

Populärvetenskaplig sammanfattning

Neurodegenerativa sjukdomar som Alzheimers sjukdom (AD) är idag stora folkhälsoproblem, och förekomsten ökar med en åldrande befolkning. De karakteriseras av en långsam progression, i vilken sjukliga proteiner hopar sig till olösliga aggregat som så småningom leder till bland annat nervcellsdöd. I AD är det proteinet amyloid-beta som ansamlas mellan nervceller och nervellsutskott och bildar så kallade plack. Utöver att det finns ett visst överlapp av de sjukliga proteinerna i neurodegenerativa sjukdomar, så delar de flesta även ett annat fenomen, och det är förekomsten av neuroinflammation i hjärnan. Neuroinflammation innebär i korthet att immuncellerna i hjärnan av olika anledningar är aktiva. Vilken påverkan neuroinflammation har på uppkomsten och spridningen av sjukdomarna i hjärnan vet man inte exakt, men man tror att den inflammatoriska responsen till en början är en skyddsmekanism mot sjukdomar som exempelvis AD, men som med tiden blir skadlig och som bland annat leder till vävnadsskada.

Idag finns framförallt symtomlindrande läkemedel för behandling av neurodegenerativa sjukdomar, och inget botemedel som effektivt bromsar eller botar. En lovande strategi är behandling med antikroppar, så kallad immunterapi. Vid immunterapi försöker man manipulera kroppens immunförsvar i syfte att behandla sjukdomen. I detta fall används antikroppar som riktas mot de skadliga proteinerna, för att stimulera immunförsvaret att förstöra proteinerna.

Nackdelen är att antikroppar är så stora att de inte kan ta sig över blodhjärn-barriären, och endast en liten andel kan utöva sin effekt i hjärnan. Detta kan kringgåas 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 för mer effektiv immunterapi, då mer kommer in i hjärnan.

Syftet med det här projektet är att undersöka olika markörer för neuroinflammation, och studera hur de ser ut i våra sjukdomsmodeller jämfört med friska kontroller. Vidare vill vi undersöka hur markörerna förändras i samband med behandling av AD med hjälp av antikroppar mot amyloid-beta. Detta vill vi göra genom att mäta nivåerna i hjärnan både biokemiskt och histologiskt, men även med hjälp av hjärnabbildning med positron-emissionstomografi (PET) med spårsubstanser som är specifika för neuroinflammation.