

Alzheimers sjukdom är vanligaste demenssjukdomen som finns med omkring 15 miljoner drabbade världen över. Faktorer som hög ålder, ärftliga anlag, högt kolesterolvärde, högt blodtryck, låg utbildning, stillasittande, isolerat och passivt liv ökar risken för Alzheimer sjukdom. Minnesproblem är det vanligaste symtomen vid Alzheimers sjukdom. I hjärnan hos en person som har dött i Alzheimers sjukdom hittar man den typiska placken bestående av proteinet amyloid-beta (A-beta) och neurofibrillära nystan som består av en modifierad form av proteinet tau (tau-P). Mekanismerna bakom nervcellernas nedbrytning är fortfarande okända. I de flesta sjukdomsfallen finns det inga kända genetiska faktorer som förklarar uppkomsten av sjukdomen men man har dock hittat gener i en del familjer som är muterade och orsakar Alzheimers sjukdom såsom amyloida prekursor proteinet (APP) vilket har lett kunskaper om de cellulära mekanismerna som leder till t.ex. A-beta produktion.

I detta projekt ska vi studera Omi/HtrA2 proteas aktivitet, som är ett mitokondriellt proteas. Dysfunktionen av mitokondrier i Parkinsons sjukdom, neuromuskulär sjukdom och Huntington sjukdom, har visat sig påverkas av nedsatta Omi/HtrA2 proteas aktivitet. Under de senaste åren har forskningen gjort framsteg för att öka förståelsen av Omi/HtrA2 effekten på nervcellernas död i olika åldersrelaterade neurodegenerativa sjukdomar. Dessvärre existerar inte det tillräckligt med information angående Omi/HtrA2 rollen i Alzheimers sjukdom. Under processen av flera neurodegenerativa sjukdomar, dör neuroner i hjärnan. Det finns flera rapporter som visar att nervcellernas död kan bero på apoptos, ett planerat celldöds flöde. Att hitta läkemedel som blockerar detta flöde kan därför vara ett bra förebyggande medel för tidigt nervcellsöd. Identifiering av biomarkörer för apoptos bör vara viktiga verktyg i utvärderingen av läkemedelseffekter och i diagnostik av många neurodegenerativa sjukdomar.

Tidigare har vi visat en ökande Omi/HtrA2 proteas aktivitet i Alzheimershjärna. Den ökande aktiviteten för Omi/HtrA2 proteaset kan antingen starta celldöds program eller klippa dess specifika substrat. Ett substrat är en molekyl som ett enzym agerar på. Vi vill studera Omi/HtrA2 proteaset som biomarkör för Alzheimers sjukdom genom att använda ryggmärgsvätska vilket kan ge möjligheten att kunna kartlägga skillnader mellan olika neurodegenerativa och Alzheimers sjukdom. Dessutom vill vi veta om det finns något samband med förekomsten av Omi/HtrA2 i ryggmärgsvätska till individer med mild kognitiv svikt (MCI), och individer med Alzheimers sjukdom. Därtill vill vi undersöka proteas aktivitet av Omi/HtrA2 i ryggmärgsvätska.

Tau patologi korrelerar väl med AD och utvecklar. I fortsättningen, vill vi undersöka om Omi/HtrA2 kan klyva tau proteinet in vitro och in vivo.

Dessa kliniska och biologiska studier ger djupare kunskaper kring tidig celldöd eller nervcellernas förlust i Alzheimers sjukdom så att vi kan diagnostisera sjukdomen tidigt och behandla effektivt de tillstånd som orsakar kognitiv störning. Dessa studier kommer att ge nya terapeutiskt ingrepp som syftar till att bromsa eller fördröja utvecklingen av Alzheimers sjukdom. Det resultat som framförts, kan öppna nya möjligheter för Omi/HtrA2 som en terapeutisk kandidat i Alzheimers sjukdoms behandling. Vi anser att det är viktigt att kunna kontrollera/modifiera Omi/HtrA2s proteas aktivitet i nervcellerna i många neurodegenerativa sjukdomar.