

$\alpha 7$ nAChR-uttryckande astrocyters betydelse för inflammation och regeneration i Alzheimers sjukdom

Alzheimers sjukdom (AD) är den tredje största folksjukdomen i Sverige och antalet patienter är beräknat att flerdubblas till år 2050. Detta kommer att medföra stora sociala och ekonomiska påfrestningar på samhället, då det i dagsläget inte finns något botemedel.

Patologiska kännetecken i AD-hjärna inkluderar ackumulering av peptiden β -amyloid ($A\beta$), aktivering av astrocyter och microglia samt progressiv förlust av kolinerga nervceller. Det sker dock en nybildning av nervceller (neurogenes) i hippocampus i hjärnan, vilket bidrar till förbättrad inlärning och minne och utgör således en potentiell behandlingsstrategi vid AD. Dock är vår kunskap i dagsläget begränsad och fler studier krävs för att förstå hur olika aspekter av den patologiska miljön vid AD påverkar stamcellers förmåga till regeneration.

Astrocyter är en celltyp i hjärnan som är viktiga för att upprätthålla jämvikt, begränsa skada och assistera i återuppbyggnad av hjärnvävnad efter en skada. Nikotinerga acetylkolinreceptorer (nAChR) finns på både nervceller och astrocyter och är involverade i att reglerar plasticitet i hippocampus, vilket är viktigt för minnesbildning. Jag har i en tidigare studie observerat att en undergrupp av astrocyter, nämligen $\alpha 7$ nAChR-uttryckande astrocyter, var viktiga för ökad neurogenes i hippocampus. De exakta molekylära mekanismerna för hur detta sker är ännu okänt och jag är därför intresserad av att studera dessa processer närmare, både *in vitro* och *in vivo*.

Syftet med denna studie är att ta reda på hur $\alpha 7$ nAChR-uttryckande astrocyter reglerar bildning av nervceller från stamceller och om stimulering av dessa astrocyter kan öka neurogenes och plasticitet i hippocampus samt förbättra kognition i Alzheimer-möss. Ökad förståelse av dessa processer kan leda till nya behandlingsstrategier för att stimulera regeneration i hjärnan.

I mina fortsatta studier ämnar jag därför extrahera $\alpha 7$ nAChR-uttryckande astrocyter från en musmodell av AD och karakterisera dessa cellers egenskaper *in vitro*. Vidare vill jag studera genom vilka signaleringsmekanismer dessa astrocyter påverkar stamceller att differentiera till nervceller. Jag kommer sedan att stimulera dessa processer i AD-möss och studera huruvida detta påverkar neurogenes och förbättrar kognitiva processer med olika typer av beteendetester. Minnesproblematik som finns vid patologiskt åldrande har kopplats till minskad neurogenes i hippocampus. Studier rörande neurogenes kan därför skapa förståelse för hur regenerativa mekanismer kan stimuleras. Kunskap från denna studie kan bidra med att förstå genom vilka processer som $\alpha 7$ nAChR-uttryckande astrocyter verkar och hur detta är kopplat till regeneration i hippocampus. Vidare kan denna studie identifiera nya molekylära mekanismer av vikt för utveckling av nya läkemedel som kan bromsa sjukdomsförloppet eller återställa kognitiva funktioner hos patienter med Alzheimers sjukdom.

Linn Malmsten