

Utgör transthyretin ett terapeutiskt mål vid Alzheimers sjukdom?

Alzheimers sjukdom (AD) korrelerar med aggregering av en peptid som benämns amyloid β ($A\beta$). Aggregaten har en fibrillär morfologi och en mycket ordnad struktur. Bildningen av $A\beta$ fibriller följer en så kallad nukleringsberoende polymerisationsprocess vilket innebär att en mindre sammansättning av peptider initialt bildas, denna betecknas kärna eller nuklei och skapar ett templat på vilka monomeriska $A\beta$ peptider kan bygga vidare för att slutligen bilda en fibril. Ett nuklei kan bildas via primär nukleering i lösning men i närvaro av redan bildade $A\beta$ fibriller kan även själva fibrillens yta katalysera bildningen av dessa. Processen betecknas fibrilkatalyserad sekundär nukleering (FKSN). Denna skapar en positiv återkopplingsmekanism som resulterar i en exponentiell bildning av nya fibriller. FKSN blir därför snabbt den dominerande vägen mot en fibrill och är därför intressant att studera. Transthyretin (TTR) är ett homotetrameriskt plasmaprotein som har visat sig blockera $A\beta$ -fibrillbildning till förmån för en alternativ icke-fibrillär sammansättning av amorfa $A\beta$ aggregat. Effekten är kliniskt intressant och transgena musmodeller för Alzheimers sjukdom uppvisar en betydande förbättring om humant TTR parallellt uttrycks. Mekanismen bakom detta fenomen är emellertid inte helt utredd. Med hjälp av "surface plasmon resonans" i kombination med thioflavin-T fluorescensstudier kan vi separera FKSN från den process som sker när monomeriska peptider bygger in i ett färdigt templat, så kallad elongering. Resultaten visar att TTR inte effektivt kan störa elongering eller binda till monomeren men att den starkt stör bildningen av nuklei där den omvandlar dessa till icke-fibrillära aggregat. Resultaten avslöjar hur TTR medierar sin inhiberande effekt där den selektivt går på det idag kanske terapeutiskt mest intressanta målet. Koncentrationen av TTR in vivo kan påverkas genom olika stabiliserande droger och är därigenom ett intressant terapeutiskt mål. Förutom den ovan beskrivna mekanismen avser vi att utröna vilka parametrar som påverkar proteinets förmåga att inhibera nukleering av $A\beta$.