

Populärvetenskaplig text

Karaktärisering av TDP-43 och dess relation till neurodegeneration

Bakgrund

TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) är ett nukleärt RNA-bindande protein med flera funktioner, bland annat i transkriptions-reglering och mRNA processning. År 2006 visade två oberoende forskargrupper att TDP-43 är starkt kopplat till patienter som är diagnostiserade med amyotrofisk lateralskleros (ALS) och frontotemporal lobar degeneration (FTLD). Idag det är fastställt att aggregerat TDP-43 protein är ett av de viktigaste patologiska kännetecknen för frontotemporal demens (FTD) och ALS. Nya rön har visat att TDP-43 också är associerat med flera andra neurodegenerativa sjukdomar som till exempel Alzheimers sjukdom (AD) där fler än 25% av AD fallen även har TDP-43 i hjärnan. Det har även visats att nivåerna av TDP-43 i hjärnan är associerat med minnessvikt. Idag finns inga pålitliga test, antingen i ryggvätska eller blodprov, för att påvisa förekomsten av TDP-43 i hjärnan. Vidare så finns det idag inga biomarkörer som kan hjälpa den kliniska diagnostiken för ALS och FTD.

Det finns ett fåtal studier där TDP-43 har mätts i ryggvätska och dess association till sjukdom har undersökts. Bland annat har det visats att nivåerna av TDP-43 i plasma är högre i ALS och FTD patienter jämfört med kontroller. Men vi vet inte idag vilken form av TDP-43 som finns i ryggvätska eller plasma samt om det speglar den patologiska formen som finns i hjärnan vid sjukdom. Således behövs det göras grundläggande forskning av proteinet för att på sikt utveckla metoder för att mäta nivåerna av proteinet i plasma och ryggvätska.

Syftet med detta projekt är att svara på följande frågeställningar:

- Vilka fragment av TDP-43 finns i olika human hjärnvävnadstyper?
- Vilka fragment av TDP-43 finns i ryggvätska och plasma, skiljer de sig åt från de patologiska fragment som identifierats i hjärnvävnad?
- Är TDP-43 modifierat, t.ex. fosforylerat?
- Har någon/några av dessa fragment potential som biomarkör?
- Kan vi optimera metoder, företrädesvis antikroppsbaseade, som är snabbare och kräver mindre mängd prov?
- Har metoderna potential att kunna användas i klinisk rutin eller i läkemedelsstudier för ALS och FTD patienter?