

Demensfonden 2018

Juan Lantero Rodriguez

Aggregering och fosforylering av tau: kopplingen till sjukdomsrelaterade förändringar i hjärnan vid Alzheimers sjukdom och andra tauopatier.

Tau i cerebrospinalvätska (Csv) är idag en etablerad biomarkör för Alzheimers sjukdom. Nivåerna av tau är förhöjda vid sjukdom vilket reflekterar graden och intensiteten av den nervcellsöd som pågår där dom högsta nivåerna av tau ses vid Creutzfeldt-Jakob's sjukdom (1), stroke (2) och traumatisk hjärnskada (3). Vid Alzheimers sjukdom är nivåerna förhöjda 2-3 gånger. Viktigt att notera är att vid andra typer av tauopatier så är tau inte förhöjt i Csv, trots att nervceller dör och att dessa individer drabbas av samma typ av sjukliga förändringar i hjärnan som vid Alzheimers sjukdom.

För kvantifiering av tau i Csv så finns idag en standard metod där de antikroppar som ingår i metoden binder till mittregionen av tau. Flera studier har visat att tau kan klyvas i mindre fragment och att dessa återfinns i Csv (5-7). Vår hypotes är att olika delar proteinet kan representera olika sjukdomar. För att undersöka denna hypotes kommer jag att använda mig av en redan etablerat metod där jag anrikar tau genom att använda antikroppar kopplade till magnetiska kulor. När jag har bundit upp tau från olika typer av prover (Csv eller hjärna) som kommer från patienter med olika tauopatier så kan jag analysera och jämföra vilken del av tau som finns med hjälp av masspektrometri. Förhoppningen är att jag kommer att identifiera fragment som är specifika för de olika sjukdomarna och genom att utveckla kvantitativa metoder för dessa så kan jag sedan utvärdera om fragmenten kan användas för att förbättra diagnosen av dessa sjukdomar. Dessa metoder kommer inte bara leda till en förbättrad diagnostik utan också till ny relevant information om hur tau klyvs och hur det i sin tur leder till att de sjukliga förändringarna i hjärnan uppstår.

Referenser

1. Banerjee C, Braak H, Fischer P, et al: Neuropathological staging of Alzheimer lesions and intellectual status in Alzheimer's and Parkinson's disease patients. *Neuroscience letters* 1993; 162:179-182
2. Guillozet AL, Weintraub S, Mash DC, et al: Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Archives of neurology* 2003; 60:729-736
3. Taniguchi-Watanabe S, Arai T, Kametani F, et al: Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. *Acta neuropathologica* 2016; 131:267-280
4. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, et al: Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 1989; 3:519-526
5. Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, et al: Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *The EMBO journal* 1989; 8:393-399
6. Neve RL, Harris P, Kosik KS, et al: Identification of cDNA clones for the human microtubule-associated protein tau and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associated protein 2. *Brain research* 1986; 387:271-280
7. Wang JZ, Wang ZH, Tian Q: Tau hyperphosphorylation induces apoptotic escape and triggers neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* 2014; 30:359-366