

Att förstå variationen hos proteinaggregat i Alzheimers och andra demenssjukdomar för att kunna ställa en tidigare diagnos

Therése Klingstedt

Institutionen för Fysik, Kemi och Biologi (IFM), Linköpings universitet

I Alzheimers och Parkinsons sjukdom sker en ansamling av proteinklumpar, så kallade aggregat, i hjärnan. De inblandade proteinerna, amyloid- β ($A\beta$) och tau i Alzheimers och alfa-synuklein (α -syn) i Parkinsons, kan även ansamlas i andra hjärnsjukdomar, men är då associerade med andra symptom. En teori är att $A\beta$, tau och α -syn kan bilda aggregat med olika egenskaper, såsom till exempel att aggregatens struktur skiljer sig åt, och att detta skulle kunna förklara varför den sjukdomsbild som patienterna uppvisar varierar trots att samma protein är involverat.

I vår forskargrupp arbetar vi med att utveckla lysande spårarmolekyler, så kallade ligander, som binder till proteinaggregat och möjliggör att de kan studeras. Liganderna är känsliga för skillnader i struktur, vilket kan ses som en förändring i den färg de lyser med. Denna egenskap gör dessa molekyler utmärkta för att studera strukturskillnader hos proteinaggregat.

I detta projekt kommer vi att använda våra ligander för att undersöka variationen i struktur hos aggregat bestående av $A\beta$, tau eller α -syn. Vi kommer att färga in tunna snitt av hjärnvävnad från avlidna patienter som diagnostiserats med Alzheimers, Parkinsons, eller andra sjukdomar där aggregat av dessa proteiner kan ses, med liganderna. Med hjälp av ett speciellt mikroskop kan vi sedan studera aggregaten för att undersöka om liganderna uppvisar olika färger när de binder in, vilket skulle tyda på att de skiljer sig åt strukturellt. Vi kan även undersöka om liganderna binder olika bra till aggregaten, vilket ytterligare skulle vara en indikation på en skillnad i struktur.

För att i framtiden kunna bota Alzheimers, Parkinsons, eller andra sjukdomar i hjärnan associerade med proteinaggregat, måste känsliga diagnostiska metoder utvecklas. Att använda ligander för att detektera aggregat hos levande människor skulle vara ett effektivt sätt att upptäcka dessa sjukdomar i ett tidigt stadium, men för att detta ska bli möjligt krävs det att ligander med mycket hög affinitet för $A\beta$, tau eller α -syn utvecklas. Vi hoppas att med denna studie öka vår kunskap om hur proteinaggregat varierar inom och mellan patienter för att kunna underlätta utvecklingen av effektivare detektionsmetoder och därmed möjliggöra en tidigare diagnos.