

# Populärvetenskaplig sammanfattning

Neurodegenerativa demenssjukdomar är ett stort folkhälsoproblem, och antalet drabbade kommer att öka med en ökad medellivslängd. Idag finns enbart symtomatisk behandling, men inga läkemedel som hindrar den sjukdomsprocess som leder till att hjärnans nervceller dör. Proteinet alfa-synuklein ( $\alpha$ -syn) tros vara central i sjukdomsförloppet för ett antal neurodegenerativa sjukdomar, som Parkinsons sjukdom, Lewykroppsdemens och Multipel systematrofi, som tillsammans går under samlingsnamnet  $\alpha$ -synukleinopatier. Stora resurser läggs på utveckling av läkemedel mot sjukdomarna, men avsaknaden av verktyg för att på molekylär nivå kunna följa sjukdomsförloppet gör eventuella behandlingseffekter svåra att utvärdera.

Den medicinska avbildningstekniken positronemissionstomografi (PET) har under senaste åren blivit en allt vanligare metod för att studera hjärnans sjukdomar. Vid PET använder man sig av en radioaktivt märkt substans som binder till den målmolekyl i hjärnan man vill studera. Baserat på hur mycket radioaktivitet som detekteras i hjärnan kan man sedan avgöra hur mycket av målmolekylen som finns i hjärnan. PET som diagnosmetod för Alzheimers sjukdom har under senaste år blivit ett viktigt verktyg för att kvantifiera det protein, amyloid-beta, som orsakar Alzheimers sjukdom. Genom att använda sig av antikroppar som spårsubstans i PET så kan man på ett väldigt specifikt sätt binda till målmolekylen. Antikroppar mot det sjukdomsalstrande proteinet kan även användas som behandling, så kallad immunterapi, där kroppens egna immunförsvar aktiveras och angriper proteinet.

I den nu aktuella ansökan vill vi utveckla antikroppar mot  $\alpha$ -syn både för immunterapi men även som PET-ligander för diagnostisering av  $\alpha$ -synukleinopatier.

Nackdelen är att antikroppar är så stora att de inte kan ta sig över blodhjärn-barriären. Detta kan kringgås genom att använda transportproteiner som sitter i blod-hjärnbarriären, vilket gör att antikroppen kan föras in i hjärnan i mycket högre grad. Antikroppen designas så att en del känns igen av transportproteinet som därmed transporterar det över blod-hjärnbarriären, medan en annan del känner igen målmolekylen i hjärnan. Vi har tidigare visat att antikroppar med detta så kallade bispecifika format kan transporteras in i hjärnan genom att binda till en specifik receptor (TfR) vars normala uppgift är att förse hjärnan med järn. Denna modifiering ökar upptaget av antikroppen 10-100 gånger och antikroppen kan då användas som en mycket specifik PET-radioligand.

Syftet med detta projekt är således att ta fram modifierade antikroppar mot  $\alpha$ -syn som kan användas som PET-ligander och även som behandling för sjukdomen. Genom att i ett tidigt skede och på ett tillförlitligt sätt diagnostisera sjukdomen finns det större möjligheter att utvärdera eventuella effekter av en behandling som stoppar den förödande sjukdomsprocessen.