

Preklinisk studie av ApoE och Thioredoxin-1 i Alzheimers sjukdom

Alzheimers sjukdom (AS) är den vanligaste formen av demens och drabbar varje år cirka 25 000 personer i Sverige. Dessvärre är orsaken till sjukdomen i stora delar okänd och ännu finns inget botemedel. Olika riskfaktorer för sjukdomen har identifierats och av dessa är varianten $\epsilon 4$ av genen Apolipoprotein E (ApoE4) den allra främsta. Det finns flera teorier om hur ApoE4 medför en ökad risk och en av dessa är att ämnet kan vara direkt toxiskt för nervceller via programmerad celledöd, så kallad apoptos.

Ett tidigt tecken i hjärnan hos patienter med AS är en ökad oxidativ stress. Det är en process som sker normalt vid åldrande men som är mer framträdande i olika typer av neurodegenerativa sjukdomar. Kroppens försvar emot oxidativ stress består av antioxidanter som vi dels får i oss via maten samt sådana som cellerna själva producerar. Ett exempel på en typ av antioxidant som cellerna producerar själva är Thioredoxin-1 (Trx-1). Förutom sina egenskaper som antioxidant kan Trx-1 dessutom hindra aktivering av en särskild signalväg för apoptos. I en tidigare studie fann vi att nivåerna av antioxidanten Trx-1 är minskad i hjärnor hos Alzheimerpatienter. Andra forskare har dessutom visat att bärare av genvarianten ApoE4 har ett generellt minskat antioxidantförsvar i hjärnan och en ökad oxidativ stress.

Vi vill därför med denna studie undersöka om det finns en specifik koppling mellan ApoE4 och Trx-1 i hjärnan. För att genomföra detta kommer vi utföra flertalet biokemiska analyser på både möss och cellkulturer. De preliminära resultat vi erhållit visar att möss som bär på ApoE4 har minskade nivåer av Trx-1 i hjärnan. Liknande resultat ser vi också när vi behandlar nervceller med ApoE4. Vår behandling av nervceller visar också att signalvägen för apoptos som normalt hindras av Trx-1, aktiveras av ApoE4.

Dessa preliminära tyder på att ApoE4 bidrar till minskade nivåer av Thioredoxin-1 i hjärnan vilket gör nervceller mer känsliga för både oxidativ stress och andra toxiska stimuli som aktiverar programmerad celledöd. Vårt mål med denna forskning är bidra till förståelsen för hur sjukdomen uppstår samt att finna alternativ till nya behandlingsmål för Alzheimers sjukdom.

Torbjörn Persson