig anledning är klinisk diagnostik. På 1980-talet användes diagnostiska kriterier för Alzheimers sjukdom som helt byggde på att utesluta andra sjukdomar så som hormonstörningar eller hjärntumör. Med andra ord, fann man ingen annan förklaring till ett fortskridande demenssymptom kunde man ställa diagnosen Alzheimers sjukdom. Förutom att man inte kunde ställa diagnosen förrän patienten hade demens (d.v.s. symptomen var uttalade då sjukdomen fortskridit väldigt långt) är det lätt att förstå att denna diagnostik blev osäker.

Hur skulle man då kunna finna biomarkörer för Alzheimer? Man visste ju att det är proteinerna  $\beta$ -amyloid och tau som finns i plack och tangles, men att försöka mäta dessa i blodprover verkade svårt. Kanske skulle det kunna fungera att göra analyser på likvor (ryggvätska), den vätska som cirkulerar runt hjärnan och ryggmärgen och dit ämnen från hjärnan utsöndras.

På S:t Jörgens sjukhus fanns även ett neurokemiskt laboratorium under ledning av Lars Svennerholm. Fokus på laboratoriet var lipidanalyser och ett av arbetena i min avhandling handlade om att mäta en sorts lipider som finns i nervceller, gangliosider, i likvorprover. Lars var generös och lät mig börja på laboratoriet för att bygga upp en liten grupp som istället skulle jobba med att analysera proteiner i likvor.



Lumbalpunktion där likvor droppar från nålen ner i provröret. Foto Niels Andreassen.



Schematisk bild av en nervcell med Alzheimerpatologi och motsvarande biomarkörer i likvor.  
Illustration Kaj Blennow.

Ett första arbete handlade om ubiquitin, ett litet protein som binder till sjukliga proteiner som tau de vid Alzheimers sjukdom. Nivån i likvor vid Alzheimer var klart ökad, vilket var lovande, men ökningen verkade inte specifik utan fanns även vid vaskulär demens. Jag fick kontakt med en grupp i Belgien som hade bra antikroppar mot  $\beta$ -amyloid och tau och nu kunde vi börja jobba med att utveckla nya analysmetoder för att mäta dessa proteiner i likvor. Första manuskriptet om de nya metoder för »totalt« tau (en biomarkör för nervcellsskada) och fosforylerat tau (den variant som finns i tangles) var klart 1994. Vi fann en markant ökning i likvor vid Alzheimer jämfört med en stor kohort av kontroller och patienter med andra sjukdomar. Vi var entusiastiska över resultaten och skickade manuset till *Annals of Neurology*. Efter många månaders väntan fick vi besked från redaktören att dessa resultat hade marginellt intresse och ingen klinisk relevans. Året efter fick vi in artikeln i en mindre tidskrift. Några år senare publicerade vi metoden för att mäta den variant av  $\beta$ -amyloid som finns i plack ( $A\beta_{42}$ ). Nivån var kraftigt sänkt vid Alzheimer beroende på att denna peptid fälls ut i placken och inte kommer ut i likvor.

I dag finns det hundratals vetenskapliga artiklar som enstämigt visar på en markant ökning av tau och fosfo-tau tillsammans med sänkning av plack  $A\beta_{42}$  vid Alzheimer. Vår grupp har i ett projekt lett av *Henrik Zetterberg* sammanställt all denna information i en databas som heter *Alzbiomarker*, se <http://www.alzforum.org/alzbiomarker>, och publiceras i *Lancet Neurology*.

## Den långa vägen från forskning till klinik

Forskning är inte bara nya fynd. Forskning är också replikering och testning om igen på olika patientmaterial för att säkerställa att resultaten stämmer och för att reda ut detaljerna. I dag har en mycket lång rad studier har visat att likvor biomarkörerna är positiva redan i den allra tidigaste fasen av Alzheimer där patienterna endast har lätt närminnesstörning. Detta kommer att vara viktigt den dag vi har nya läkemedel som kan bromsa sjukdomsförloppet så att terapin kan startas innan hjärnskadorna blivit för uttalade.

Framsteg i olika forskningsfält kompletterar varandra. Med PET-kamera kan man mäta mängden plack i hjärnan vid Alzheimer, en forskning där *Agneta Nordberg* har en framträdande roll. Nästan alla patienter med låg nivå av A $\beta$ 42 i likvor har också positivt fynd med amyloid PET, vilket gör att dessa båda biomarkörer kan användas komplementärt.

Forskningsfynd måste också omsättas till klinisk praxis. En föregångare i detta område är *Bruno Dubois*, som lett en arbetsgrupp för att få moderna diagnostiska kriterier för Alzheimer. I den uppdaterade varianten av dessa kom vi fram till att kombinationen av lätt minnesstörning och positiva likvor biomarkörer eller positiv amyloid PET gör att man kan ställa en säker och tidig diagnos.

## Att mäta rätt är inte lätt

All forskning är inte glamorös. Allt fler studier om  $\beta$ -amyloid och tau i likvor publicerades. Lyckligtvis visade dessa mycket entydigt att de fungerar väl som biomarkörer för Alzheimer, men tyvärr också att nivåerna skiljde mellan olika studier och olika laboratorier, trots att man använde samma analysmetod. I efterhand kan man kanske säga att det var förväntat, för så är det med alla nya metoder. Men har forskningen målet att forskningen ska komma patienter till nytta och vara användbar för att diagnosticera sjukdomar måste man bita i det sura äpple som kallas standardisering.

Sagt och gjort, efter diskussioner med Alzheimer's Association i USA fick jag anslag för att starta ett kvalitetskontrollprogram, *the Alzheimer's Association QC program for CSF biomarkers*. I detta analyserar laboratorier över hela världen samma prover, tre gånger per år. Resultaten från de första omgångarna blev klara och det var ingen vacker syn.

Vad gör man? Jag visste att det inom klinisk kemi fanns något som heter referensmetoder och referensmaterial, men inte mycket mer. Men vi fick draghjälp av Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM) i Belgien, ett EU

Institut där man inte bara har referensmaterial för biomarkörer inom klinisk kemi utan för gud vet vad, inklusive toast och havsvatten. Så jag startade *the International Federation of Clinical Chemistry Working Group for CSF proteins*. Idag har vi fått den första masspektrometrimetoden för A $\beta$ 42 i likvor godkänd som referensmetod och referensmaterialet som består av små likvorprover med en känd exakt koncentration av  $\beta$ -amyloid är färdigtestat och klart att börja användas. Då kommer alla de olika analysmetoder för biomarkörerna som finns i dag att ge samma resultat.

Frågan var också om analysmetoderna, baserade på så kallad ELISA-teknik, var tillräckligt exakta för att användas storskaligt för diagnostik. De flesta biomarkörer i klinisk kemi körs på stora helt automatiserade instrument. Jag fick kontakt med ett av de stora företag som har denna typ av tekniker och vi startade ett projekt med målet att sätta upp Alzheimermarkörerna med deras teknik. Metoden för A $\beta$ 42 i likvor publicerades förra året och metodiken finns sedan över ett år i QC programmet. Resultaten var slående, alla laboratorier fick i princip samma resultat oavsett om proverna analyserats i Sverige, USA eller Singapore. Andra stora företag har hakat på och troligtvis under 2016 kommer vi och andra laboratorier världen över att kunna erbjuda både exakta och snabba resultat för Alzheimermarkörerna. Målet är att ha samma gränser för dessa analyser världen över, precis som man har för till exempel blodglukos vid diabetes eller högt kolesterol.

## De bortglömda synapserna

Synapserna är kontakterna mellan nervcellerna, där impulserna överförs via signalämnen (neurotransmittorer). Vi har runt 100 miljarder nervceller och varje nervcell står i kontakt med kanske 5 000 andra nervceller. Hjärnan är svindlande komplex och hela maskineriet kring signalöverföringen styrs av en uppsättning specialiserade proteiner, synapsproteiner.

Vid Alzheimer ses en markant minskning av antalet synapser i de hjärnregioner som drabbas av sjukdomen och förlusten av synapser samvarierar mycket tydligt med minnesstörningen och andra symptom. Frågan är då om mätning av synapsproteiner i likvor skulle kunna fungera som biomarkörer för synapsfunktion eller synapsskada? Och vilket synapsprotein ska man i så fall välja?

Kuo-Ping Huang i USA fokuserade på ett litet protein, neurogranin, som finns i mottagardelarna (dendriterna) i nervcellernas synapser. Han visade att neurogranin spelar en avgörande roll för nervcellernas minne, den process som kallas *long-term potentiation*. Efter att vi funnit att flera synapsproteiner, även neuro-

granin, utsöndras till likvor beslutade vi oss för att göra antikroppar mot detta protein. Med ledning av masspektrometriresultat kunde vi ha en specifik design för att få fram bra antikroppar och lyckades utveckla en väl fungerande metod för att mäta neurogranin i likvor. Nivån är ökad väldigt tidigt i förloppet vid Alzheimer och predicerar hur snabbt nervcellsskadan och symptomen kommer att förvärras, ett fynd som nu verifierats av flera andra forskargrupper. Det ser ut som vi har en biomarkör för ytterligare en central sjukdomsmekanism vid Alzheimer. Intressant är också att nivån av neurogranin sjunker i riktning mot normalitet vid behandling med den nya typen av anti-amyloid immunterapi, vilket är en första indikation på att denna typ av behandlingar kan ha en gynnsam effekt på synapsfunktionen i hjärnan.

## **Biomarkörer och läkemedel**

Den första musmodellen för Alzheimer, där mössen utvecklar plack, kom i slutet av 1990-talet. Det var ett stort steg framåt, nu fanns en modell att testa läkemedelskandidater som kunde minska plackbildningen. Ganska snart fick man stöd för att både läkemedel som hämmar bildningen av  $\beta$ -amyloid och immunterapi (vaccination eller antikroppar mot  $\beta$ -amyloid) minskar plackmängden.

Men under de kommande åren kom en rad av studier där man på möss testade effekten på plack för många olika läkemedel. Många var ganska oväntade, som att till exempel hostmediciner och vanliga antibiotika mot öroninflammation botade mössen från plack. Jag fick samla mig för att på ett Alzheimermöte i Washington med National Institute of Health (NIH) och Food and Drug Administration (FDA) presentera en lång tabell över runt 50 läkemedel som tog bort plack på möss och kasta ut frågan om vi borde börja ifrågasätta alla dessa resultat. Hur många av studierna som var rätt eller fel vet vi inte än idag, men andra forskare har fortsatt samla information och idag är det över 100 läkemedel på denna lista. Musmodellerna har legat till grund för hela den lovande utveckling som följt med anti-amyloid läkemedel vid Alzheimer. Men samtidigt har det skett bakslag då man gått för fort fram och forskarsamhället har fått acceptera att läkemedel som ger lovande resultat på möss också måste testas på människor för att visa effekten på  $\beta$ -amyloid bildning och plackmängden.

Det är här biomarkörerna kommer in i bilden även när det gäller läkemedel. I flera stora läkemedelsprövningar har diagnosen ställts endast kliniskt, men i den mindre del av patienter man utfört till exempel amyloid PET har det visat sig att en stor andel (uppemot 30 %) inte har amyloidpatologi, alltså inte Alzheimers sjukdom. Givetvis minskar möjligheten att påvisa en positiv effekt av behandlingen

markant om en stor andel av patienterna har fel diagnos. Av denna anledning används i dag i flertalet läkemedelsstudier biomarkörer för enrichment, det vill säga för inklusion av patienter som verkligen har amyloidpatologi och Alzheimers sjukdom.

Principen att påvisa att ett läkemedel verkligen gör det man tror det ska göra kallas att påvisa target engagement. Här har mätning av  $\beta$ -amyloid i likvor spelat en viktig roll, då man i detalj kunnat undersöka hur läkemedel som hämmar dess bildning, så kallade BACE-hämmare, fungerar. För andra typer av preparat, så kallade gamma-sekretas hämmare, lyckades man inte finna någon tydlig effekt på  $\beta$ -amyloid bildningen och av detta och andra skäl har utvecklingen av denna grupp av läkemedel stoppats. I läkemedelsstudier följer man även så kallade downstream effects, effekten av läkemedel på nervcellskadan. Vi har visat att flera varianter av  $\beta$ -amyloid immunterapi har en positiv effekt på biomarkörer som avspeglar tau patologi (fosfo-tau) och synapsdysfunktion (neurogranin). Denna typ av resultat ger stöd för att det är värt både mödan och kostnaderna att driva stora fas III läkemedelsstudier. Idag pågår också ett flertal kliniska prövningar med anti-amyloid läkemedel både internationellt och i Sverige, där *Niels Andreasen* har en central roll. Resultaten hittills i flera studier är mycket lovande och förhoppningsvis har vi inom kort det första läkemedlet som kan bromsa sjukdomsprocessen vid Alzheimers sjukdom.

## KAJ BLENNOW

Kaj Blennow är professor och forskningsledare för Neurokemiska laboratoriet vid Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet.

Professor Blennow tog sin läkarexamen vid Lunds universitet, disputerade 1990 med en avhandling om Alzheimers sjukdom vid Göteborgs universitet och är sedan 1995 överläkare och chef för Neurokemiska Laboratoriet på Sahlgrenska universitetssjukhuset.

Han har fått ett flertal internationella utmärkelser, bland annat Alois Alzheimer Research Award 2001, European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Research Award 2010 och Alzheimer's Association Lifetime Achievement Award 2011. Innehar Torsten Söderbergs akademiprofessur i medicin 2014. Professuren ska främja internationellt ledande forskning inom medicin på heltid i fem år vid en svensk medicinsk fakultet och uppgår till sammanlagt 10 miljoner kronor.



Johan Wingberg

# ALZHEIMER'S DISEASE

## – from early discoveries to novel treatment strategies

Prisseminarium den 7 april 2016, Svenska Läkaresällskapet.

Johan Wingborg



**HENRIK ZETTERBERG** (moderator)

Henrik Zetterberg är professor i neurokemi och överläkare vid Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs universitet. Professor Zetterberg var en av två mottagare av Alzheimerfondens stora forskningspris 2014.

Fotograf: okänd



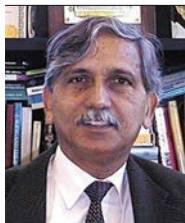
**COLIN MASTERS**

### »The Dawn of the Novel Research Era – Discovery of $\beta$ -amyloid and its Precursor«

Colin L. Masters är Senior Deputy Director vid the Florey Institute of Neuroscience and Mental Health på Royal Melbourne Hospital, Laureate Professor och Executive Director för the Mental Health Research Institute vid University of Melbourne, Australien.

Colin Masters är en av världens mest citerade forskare inom neurovetenskaplig och beteendeforskning, Alzheimers sjukdom och andra neurodegenerativa sjukdomar. Han har haft stor betydelse för Alzheimerforskningen världen över och har bidragit till utvecklingen av nya diagnos- och behandlingsstrategier. Hans insatser har uppmärksammats med flera priser, bl.a. Potamkin Prize (1990), the Max Planck Research Award (1992), the Zülch Prize (1995), the King Faisal Prize (1996), the Alois Alzheimer Award (1998), the Lennox K. Black Prize (2006), the Grand Hamdan Award (2006) and the Victoria Prize (2007), CSIRO Medal for Research Achievement (2011).

Dr. Erzar El-Akkad



**KHALID IQBAL**

### »Tau Pathology – Culprit or Bystander?«

Khalid Iqbal är professor och ordförande för Avdelningen för neurokemi vid New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities i New York, USA.

Khalid Iqbal var den som 1974 först beskrev hur man isolerar och påvisar proteinsammansättningen av neurofibrillära tangles och paired helical filaments (PHF) för Alzheimers sjukdom. År 1986 upptäckte han, tillsammans med dr Inge Grundke-Iqbal, förekomsten av alla sex molekylära isoformer (proteinvarianter) av tau protein i PHF och visade att tau som finns i PHF är hyperfosforilerat. Dessa fynd ledde till laboratoriets studier av molekylära mekanismer av neurofibrillär degeneration. På senare tid har han visat att Alzheimers sjukdom kan klassificeras i fem undergrupper baserade på likvornivåerna av biomarkörerna A $\beta$ 1-42, tau och ubiquitin.



---

### »Experimental Transmission of AD Pathology: Implications for Diagnosis and Therapy«

Johan Q. Trojanowski är professor i geriatrisk medicin och gerontologi vid Avdelningen för patologi och laboratoriemedicin vid Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA.

Professor Trojanowski har i mer än 15 år forskat på Alzheimers sjukdom (AD), Parkinsons sjukdom (PD), motorneuronsjukdomar, demens med Lewy bodies (DLB) och frontalt temporal demens (FTDs) och tillhörande sjukdomar. Han har publicerat mer än 500 publikationer, de flesta rör patobiologin inom neurodegenerativa sjukdomar, särskilt betydelsen av sjukliga proteinaggregat vid dessa sjukdomar. Professor Trojanowski har fått flera priser och utmärkelser för sina insatser, bland annat NIH MERIT Award (1986–1994), den första Pioneer Award från the Alzheimer's Association samt »ISI Highly Cited Researcher 2000« för mest citerade forskare inom neurovetenskap mellan 1981 och 1999.



Fotograf:ekland

JOHN  
TROJANOWSKI

---

### »Dissecting Alzheimer Pathogenesis by Genetics«

John Hardy är professor och chef för Department of Molecular Neuroscience och Reta Lila Weston Laboratories vid Institute of Neurology, University College London, Storbritannien.

Professor Hardy är genetiker och molekylärbiolog med fokus på neurologiska sjukdomar. Han startade sin karriär inom neurofarmakologi med studier på dopamin och aminosyror och började sin forskning om Alzheimers sjukdom vid Svenska hjärnbanken i Umeå i början av 1980-talet. År 1996 blev han professor i neurovetenskap vid Mayokliniken i Florida. Han har fått utmärkelserna the MetLife, the Allied Signal and the Potamkin Prize för sin forskning om att beskriva de första genetiska mutationerna i amyloida genen hos Alzheimers sjukdom. Han valdes in som medlem i Royal Society 2009 samt fick 2015 det prestigefyllda Breakthrough Prize.



Jane Smalley

JOHN HARDY

---

### »Is Alzheimer's Preventable?«

Miia Kivipelto är professor i klinisk geriatrisk epidemiologi vid Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle vid Karolinska Institutet, Stockholm.

Professor Kivipelto disputerade 2002 i Kuopio, Finland, på en avhandling om vaskulära riskfaktorer vid Alzheimers sjukdom och är sedan 2002 verksam vid KI:s Alzheimercentrum och vid Aging Research Center (ARC), sedan 2009 som biträdande sektionschef. Hon är också biträdande chef vid Minnesmottagningen, Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge. Professor Kivipelto har tilldelats flera priser: 2009 Academy of Finland Award for Social Impact och 2011 Junior Chamber International Award som Outstanding Young Person, i Finland och i världen. Hon har haft uppdrag för Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU) och Socialstyrelsen.



Eric Cronberg

MIIA KIVIPELTO



AGNETA  
NORDBERG

### »Visualization of $\beta$ -amyloid and Tau Pathology using PET«

Agneta Nordberg är professor och chef för Sektionen för translationell Alzheimer neurobiologi vid Karolinska Institutet Novum i Huddinge.

Professor Nordberg var en av de första forskarna i världen som avbildade Alzheimersjuka hjärnor med hjälp av PET-teknik för att synliggöra sjukdomsförloppet. Hon har visat att sjukdomstecken i hjärnan uppstår långt innan patienten drabbas av symptom som minnessvårigheter och poängtar hur viktigt det är med tidig upptäckt för att rätt behandling ska kunna sättas in. Hon har även bidragit till upptäckt av nya måltavlor för framtida läkemedel mot Alzheimer. Hon mottog 2013 Wajilit och Eric Forsgrens pris till framstående Alzheimerforskare.



BRUNO DUBOIS

### »From Alzheimer's Dementia to Alzheimer's Disease – Novel Diagnostic Criteria«

Bruno Dubois är professor vid Neurologiska institutet, University Salpêtrière Hospital i Paris och University Pierre & Marie Curie samt chef för Institute for Memory and Alzheimer Disease vid Salpêtrière Hospital i Paris, Frankrike.

Professor Dubois är koordinator för de nationella referenscentren för »Rare Dementias« och tidigt debuterande Alzheimersjukdom. Han har varit involverad i utarbetandet av presidentens »Alzheimer Plan« och är medlem i European Alzheimer Disease Consortium. Han har publicerat mer än 450 peer-reviewed artiklar om bland annat anatomiska och biokemiska studier i centrala cholinergiska systemet hos råttor och människa samt om kognitiv neurofarmakologi och neuropsykologi hos dementa patienter. Han leder en internationell expertgrupp för framtagande av nya kriterier inom området och medverkar i forskningsprogram med fokus på Alzheimers sjukdom och demens vid Parkinson.



NIELS  
ANDREASEN

### »The Glimmer of Hope – Novel Treatment Strategies for Alzheimer's«

Niels Andreasen, MD, PhD och överläkare vid Minnesmottagningen, Geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge.

Niels Andreasen startade 1986 en demensklirik vid Piteå lasarett och är nu överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset. Hans forskning innefattar försök att hitta tillförlitliga biomarkörer för diagnos av demenssjukdomar, särskilt Alzheimers sjukdom. De mesta av hans vetenskapliga arbete har avsett biomarkörer i ryggmärgsvätska, vilket har genererat i mer än 130 vetenskapliga artiklar. Han har genomfört mer än 120 kliniska prövningar som primär utredare och 25 som nationell samordnare med de flesta av de stora läkemedelsföretagen i fas I, II och III-studier. Andreasen är medlem i flera nationella och internationella organisationer och har varit vice ordförande i Svenska Föreningen för geriatrik och gerontologi.



Torsten Söderbergs Stiftelse har i samarbete  
med Svenska Läkaresällskapet tilldelat  
professor Kaj Blennow, Göteborgs universitet,  
det Söderbergiska priset i medicin 2016  
för enastående och nyskapande forskning  
om Alzheimers sjukdom.

---

Det Söderbergiska priset på en miljon kronor utdelas vartannat år inom ekonomi eller  
rättsvetenskap och vartannat år inom medicin. I det förra fallet efter beslut av Kungl.  
Vetenskapsakademien och i det senare fallet i samarbete med Svenska Läkaresällskapet.