

A β -oligomerer som diagnostiska markörer i Alzheimers diagnostik.

Alzheimers sjukdom (AD), den vanligaste orsaken till demens, medför stort lidande för patienter och anhöriga. Vid AD försämras minnet och andra kognitiva förmågor då nervceller i hjärnan förtvinar och inte förmår kommunicera med varandra. En viktig aktör i sjukdomsförloppet är proteinet "amyloid prekursor protein" vilket klyvs och frisätter peptiden amyloid-beta (A β). A β bildas naturligt i kroppen och för höga nivåer av A β har visats leda till AD. På grund av sin vattenavstötande natur har A β en benägenhet att aggregera (klumpa ihop sig) och bilda både lösliga och olösliga aggregat och dessa tros ligga bakom den nervcellsöd som ses vid AD. Exakt vilken form av aggregerat A β som orsakar nervcellsöden är inte helt klarlagt, men de senaste åren har forskningen främst inriktats på att det är de lösliga A β -formerna, så kallade A β -oligomerer och A β -protofibriller som skadar hjärnan vid sjukdomen.

Idag finns det inget bot mot AD utan endast symptomlindrande medicin och vårdhjälp, men flera nya och lovande terapier för AD utvärderas just nu i kliniska prövningar världen över. För att dessa nya behandlingar skall kunna utvärderas behövs det biomarkörer som kan påvisa behandlingseffekt. Dessutom behövs det tidiga diagnostiska markörer för sjukdomen eftersom de framtida behandlingarna riktar in sig på att behandla sjukdomen i ett tidigt skede för att ha möjlighet att hindra sjukdomsprocessen. I vår forskning försöker vi utvärdera om nivåer av aggregerat A β (oligomerer/protofibriller) i ryggvätska kan uppfylla dessa önskemål som krävs för att fungera som nya lovande markörer för AD. Med en specifik antikropp genererad av oss, mAb158, har vi lyckats utforma en diagnostisk immunologisk metod där endast A β -protofibriller kan ge signal. Dessutom har vi använt andra kommersiella A β -antikroppar för att detektera A β oligomerer. Metoden som används, känd som sandwich ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), utnyttjar antikroppars förmåga att känna igen olika typer av antigen, i vårt fall olika typer av aggregerat A β . För att få en ökad detektionskänslighet har vi även utvärderat andra, mer känsliga, metoder som påminner om ELISA. Med hjälp av våra studier har vi lyckas mäta och studera A β -protofibriller och A β -oligomerer i olika biologiska vävnad, bland annat i ryggmärgsvätska. Resultaten från våra preliminära studier har stärkt uppfattningen att A β -protofibriller och A β -oligomerer är potentiellt goda markörer för AD. Vårt nuvarande mål är att utveckla och optimera våra metoder för att lyckats få fram en hållbar metod med hög detektionskänslighet och reproducerbarhet för att mäta A β -protofibriller och A β -oligomerer i ryggmärgsvätska. Våra förhoppningar med vår forskning är att de metoder som tas fram skall kunna användas diagnostiskt för att tidigt diagnostisera AD samt utvärdera nya behandlingar för AD.