

FÖRBÄTTRAD DIAGNOSTIK AV ALZHEIMERS SJUKDOM – ETABLERING AV EN KLINISK MASSPEKTROMETRISK METOD FÖR MÄTNING AV ENDOGENA TAU-PEPTIDER I CEREBROSPINALVÄTSKA

Johan Gobom

Alzheimers sjukdom är vår vanligaste demenssjukdom med omkring 20 miljoner drabbade människor världen över. I Sverige finns cirka 180.000 personer med demens, varav cirka 60.000 har Alzheimers sjukdom.

Ett stort problem med att forska fram nya läkemedel mot Alzheimers sjukdom är svårigheten att ställa säker diagnos i ett tidigt skede då medicinsk behandling skulle kunna stoppa eller bromsa in sjukdomsförloppet innan nervcellsödnen blivit alltför utbredd. I detta sammanhang spelar biomarkörer i cerebrospinalvätska, även kallad ryggsätska, en allt viktigare roll. Det mikrotubuli-stabiliserande tau-proteinet samt dess fosforylerade former (p-tau) utgör tillsammans med peptiden β -amyloid en trio av biomarkörer som numera har inkluderats i diagnostiska forskningskriterier.

Tau existerar i sex sekvensvarianter och uppvisar dessutom ett komplext mönster av modifieringar, t.ex. fosforylering vid multipla positioner i proteinsekvensen. Dessa modifieringar påverkar proteinets förmåga att stabilisera mikrotubuli – nervcellens järnvägsräls längs axonen – samt dess tendens att aggregera till de fibrillära nystan som är ett kännetecken för sjukdomspatologin. Tau mäts i dag med immunoassays som har låg specificitet och inte förmår särskilja mellan proteinets olika former. Nya analysmetoder, baserade på masspektrometri, kan möjliggöra mätningar av enskilda tau-former, vilka kan tänkas mer specifikt reflektera olika aspekter av tau-patologin.

Vi har i ett tidigare projekt, med stöd från Demensfonden, för första gången identifierat naturligt förekommande tau-peptider i cerebrospinalvätska. Det nuvarande projektets mål är att utveckla en känslig och robust masspektrometrisk mätmetod för absolut kvantifiering av peptiderna, avsedd för bruk i klinisk forskning och rutin. Vi tror att endogena tau-peptider kan utgöra nya viktiga biomarkörer för Alzheimers sjukdom och även andra tauopatier, vilket kan leda till säkrare och mer kostnadseffektiv diagnos.