

GAP43 som ny biomarkör för synapspatologi vid AD

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 symptom 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 eftersom de flesta preparat som används idag har s.k. sjukdomsmodifierande effekt, och tros ha störst effekt tidigt i sjukdomsförloppet innan neurodegenerationen är allt för långt gånge. En central del utav sjukdomsförloppet i AD är degenerationen av det centrala nervsystemet genom förlust av neuroner och synapser. Denna förlust tros vara en viktig bidragande orsak till uppkomsten och utvecklingen av AD och degenerationen startar antagligen relativt tidigt i sjukdomsförloppet, sannolikt långt innan de första symptomen på kognitiv svikt blir märkbara.

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.

Då förlust utav neuroner och synapser tros ske tidigt i sjukdomsförloppet finns det stor möjlighet att proteiner som reflekterar dessa processer kan fungera som tidiga biomarkörer. GAP43 (neuromodulin) är ett lösligt presynaptiskt protein vilket har ett högt uttryck i axon, i synnerhet under axonal tillväxt och plasticitet, men det fyller även en mycket viktig funktion vid s.k. long-term potentiation (LTP), vilket något förenklat kan förklaras som en förstärkning utav signaleringen mellan två neuron. GAP43 fungerar som en regulator utav tillgängligt kalmodulin, vilken i sin tur agerar som en regulator utav proteiner som behövs för synaptisk plasticitet. Vi har lyckats detektera GAP43 i likvor i ett flertal masspektrometriska försök, vilket tyder på att proteinet utan problem kan både detekteras och kvantifieras.

Vår forskargrupp har tidigare visat att neurogranin, som är ett postsynaptiskt protein vilket även det reglerar synaptisk plasticitet och LTP, processas till över 50 olika peptider i hjärnvävnad varav ett flertal peptider även finns i likvor. Vi har även genom två olika metodiker baserade på egenutvecklade monoklonala antikroppar, ELISA och IP-MS, lyckas visa högre neurogranin-koncentrationer i likvor från AD-patienter jämfört med friska kontrollpersoner (Kvartsberg *et.al.* 2014). Dessa resultat belyser den stora potentialen hos biomarkörer för synapspatologi. Förutom att undersöka GAP43:s egen potential som ytterligare en synaptisk markör vill vi även kombinera den med neurogranin. Det finns flera olika anledningar till att ett av våra mål med projektet är att kunna undersöka och kvantifiera både GAP43 och neurogranin i samma analys, och den viktigaste är att kunna bedöma både pre- och postsynaptisk integritet samtidigt och därigenom få en mer representativ helhetsbild utav neuronens status. Att möjliggöra denna helhetsbild är av största vikt vid AD, men kan även vara mycket informativt i andra sjukdomar som karakteriseras av neuronal degeneration, så som Parkinsons sjukdom, men även vid t.ex. traumatiska hjärnskador.