

Tidsupplösta neurolipidomics för sondering av amyloidplack lipid-biokemi vid Alzheimers sjukdom

Durga Jha

Alzheimers sjukdom (AD) är den vanligaste formen av senil demens och står för upp till 70% av fallen. Utan en effektiv behandling representerar AD en kommande epidemi som innebär extraordinära mänskliga och ekonomiska bördor. Felvikning och aggregering av amyloid- β (A β) peptiden är det mest karakteristiska patologiska kännetecknet för AD och tros vara den initiala utlösaren för AD patogenes. De särskilda molekylära händelserna som leder till A β -plackpatologi är dock fortfarande i stort sett okända. Vår grupp har nyligen visat att det finns en heterogen fördelning av lipider och amyloid peptider i plack i hjärnan från transgena AD-möss och hos människor med AD. Samtidigt har flera andra studier visat att förändringar i neuronal lipidbiokemi är förknippade med proteinvikning och amyloid peptid aggregering till neurotoxiska plack.

Detta betonar behovet av avancerade forskningsverktyg som har den nödvändiga känsligheten och specificiteten för att undersöka molekylära händelser, särskilt av neuronala lipider på subcellulär nivå. Här en relativt ny biokemisk avbildningsteknik, avbildande masspektrometri (MSI), som möjliggör spatial lipidanalys i hjärnvävnad.

I det här projektet kommer vi att använda oss av avancerad ny masspektrometri-avbildning som möjliggör att identifiera och karakterisera den A β -plackpatologi relaterad lipiddynamik i AD-patientvävnad.

Syftet med projektet är att förstå de tidigaste biokemiska händelserna bakom heterogen plackbildning vid början av plackpatologi. Karakteriseringen av protein- och lipidinteraktioner som ligger bakom A β -aggregering och toxicitet kommer att ge unik kunskap om A β -plackpatologi. Dessutom, kommer vi sedan mäta dessa lipider i likvor (CSF) för att förstå hur CSF lipid mönster kan användas för att följa plack patologi i hjärnan.

Tillsammans kommer detta att ge oss ny inblick i de viktigaste mekanismerna för AD, som kan i sin tur också leda till utvecklingen av nya diagnostiska verktyg och prognostiska biomarkörer för A β - och lipidrelaterade neurodegenerativa mekanismer i hjärnan som det inte har varit möjligt att undersöka hos människor tidigare.