

Demensfonden, populärvetenskaplig sammanfattning

Synaptiska proteiners betydelse för sjukdomsmekanismerna i Alzheimers sjukdom

Susanne Frykman

En av de tidigaste och viktigaste förändringarna i hjärnan hos Alzheimerpatienter är att kontaktpunkterna mellan nervcellerna, synapserna, slutar fungera och till slut bryts ned. Synapsnedbrytningen är nära kopplad till minnesförsämringen och om man skulle kunna förhindra nedbrytningen eller återställa de kvarvarande synapsernas funktion, skulle man också kunna förhindra minnesförsämringen. Man vet dock väldigt lite om hur nedbrytningen går till och i vår forskning försöker vi ta reda på de molekylära mekanismerna bakom synapsnedbrytningen. För att försäkra oss om att mekanismerna verkligen är relevanta för sjukdomen utgår vi från hjärnvävnad från avlidna Alzheimerpatienter istället för djur- och cell-modeller. Åtskilliga kliniska prövningar har misslyckats trots att behandlingen fungerat i djurmodeller, delvis beroende på att djurmodellerna inte återspeglar sjukdomen på ett korrekt sätt.

Det verkar även som om vissa synapser är mer känsliga än andra och ett av de mest känsliga områdena är det yttre molekylära lagret (OML) av gyrus dentatus, där de flesta av signalerna till den viktiga hjärnregionen hippokampus kommer in. För att studera nedbrytningen av dessa synapser på ett oförutsägbart sätt, har vi tidigare genomfört en så kallad proteomik-studie, där vi undersökte alla proteiner i OML i hjärnvävnad från Alzheimerpatienter och friska kontroller. Vi fann minskade nivåer av ett flertal synaptiska proteiner. Vi vill nu studera dessa proteiner vidare och validera våra fynd i en större grupp patienter. Vi kommer också att undersöka om minskningen är specifik för OML eller om den sker även i andra delar av hippokampus.

För att utveckla läkemedel krävs dock även mer funktionella studier, som kräver djurmodeller, och vi kommer därför även att studera vilka av de ovanstående förändringarna som återfinns i en musmodell av Alzheimers sjukdom. Vi kommer att repetera ovanstående proteomikstudie i musmodellen och leta efter proteiner med minskade nivåer i både Alzheimerpatienter och musmodellen. Med ledtråd från litteraturstudier om dessa proteiner kommer vi sedan att studera om dessa minskade nivåer även kan förklara olika funktionella förändringar hos synapserna i musmodellen. Det slutgiltiga målet är att hitta behandlingsmetoder som kan återställa dessa funktioner. Då vi kommer att veta att åtminstone de bakomliggande strukturella förändringarna återfinns även hos Alzheimerpatienter, är det stor sannolikhet att denna behandling även kommer att fungera i Alzheimerpatienter