

## ApoE – en ny biomarkör för Alzheimers sjukdom

Alzheimers sjukdom (AD) är den absolut vanligaste orsaken till demens hos både äldre och yngre människor och över 36 miljoner människor runt om i världen lider idag utav sjukdomen. Trots omfattande forskning så är både de bakomliggande orsakerna och det faktiska sjukdomsförloppet, speciellt under tidiga stadier innan kliniska symptom hunnit utvecklas, fortfarande långt ifrån kartlagda. Då de kliniska symptomen som idag används för att ställa diagnos delvis är för ”trubbiga” för att identifiera patienter med lindrig kognitiv svikt (MCI), vilka ännu inte har fullt utvecklad AD, eller individer med mycket tidig AD är behovet av mer exakta metoder stort. Tidig diagnos är av största vikt, både vad det gäller prognos och strategi för eventuell behandling.

Biomarkörer är proteiner vilka kan användas för att ställa diagnos utav en sjukdom, d.v.s. förekomsten av proteinet eller mängden protein måste skilja sig åt mellan friska och sjuka individer. Biomarkörer möjliggör utöver tidigare diagnos även att progressionen av sjukdomen kan följas i detalj. Idag finns det tre biomarkörer för AD som används för att ställa diagnos och dessa mäter man i patientens likvor (ryggvätska), vilket är en färglös vätska som omger hjärnan och bl.a. skyddar den från stötar samt transporterar bort restprodukter. Eftersom likvor är i direktkontakt med hjärnan speglar den pågående biokemiska processer där och är därför mycket väl lämpad för att potentiellt hitta nya biomarkörer, men nackdelen är att den inte är lika lättillgänglig som t.ex. blod.

Den gen som förknippats starkast med AD är apolipoprotein E (*APOE*). I det centrala nervsystemet (CNS) produceras ApoE bl.a. utav nervceller som respons på stress eller skada. ApoE finns i tre olika isoformer ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  och  $\epsilon 4$ ) vilka skiljer sig åt på endast två ställen i aminosyrasekvensen, men trots att skillnaden är så liten har det stora konsekvenser för proteinets struktur, och därigenom dess biologiska funktion. ApoE-4 förknippas med en starkt förhöjd risk att utveckla AD och har även setts accelerera både progression samt tidpunkt för sjukdomsdebut. ApoEs primära funktion i CNS är att transportera kolesterol samt andra lipider och bidrar på detta sätt till reparation av celler. Förutom detta så har ApoE även visats vara involverad i ett flertal andra processer såsom nybildning av synapser och nervceller, m.m. där isoformen  $\epsilon 4$  är minst effektiv. Trots att *APOE*  $\epsilon 4$  är allmänt accepterad som den hittills största identifierade genetiska riskfaktorn vet man dock inte exakt på vilket sätt den bidrar till sjukdomen.

Målet med forskningsprojektet är att identifiera nya biomarkörer för AD i form utav ApoE-peptider i likvor. Detta kommer att göras med hjälp av proteomik, vilket innebär att man studerar proteiner på detaljnivå. Bland annat kan vi identifiera och kvantifiera okända proteiner och peptider som finns i t.ex. likvor genom masspektrometri. Tidigare proteomikstudier har visat att ApoE finns i likvor och många studier har undersökt dess potential som en markör för AD, men hittills har ingen lyckats.

Preliminära data från vårt lab visar att ApoE klyvs ner till små peptider som finns i likvor hos AD-patienter. Vi kommer att undersöka degraderingsmönstret av ApoE i likvor genom målinriktad proteomik där vi renar fram ApoE-peptider från patientprover innan analys. Dessa peptiders egenskaper ska undersökas med avseende på potential att fungera som nya biomarkörer samt förmåga att påverka andra proteiner vilka man vet är en stor drivande kraft i sjukdomsförloppet i hjärnan. För att undersöka detta samt att försöka identifiera specifika fragmenteringsmönster kommer främst metoder baserade på masspektrometri att användas.

Resultaten från detta projekt kan ta biomarkörer för AD till nästa analytiska nivå genom att utveckla nya analysmetoder för kvantifiering av peptider och proteiner för diagnostik av AD. Vidare är förhoppningen att dessa analyser så småningom skall kunna användas i den kliniska diagnostiken inom vardagssjukvården.