

## **Joakim Bergström**

**Projekt:** *Immunotherapy against synaptic alpha-synuclein aggregates in dementia with Lewy bodies*

### **Projektsammanfattning**

Vid Lewykroppsdemens påvisas så kallade Lewykroppar inuti hjärnan i nervceller. Dessa skadliga ansamlingar består av proteinet alfa-synuklein, som i nervcellen förlorat sin normala lokalisering och funktion, klumpat ihop sig 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. Vid normalt åldrande förekommer alltid 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.

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 genmanipulerade möss med Lewykroppsdemens-liknande symptom. Syftet med forskningsprogrammet är att nu ta fram ännu mer effektiva behandlingsantikroppar. Därför kommer antikroppar specifikt riktade mot framrenade alfa-synuklein synapsaggregat, då dessa aggregat är direkt kopplade till nervcellsöd vid Lewykroppsdemens. Ytterligare en fördel är att dessa antikroppar inte känner igen normalt alfa-synuklein, som har en viktig fysiologisk roll i hjärnan. Möss kommer att injiceras med synaptiska alfa-synuklein aggregat och när mössen börjat producera antikroppar mot aggregaten avlivas de och mjälten isoleras. Mjältceller slås sedan ihop med cancerceller och på så sätt bildas antikropsproducerande celler som kan odlas vidare i laboratoriet. Behandlingseffektiviteten hos de framtagna antikropparna undersöks sedan vidare i cell- och musmodeller för Lewykroppsdemens.

Den behandling som finns idag mot Lewykroppsdemens idag är bara symptomlindrande och stoppar inte själva sjukdomsförloppet där alfa-synuklein aggregat orsakar fortsatt nervcellsöd. I forskningsprojekt kommer vi med hjälp av antikroppar försöka stoppa aggregering av alfa-synuklein i hjärnans nervceller och på så vis hämma sjukdomsförloppet. Det är vår förhoppning att kunskapen som genereras inom forskningsprojektet på lite längre sikt kan leda till en ny typ av behandling vid Lewykroppsdemens.