

## **Omfattande In vivo kartläggning av den kemiska dynamiken bakom amyloid pathogenicit i Alzheimer's sjukdom**

Då befolkningen speciellt i industriländerna blir äldre ökar också förekomsten av åldersrelaterade sjukdomar, inklusive neurodegenerativa sjukdomar såsom Alzheimers sjukdom (AD). Dessa innebär en stor belastning för samhället för att det fortfarande inte finns någon botande behandling då de bakomliggande molekylära mekanismerna är till största delen är okända. Det mest karakteristiska patologiska kännetecknet i hjärnan av patienter med Alzheimers sjukdom (AD) är distinkta proteininlagringar (plack) av beta-amyloid-proteinet ( $A\beta$ ). Även om man har förstått att potentiella neurotoxiska effekter av aggregerande  $A\beta$  peptider är sannolikt ett huvudmoment i utveckling av Alzheimer patologin så är de mekanismerna som ligger bakom  $A\beta$  plack patologin fortfarande inte förstått. Det är därför av kritisk betydelse att veta VAR, NÄR och HUR  $A\beta$  aggregerar på enskild cellnivå.

Huvudsyfte med detta projekt är att använda en ny metod, iSILK, för dynamisk, molekylär avbildning, som är baserad på isotop-inmärkning av proteiner och lipider som bildas i kroppen samt nya metoder för högupplöst kemisk avbildning, som avbildande masspektrometri, för att undersöka kemiska förändringar i hjärnvävnad från AD mus modeller och patienter.

Syftet är att hitta en molekylärt sammanhang mellan morfologin av dessa plack och vilka  $A\beta$  peptider det är som aggregeras under tid som leda till dessa strukturer. Det kommer också hjälpa oss att identifiera lipidämnen som bidrar till plackbildning.

Det andra syftet av projektet är att studera protein och lipid inlagringsdynamiken i CSF, blod och hjärnvävnad patienter med AD patologi. Det möjliggör att förstå hur AD patologi utvecklas och kommer också visa hur detta kan detekteras i CSF och blod. Det kan i sin tur leda till bättre markörer för att detektera och behandla AD tidigare.

De resultat från våra studier kommer att ha signifikant betydelse för utvecklingen av nya behandlings strategier för AD och vår förhoppning är att dessa resultat skall komma patienter som lider av de svåra sjukdomarna till godo.