

Joakim Bergström

Projekt: *Phosphorylated alpha-synuclein: biomarker and therapeutic target in DLB*

Projektsammanfattning

Vid Lewykroppsdemens påvisas så kallade Lewykroppar inuti hjärnan nervceller. Dessa skadliga proteinansamlingar består av alfa-synuklein, som i nervcellen förlorat sin normala lokalisering och funktion, klumpat ihop sig och bildat olösliga aggregat. Forskning har visat att ihopklumpat alfa-synuklein innehåller en kemisk modifiering (fosforylering), medan normalt alfa-synuklein inte innehåller denna typ av modifiering. Vi har nyligen utvecklat en mer känslig detektionsmetod för att detektera ihopklumpat alfa-synuklein på vävnadssnitt och nyligen kunnat påvisa förekomsten av modifierade alfa-synuklein aggregat som är mindre (så kallade oligomerer) i hjärnan hos Lewykroppsdemens patienter.

Forskargruppen har tidigare tagit fram antikroppar mot alfa-synuklein aggregat tillverkade i provrör. Vi har visat att antikropparna kunde minska förekomsten av alfa-synuklein aggregat i ryggmärgen hos genmanipulerade möss med Lewykroppsdemens-liknande symptom. Syftet med forskningsprogrammet är att nu ta fram ännu mer effektiva behandlingsantikroppar. Med vårt nya fynd att fosforylerade alfa-synuklein oligomerer är vanligt förekommande i hjärnan vid Lewykroppsdemens, tror vi att antikroppar riktade mot dessa vore ett mer effektivt behandlingsmål. Därför framställs fosforylerade alfa-synuklein oligomerer i provrör och sedan injiceras möss med de tillverkade aggregaten, och efter ett par månader isoleras mjälten. Mjältceller slås sedan ihop med cancerceller och på så sätt bildas antikroppsproducerande celler som kan odlas vidare i laboratoriet. Behandlingseffektiviteten hos de framtagna antikropparna undersöks sedan vidare i cell- och musmodeller för Lewykroppsdemens.

Vidare ingår forskargruppen i en forskningsstudie där det undersöks om alfa-synuklein inlagringar kan hittas i nervceller i hudbiopsier från patienter. Vårt fokus ligger nu på att undersöka förekomsten av fosforylerade alfa-synuklein oligomerer i hudbiopsier med vår nya framtagna mätmetod.

Den behandling som finns mot Lewykroppsdemens idag är bara symptomlindrande och stoppar inte själva sjukdomsförloppet; där alfa-synuklein aggregat spelar en central roll genom att orsaka skada på nervceller och sprida sjukdomen vidare i hjärnan. Det är vår förhoppning att kunskapen som genereras inom forskningsprojektet på lite längre sikt kan bidra till att utveckla en ny typ av behandling vid Lewykroppsdemens.