

Masspektrometri-assay för tau-isoformer i hjärna & likvor

Alzheimers sjukdom och andra degenerativa sjukdomers som ”progressive supranuclear palsy” (PSP), ”Pick’s disease” (PiD) och ”corticobasal degeneration” (CBD) tillhör alla en grupp sjukdomar där proteinet tau är påverkat. Gemensamt kallas de taupatier och karaktäriseras bl a av förekomsten av olika sammanklumpade strukturer som består av proteinet tau. I likhet med de flesta andra proteiner sker en nedbrytning av tau vilket resulterar i ett antal peptidfragment av varierande storlek. Vissa av dessa fragment kan användas som biomarkörer.

Neuronalt tau finns i sex huvudsakliga varianter (isoformer). De olika isoformerna uttrycks i olika grad under individens utveckling. Exempelvis har isoformerna 3R och 4R ungefär samma förekomst i den vuxna hjärnan, medan hos foster dominerar 3R helt. Eftersom 3R inte binder lika hårt till de nervstrukturer som ska stabiliseras är de en lämpligare form i den unga hjärnan som håller på att utvecklas och därför är mer plastisk. Olika typer av taupatier har strukturer där den relativa förekomsten av 3R och 4R är olika. I AD förekommer bägge varienterna i nystanen, medan i PiD dominerar 3R och i PSP och CBD dominerar 4R.

För närvarande finns det inga bra assays specifika mot isoformerna och därmed inget bra sätt att kemiskt karaktärisera sjukdomarna. ”Selected reaction monitoring” (SRM) är en masspektrometribaserad teknik som framgångsrikt har använts för att mäta fragment (peptider) från proteiner och även olika isoformer kan mätas specifikt. Vi har tidigare satt upp flera assays av denna typ där man spikar in kända mängder av isotopinmärkta standarder och jämför provsignalen med denna. Tekniken är flexibel och assayen har nu utökats med ett antal fosforylerade peptider.

Målsättningen är att:

- 1) etablera en SRM-assay för att mäta halterna av tau-isoformer i hjärna och likvor.
- 2) undersöka ett pilotmaterial i hjärna: detta material omfattar AD, PSP, PiD, CBD och kontroller. Olika fraktioner baserade på löslighet kommer att studeras.
- 3) använda metoden i fler studier (både likvor och hjärna) i nästa skede.