

# Sjukdomen på spåren

Stina Syvärens forskning ger hopp om både effektivare alzheimerdiagnostik och bättre möjligheter att se effekter av läkemedelsbehandling av sjukdomen.

TEXT JONAS NILSSON

**E**tt dilemma vid diagnostik av neurodegenerativa sjukdomar som exempelvis Alzheimers sjukdom är att det inte är möjligt att ta direkta prov på levande hjärnvävnad för att undersöka sjukdomens framfart. Därför är så kallad PET-avbildning ett viktigt redskap för både sjukvård och forskning. Det som Stina Syvären gjort och fått mycket uppmärksamhet för – bland annat pris i drottning Silvias namn från Alzheimerfonden – är att för första gången få en antikropp att fungera som det spårämne som detekteras med den särskilda PET-kameran. Fördelen med att använda en antikropp som spårämne är den höga specificiteten, i det här fallet att den endast binder till så kallade protofibriller – lösliga förstadier till amyloida plack som är vad forskarna tror orsakar symtomen vid alzheimer.

I hjärnan är dock upptaget av antikroppar begränsat av den så kallade blod-hjärnbarriären. Lösningen är att utnyttja en receptorstruktur som finns i barriären och vars funktion

egentligen är att reglera hjärnans järnupptag. Den så kallat bispecifika ligand, som Stina Syvären med kollegor har tagit fram, består av antikroppen mot protofibrillerna och en liten extra del som binder till receptorn. Den extra delen släpps in av receptorn, men eftersom den sitter ihop med antikroppen får även antikroppen följa med som en fripassagerare in i hjärnan.

– Det har varit klurigt att inte binda för hårt i receptorn, så att antikroppen kan släppas iväg efter passagen, säger hon.

**DET ÄR FÖR** läkemedelsutveckling som PET-metoden har en reell funktion när det gäller Alzheimers sjukdom. Många kliniska studier av alzheimerläkemedel har förmodligen misslyckats eftersom de utförts med patienter vars sjukdom varit för långt gånge för att kunna påverkas med läkemedel. Men eftersom protofibrillerna finns i hjärnan långt innan man blir sjuk skulle metoden med antikroppar kunna upptäcka sjukdomen innan symtom uppträder, och därmed ge möjlighet att

”Lösningen är att utnyttja en receptorstruktur vars funktion egentligen är att reglera hjärnans järnupptag.”



Foto: Alzheimerfonden

sätta in behandling i ett mycket tidigt stadium.

– Jämfört med traditionella spårämnen tror vi att man med vår metod kan följa hur sjukdomen fortskrider mer i detalj.

Stina Syvärens studier har gjorts på gen-modifierade möss och hon tror att studier på människor ligger minst fem år framåt i tiden. Med obegränsade resurser hade hon och hennes kollegor satt igång direkt, men eftersom humanförsök är dyrt vill de först vara säkra på att de har fått fram bästa möjliga PET-ligand.

#### Får ni några pengar för att bli färdiga?

– Det tror jag. Dels finns EU-anslag att söka, dels finns svenska Vinnova som ger anslag till den här typen av projekt, där man har en slutprodukt i tanken.

**STINA SYVÄREN DRIVS** av sin nyfikenhet och kicken att upptäcka nya saker.

– Ibland när jag gjort studier och sett mina data har jag förstått att det här kommer att bli bra, det här är något stort. Det är en väldigt härlig känsla. Sen är det lite småklickar hela tiden när man samlar in sina data, kör PET-skanning och får fram bilder.

#### Fakta PET-UNDERSÖKNING

Förkortningen PET står för positronemissionstomografi. Vid PET-undersökning tillförs kroppen ett radioaktivt spårämne och med den särskilda PET-kameran kan man sedan studera hur det tas upp och fördelas i kroppen. PET är en mycket känslig metod som lämpar sig väl för forskning på nya läkemedel. Den använda mängden radioaktivitet är liten och inte skadlig för den som blir undersökt.

*Bild: Stina Syvären tar emot sitt forskningspris ur drottningens hand i samband med den internationella konferensen Dementia forum X i Stockholm.*

Stina Syvären beskriver sin familj som ”ganska akademisk sedan lång tid tillbaka” – och med en mamma som är professor i genetisk molekylärmedicin säger hon att hon har forskning i blodet. Ändå har slumpen haft betydelse för var hon har hamnat.

– Jag har alltid varit intresserad av hjärnan och i gymnasiet hade jag turen att få göra specialarbete på PET-centrum här i Uppsala. Sen kom jag in på en biokemisk utbildning och hade återigen turen att få göra examensjobbet just där. Efter min doktorsexamen arbetade jag fyra år som postdoktor i Holland, sedan hamnade jag här. Forskning är väldigt roligt, men jag kanske hade hållit på med någon annan typ av forskning om slumpen velat annorlunda.

#### Siktat du också på att bli professor?

– Det är inget som behöver hända i morgon, men har man kommit lika långt som jag är det kanske det som är målet. Det är vad jag långsiktigt jobbar emot – utan att ha så väldigt bråttom. Egentligen har jag ett roligare arbete nu, när jag är ganska nära den praktiska forskningen både genom egna experiment och experimenten mina doktorander gör. Jag tycker



Foto: Yanaan Li

ju att det är väldigt roligt att vara på labbet och få se den där bilden som kommer upp...

– Men det är lite så systemet är: externa anslag är viktiga, för att få dem måste man visa att man tar sig vidare längs akademins utstakade väg.

**NÄR DET GÄLLER** själva forskningsområdet har Stina Syvären hittat rätt.

– Nu har jag varit i den här forskargruppen i fem år och tycker det är en bra miljö, där jag har kontakt med både grundforskning, sjukvård och läkemedelsföretag. Jag vill kanske inte bara ägna mig åt alzheimer, men jag vill gärna bidra till att utbildningsmetoderna blir bättre och att fler kan få del av dem. När vi väl har behandlingar kommer tidig diagnos att vara det som bestämmer om man kommer att kunna stoppa en sjukdomsprocess eller inte. Och jag tror att det är svårt att med andra tekniker diagnosticera hjärnans sjukdomar.

#### Kanske ryggvätskeprov?

– Ja, men det är lite mer obehagligt att få en nål i ryggen än att ligga i en PET-kamera. Dessutom kan avbildningsteknikerna visa *var* man har problem, det säger ryggvätskeprovet inget om. Vid demenstillstånd kan det vara svårt att veta vilken typ av sjukdom patienten lider av, avbildning kan hjälpa till att särskilja olika diagnoser som kan vara svåra att ställa kliniskt. Men eftersom ryggvätskeprov är billigare kan det användas för screening, där oklara fall går vidare till PET-skanning. Det tror jag kommer att bli mycket viktigare när det väl finns medicin.

#### Har du någon personlig koppling till alzheimer?

– Nja, snarare tvärtom. Morfar var i och för sig nydiagnosticerad när han dog som 90-åring, men min mormor fyller snart 100 och är verkligen en förebild för hur man vill ha det när man åldras. Hon är helt frisk, går på dans två gånger i veckan och bor fortfarande hemma. Jag skulle gärna unna många äldre ett sådant liv som mormor lever. **i**

#### Fakta

#### STINA SYVÄREN

**Aktuell:** Mottagare av drottning Silvias pris till en ung alzheimerforskare. **Ålder:** 39 år.

**Drivkraft som forskare:** Nyfikenhet, vilja att göra gott, spänning. **Svårighet:** Brist på långsiktig finansiering av grundforskning. **Vill närmast forska på:** Om våra nya antikroppsformat fungerar som behandling vid Alzheimers sjukdom. **Reflektion från forskningstillvaron:** Bra resultat beror oftast inte på fantastiska snilleblixtar eller

tur, utan oftast på noggrann, välplanerad och målmedveten forskning. **Tankar om det egna åldrandet:** Hittills har livet bara blivit bättre med åldern.

**Doktorsavhandling** Blood-brain barrier transport – investigation of active efflux using positron emission tomography and modelling studies. Uppsala universitet (2008).

**Senast publicerad artikel** Intact blood-brain barrier transport of small molecular drugs in animal models of amyloid beta and alpha-synuclein pathology. *Neuropharmacology* (2017).

**Bästa publicering i eget tycke** Antibody-based PET imaging of amyloid beta in mouse models of Alzheimer's disease. *Nature Communications*. 2016; 7(10759).

”Vid demenstillstånd kan det vara svårt att veta vilken typ patienten lider av, avbildning kan hjälpa till att särskilja olika diagnoser.”