

Betydelsen av proteinbundna socker i hjärnan vid Alzheimers sjukdom

Sammanfattning

Målet för detta projekt är att öka förståelsen för mekanismerna vid Alzheimers sjukdom vilket i slutändan kan leda till nya behandlingsmetoder.

Alzheimers sjukdom är den vanligaste orsaken till demens. Idag finns behandling som kan mildra symptomen men det finns inget botemedel och sjukdomen är dödlig. Det beräknas att över 20 miljoner människor redan är drabbade av denna sjukdom och antalet sjuka kommer att öka i framtiden eftersom befolkning blir allt äldre. Medicinering i ett tidigt skede av sjukdomen är troligen viktigt för att nå bra behandlingsresultat eftersom sjukdomen förvärras med tiden.

Glykosylering är en modifiering av proteiner där glykaner (sockerkedjor) adderas till proteinet. Glykosylering är en av de vanligaste modifieringarna av proteiner och kan ha stor påverkan på proteinets funktion. Flera studier har visat att glykosyleringsmönstret av proteiner är ändrat vid olika sjukdomar jämfört med friskt tillstånd. Vår hypotes är att glykosyleringsmönstret är påverkat även i Alzheimers sjukdom.

Ryggvätska är i direktkontakt med hjärnan och kan därmed avspegla flera förändrade processer i hjärnan. Preliminära data har visat att ett specifikt socker i ryggvätska saknas i ett tidigt skede av Alzheimers sjukdom medan ett annat socker är överrepresenterat jämfört med ryggvätska från kontrollhjärnor. För att få en djupare förståelse av orsakerna till det förändrade glykosyleringsmönstret i ryggvätska kommer vi att undersöka om en liknande förändring även finns i Alzheimerpåverkad hjärna.

Vi kommer att undersöka glykosyleringsmönstret i kraftigt påverkade- och mindre påverkade regioner av hjärnan från diagnostiserade AD fall och kontrollhjärnor. Glykosyleringsmönstret kommer att bestämmas med en avancerad analysmetod (masspektrometri) på glykaner frisatta från glykoproteiner i proteinextrakt från hjärnhomogenat.

Utöver att undersöka vilka glykaner som är upp- eller nedreglerade i olika regioner av Alzheimerhjärna kommer vi även att studera glykosyleringsmönstret på tunna hjärnsnitt. Vi kan med olika glykanbindande proteiner göra glykanspecifika färgningar av snitten som sedan undersöks i högupplösande mikroskop. Denna teknik kan visa vilka vävnadsregioner och celler där glykosyleringsmönstret är ändrat.

Det slutgiltiga målet för detta projekt är att öka förståelsen för mekanismerna bakom Alzheimers sjukdom vilket kan leda till nya behandlingsmetoder i framtiden.