

## Kartläggning och förståelse av Tau-patologi i Frontotemporal demenssubtyper och Alzheimers sjukdom mänskliga hjärnor med nya PET-spårämnen

Tauopatier kännetecknas av felfungerade och ackumulerandetau-protein. Tau är associerat med mikrotubuli och är ett protein som huvudsakligen uttrycks i nervceller i centrala nervsystemet. Det spelar en viktig roll i nervtillväxt och axonal transport genom att stabilisera mikrotubuli via dess normala fosforylering. Alternativ splicing av genen som uttrycker tau, vilken är lokaliserad på kromosom 17, leder till sex isoformer som innehåller antingen tre (3R) eller fyra (4R) upprepningar av taumikrotubuli-bindningsdomäner, beroende på inkludering eller exkludering av exon 10. I en frisk hjärna uttryckts 3R och 4R-isoformerna lika mycket men i flera tauopatier förändras förhållandet mellan 3R/4R av den onormala ackumuleringen av tau. Alzheimers sjukdom (AD) kännetecknas av förekomsten av både 3R- och 4R-isoformer av tau. Frontotemporal demens (FTD) är ett paraplybegrepp som kan omgruppera olika typer av tauopatier. Vissa FTD-undertyper visar endast 3R-formen, såsom Picks sjukdom, eller 4R-formen, såsom kortikobasal degeneration (CBD) och den progressiva supranukleära paresen (PSP). Dessutom har dessa sjukdomar andra gemensamma molekylära faktorer och visar överlappande fenotyper vilket gör deras diagnos mycket utmanande. Därav, för att möjliggöra korrekt diagnos så tidigt som möjligt och för att förhindra spridning av sjukdomens kännetecken behöver vi nya och effektiva diagnostiska verktyg.

Positronemissionstomografi (PET) är en molekylär och funktionell bildteknik som möjliggör kvantifieringar *in vivo* av hjärnpatofysiologiska förändringar i neurodegenerativa sjukdomar. PET-avbildning har blivit ett oumbärligt verktyg för att förstå tauopatologi vid olika neurodegenerativa sjukdomar. Faktum är att tau-PET-spårämnen kan ge viktig information till läkare för att sätta en differentialdiagnos mellan de olika tauopatierna. Första klassen (första generationen) av tau-PET-spårämnen, vilka inkluderar THK5117, THK5351, PBB3 och T-807, studerade i AD, har redan visat tillfredsställande primära resultat och förbättrat vår förståelse för tau-progression i AD-hjärnor. Tyvärr är dessa spårämnen inte tillräckliga för att skilja mellan de olika formerna av tau som finns i de ovannämnda kliniska undertyperna. Under de senaste 5 åren har en ny klass av tau-PET-spårämnen (andra generationen) designats, såsom MK6240, PI2620, RO948 och JNJ, för att ha mindre off-target-bindning men också för att förbättra deras selektivitet och specificitet för tau-deposition. Även om preliminära resultat har visat god bindning till tau-depositioner såväl som svagare off-target-bindning i AD-fall för de nya tau-spårämnena, behövs fler undersökningar både *in vivo* och *in vitro* för att bättre förstå deras bindningsegenskaper i AD och andra tauopatier.

Syftet med denna studie är att undersöka och kartlägga bindningsmönstret för nya tau-PET-spårämnen i olika tauopatier, inklusive FTD-undertyper och AD-fall med post-mortem mänskliga hjärnvävnader, för att bättre förstå tauproteinets roll i sjukdomspatogenesen och för att hjälpa till med utvecklingen av nya PET-spårämnen för tidiga diagnostiska ingripanden. Vi vill förstå förhållandet mellan tau och andra kännetecken för AD, så som amyloider och inflammation.