

Alzheimers sjukdom har nyligen definierats som en sjukdomsprocess som karakteriseras av progressiv utfällning av proteinaggregat (amyloid och tau) och nervcellsskada (skadade nervcellskopplingar och celldöd). Denna process inleds många år innan kognitiva symtom uppstår, och kan således hittas både hos kognitivt normala personer, de med lätta kognitiva besvär samt med de som har demens. Eftersom skadan på hjärnan är utbredd när en person nått demensstadiet av sjukdomen, försöker man nu i kliniska läkemedelsprövningar att förebygga demens genom att bromsa processen i tidigare stadier, när möjligheterna att påverka sjukdomen väntas vara större. En utmaning för dessa kliniska prövningar är att mäta läkemedlets effekt, eftersom det kognitiva och kliniska förloppet vid Alzheimers sjukdom ofta är långsamt. Användningen av biomarkörer som speglar förändringar i hur nervceller kommunicerar med varandra (dessa nervcellskopplingar kallas synapser) vore därför av nytta i detta sammanhang, eftersom evidensen tyder på att dessa förändringar kan upptäckas tidsmässigt mellan inlagringen av proteiner (amyloid och tau) och den efterföljande nervcells förlusten och kognitiv försämringen. Även om det är känt att synapsförlust har det starkaste sambandet med kognitiv försämring, återstår att hitta de tidigaste förändringarna i synapser i sjukdomsprocessen vid Alzheimers sjukdom och hur dessa relaterar till andra viktiga sjukdomsmekanismer. För att överbrygga denna kunskapslucka ämnar vi att mäta synapsproteiner i hjärnan och i ryggvätska, genom att använda avancerade hjärnabbildningstekniker och högkänsliga mätinstrument. Vi förväntar oss att hitta bevis för att synapsförlust speglar uppseglande kognitiv försämring. Därför hoppas vi att detta projekt kan bidra till att förstå hur synapsförlust kan användas för att bestämma ett fönster där sjukdomsmodifierande behandling sannolikt är effektiv för att reversera dessa förändringar. Våra fynd förväntas kunna överföras till klinisk användning och läkemedelsutveckling eftersom den information vi får kan vara vägledande för beslut hur man ska hitta lämpliga försökspersoner men också för att definiera det bästa stadiet för att hejda sjukdomsprogression.