

Vid obduktion av patienter med Parkinsons sjukdom och Lewybody demens påvisas så kallade Lewykroppar inuti nervceller. Dessa skadliga ansamlingar består av proteinet alfa-synuklein, som i nervcellen förlorat sin normala lokalisering och funktion, och bildat olösliga aggregat. Framförallt ansamlas alfa-synuklein aggregaten vid nervcellens kopplingsställe (synapsen). Där orsakar aggregaten stora störningar som leder till en kraftig minskad frisättning av signalämnen såsom dopamin. Detta orsakar de karakteristiska rörelsesvårigheter som är kopplade till sjukdomarna.

Vid normalt åldrande förekommer normala former av alfa-synuklein alltid vid synapsen. Ny forskning visar att proteinet där spelar en viktig roll för bildandet av vesikler, små bubblor innehållande dopamin och andra signalämnen, som bildas i denna del av cellen. Framför allt har alfa-synuklein visat sig reglera synapsens funktion genom att påverka bildningen av det s.k. SNARE-komplexet. Det behövs för att vesiklerna skall kunna frisätta sina signalämnen vid cellmembranet och därmed möjliggöra för nervceller att kommunicera med varandra.

Forskargruppen har tidigare tagit fram antikroppar mot alfa-synuklein aggregat tillverkade i provrör. Vi har visat att antikropparna kunde minska förekomsten av alfa-synuklein aggregat i ryggmärgen hos transgena Parkinson möss. Syftet med forskningsprogrammet är att nu ta fram ännu mer effektiva antikroppar. Därför kommer monoklonala antikroppar riktade mot synaptiska alfa-synuklein aggregat genereras, då dessa aggregat är direkt kopplade till den observerade nervcellsödnen. Ytterligare än fördel är att dessa antikroppar inte reagerar mot normalt och fysiologiskt viktigt alfa-synuklein. Möss injiceras med synaptiska alfa-synuklein aggregat framrenade från patientvävnad. När mössen börjat producera antikroppar mot aggregaten avlivas de och mjälten isoleras. Mjältceller slås sedan ihop med cancerceller och på så sätt bildas antikroppsproducerande celler som kan odlas vidare i laboratoriet. Behandlingseffektiviteten hos de framtagna antikropparna undersöks sedan vidare i cell- och musmodeller för Parkinsons sjukdom.

Trots att allt mer tyder på att synapsen drabbas vid redan tidiga stadier av Parkinsons sjukdom, så saknas terapier som specifikt riktar in sig på att minska förekomsten av alfa-synuklein aggregat. De flesta läkemedel som finns mot neurologiska sjukdomar riktar inte in sig på presynapsen, det vill säga den nervcell som vid koppling skickar iväg signalen, utan på postsynapsen, den mottagande nervcellen vid kopplingen. I forskningsprojekt kommer vi med ett nytt sätt att stoppa alfa-synuklein aggregering vid presynapsen. Det är vår förhoppning att kunskapen som genereras på längre sikt skulle kunna leda till nya typer av behandlingar vid Parkinsons sjukdom och Lewybody demens.