

Synapsstörning inom neurodegenerativa sjukdomar-fokus på biomarkörer i likvor

Synapsen är kontaktpunkter där nervceller kommunicerar med andra celler med hjälp av signalsubstanser som t.ex. dopamin och glutamat. En enda nervcell kan ha tusentals synapsen med andra nervceller eller andra typer av celler som muskelceller eller körtelceller. Störningar i synapsfunktionen förekommer som följd av flera olika sjukdomar som framför allt drabbar äldre, som till exempel neurodegenerativa sjukdomar som Parkinsons sjukdom och Alzheimers sjukdom. I Alzheimers sjukdom har svårighetsgraden av synapsstörning visat sig stämma väl med svårighetsgraden hos de kognitiva symptomen. Med kognitiva funktioner menas bl.a. rumsuppfattning, förmåga att minnas, eller att utföra flera uppgifter samtidigt. Synapsstörning har även påvisats vid vissa neuropsykiatriska sjukdomar som schizofreni och depression. I synapsen finns ett stort antal proteiner och andra molekyler som är essentiella för att meddelanden ska överföras mellan cellerna på rätt sätt. I detta projekt studerar vi synapsproteiner i hjärnvävnad och cerebrospinalvätska (likvor), och undersöker hur väl halterna av dessa proteiner speglar synapsstörning i olika sjukdomar.

Starten för projektet var när vi lyckades påvisa närvaron av specifika lösliga former av SNAP-25, som är ett viktigt presynaptiskt protein, i likvor. Sedan dess har vi utvecklat snabbare och känsligare metoder där vi kan mäta halter av flera olika synapsproteiner i samma patientprov. Vi har därigenom kunnat öka antalet analyserade patientprov och undersökt fler patientgrupper och provmaterial. Detta har gett oss möjligheten att genomföra flera större studier tillsammans med andra forskargrupper där vi också mätt likvorhalter av andra viktiga biomarkörer och undersökt patienterna med olika hjärnabbildningstekniker. Dessa studier har visat förhöjda halter av SNAP-25 och andra synapsproteiner i likvor både från patienter med Alzheimers sjukdom och hos personer med mild kognitiv svikt som senare utvecklade Alzheimers sjukdom. De senaste resultaten tyder på att flera synapsproteiner är mätbart påverkade mycket tidigt i sjukdomsprocessen innan personen har sökt läkare för sina symptom. Vi har också sett en stark koppling mellan SNAP-25 nivåer i likvor och specifika patologiska förändringar i hjärnans minnescentrum.

Vi har under det senaste året utvecklat ny metodik dels för att undersöka fler nya lågförekommande synapsproteiner i hjärnmaterial och för att kunna kvantifiera en panel av mer högförekommande synapsproteiner i ett och samma likvorprov och genomföra större och mer diversifierade kliniska studier. Några av de senaste resultaten kommer från en studie av synapsproteiner i hjärnmaterial där vi jämför 5 olika synapsproteiner i 3 olika hjärnregioner hos patienter som hade AD diagnos med äldre personer som verkade vara helt friska, men som visade sig ha samma typ av plack som är typiska för AD. Syftet med studien är att försöka förstå vad som skiljer de som förblivit friska och de som fått kognitiva svårigheter. Våra resultat visar tydligt ökade nivåer av synapsproteiner hos de kognitivt friska äldre jämfört med AD patienter och detta skulle kunna tyda på att olika processer skyddar eller försöker kompensera för de negativa effekterna av placken. Det proteinet som gav störst utslag i hjärnstudien var "cold-shock" proteinet RBM3 som bland annat tros vara involverad i synaptisk plastisitet.

Vi har även utvecklat en så kallad synaps-panel där vi mäter halten av många olika synapsproteiner i samma likvorprov. Syftet är att undersöka om specifika delar eller hela synapsen är skadad och var de nedbrytande processerna börjar. Vi vill också förstå om detta skiljer sig mellan olika neurodegenerativa och neuropsykiatriska sjukdomar. Vi har hittills genomfört flera stora studier tillsammans med andra forskargrupper där vi ser tydliga indikationer på att olika synapsproteiner beter sig olika i AD och andra demenssjukdomar. Detta skulle kunna betyda att olika synapsproteiner i likvor kan återspegla olika aspekter av synapsfunktion och att detta skulle kunna användas vid studier av sjukdomsförlopp och behandling vid neurodegenerativa och neuropsykiatriska sjukdomar.