

Populärvetenskaplig sammanfattning av – En utvärdering av synapsdensitet i Lewykroppssjukdomar med SV2A i cerebrospinalvätska

Parkinsons Sjukdom (PD), Demens vid Parkinsons Sjukdom (PDD), och demens med Lewykroppar (DLB) går under samlingsnamnet Lewykroppssjukdom (LBD), eftersom alla har gemensamt att proteinfällningar av α -synuclein i hjärnans celler. Tillsammans utgör de den vanligaste gruppen av åldersrelaterade sjukdomar efter Alzheimers Sjukdom (AD). Pålitliga diagnostiska ryggvätskemarkörer som reflekterar amyloida plack och nystan av tauprotein, som återfinns i hjärnan hos patienter med AD har nu börjar användas i klinisk rutin. Dock finns ännu inga kliniskt användbara biomarkörer i ryggvätska för den sjukdomsalstrande mekanism som ligger bakom LBD. För att angripa detta problem är det grundläggande att förstå den kognitiva svikt som orsakar de betydande svårigheter i sociala och yrkesrelaterade sammanhang som drabbar dessa personer. PD karaktäriseras framförallt av rigiditet, rörelsefattigdom och skakningar i vila, och många utvecklar senare demens – PDD. Vissa personer utvecklar demens relativt snart efter att diagnostiserats med PD, medan andra inte uppvisar några tecken på kognitiv försämring efter många år med sjukdomen, vilket utgör en stor diagnostisk utmaning. Skillnaden mellan DLB och PDD är i vilken ordning den kognitiva svikten uppträder – patienter med DLB insjuknar initialt med demens och inte sällan även motoriska symtom, medan diagnosen PDD endast kan ställas minst ett år efter debuten av de motoriska symtomen. En försvårande faktor är att det föreligger ett väsentligt överlapp i kliniska fynd och förändringar i hjärnan mellan PD, PDD och DLB. Det har emellertid visat sig att synaptisk dysfunktion – defekter i signalöverföringen mellan nervceller - är det bästa sättet att studera de förändringar i hjärnan som orsakar kognitiv svikt och förutser den kliniska utvecklingen betydligt bättre än andra biomarkörer, och detta är sannolikt fallet även för LBD. Därför vore utveckling av biomarkörer som förmår följa synaptisk dysfunktion i personer med LBD och kognitivt friska äldre ett mycket värdefullt tillskott till den diagnostiska verktygslådan, men även för att utvärdera effekten av läkemedelskandidater i kliniska prövningar som slår mot synaptisk dysfunktion. På senare tid har molekylär bildiagnostik av synaptiskt vesikelprotein 2A (SV2A) seglat upp som ett sätt att framgångsrikt mäta synapsförlust i AD, PD och tauopatier. Stora begränsningar för molekylär bildiagnostik finns dock i form av låg tillgänglighet och höga kostnader. Därför vill vi använda såväl nya som etablerade biomarkörer i ryggvätska som speglar presynaptisk (nervändan som överför signalen) (GAP-43, synaptotagmin-1, SNAP25, SV2A) och postsynaptisk (nervändan som tar emot signalen) (neurogranin) skada för att utvärdera deras överensstämmelse med mätningar av synapsdensitet ($[^{11}\text{C}]\text{UCB-J}$) som mäter SV2A med en avancerad bildiagnostisk metod. Med detta projekt avser vi dels undersöka om koncentrationen av dessa biomarkörer skiljer sig mellan patienter med LBD i ryggvätska, hur de utvecklas över tid i dessa patienter samt jämföra ($[^{11}\text{C}]\text{UCB-J}$) med ryggvätskemarkörerna med varandra i en mindre grupp av patienter.