

Synaptiska proteiners betydelse för sjukdomsmekanismerna i Alzheimers sjukdom

Susanne Frykman

Alzheimers sjukdom (AD) är den vanligaste demenssjukdomen och orsakar stort lidande hos patienter och deras anhöriga. Då ålder är den största riskfaktorn för AD ökar antalet fall med en åldrande befolkning. Idag finns dessvärre bara symptom-lindrande mediciner och ett stort antal kliniska prövningar har misslyckats de senaste åren. Detta kan delvis bero på att de ursprungliga försöken gjordes i möss och att olikheter mellan mus och människa gjort att det som fungerat i möss inte fungerar i människa. I detta projekt utgår vi därför istället från de förändringar som verkligen sker i hjärnan hos AD-patienter. Vi har valt att fokusera på de så kallade synapserna, som är nervcellernas kontaktpunkter och som bryts ned och slutar fungera som de ska i AD. Synapserna är uppbyggda av många olika proteiner och genom att ta reda på vilka av dessa proteiner som förändras i AD-hjärna hoppas vi kunna förstå varför synapserna slutar fungera för att i slutändan kunna förhindra detta. För att ta reda på detta på ett förutsättningslöst sätt, har vi nyligen genomfört en så kallad proteomikstudie, där vi jämfört alla proteiner som går att detektera (ca 7500 eller en fjärdedel av proteiner som finns) i synapsrika regioner av hjärnvävnad från avlidna AD-patienter och kontrollpatienter. Vi fann att ca 350 av dessa proteiner skilde sig åt mellan AD och kontroll och vi håller för närvarande på att bekräfta våra fynd i fler patienter. För att kunna koppla dessa molekylära skillnader med funktionella förändringar och för att sedan kunna testa behandlingsstrategier behöver vi dock vända oss till studier i möss. Vi kommer därför även att undersöka om de observerade förändringarna även sker i musmodeller av AD. Slutligen kommer vi att studera om dessa proteinförändringar påverkar två andra proteiner som visats sig vara viktiga i AD, amyloid beta-peptiden och tau, samt om de har betydelse för förändringar i synapsernas funktion. Om så är fallet öppnas det upp möjligheter att angripa dessa proteiner och därmed återställa synapsfunktioner antingen genetiskt eller med kemiska ämnen. De senare skulle i framtiden kunna fungera som läkemedel mot AD.