

Alfa-synuklein; cellulära processer i primära nervceller och glia

Neurodegenerativa sjukdomar är tillstånd som angriper och bryter ner nervsystemet och i Sverige uppskattas 200 000 personer vara drabbade. Parkinsons sjukdom och Lewy body demens är vanliga neurodegenerativa sjukdomar som exempelvis yttrar sig med skakningar, stelhet och rörelsehämning. Dessa patienter uppvisar s.k. Lewykroppar, ansamlingar av sjukt protein, i mellanhjärnan respektive i hjärnbarken. Lewykropparna består huvudsakligen av alfa-synuklein, ett protein som aggregerar till långa olösliga proteintrådar, fibriller. Formationen av fibrillerna stegvis, troligen via allt större lösliga former. I synnerhet mellanstora lösliga former, så kallade oligomerer (alternativt protofibriller), har visats ha en skadlig inverkan på nervcellen och de spekuleras kunna vara orsak till den neuronala celldöden vid dessa sjukdomar. I dagsläget behandlas Parkinsons sjukdom genom att med L-dopa mildra de motoriska symptomen. Det finns emellertid ingen läkemedelsbehandling som kan minska mängden Lewykroppar eller bota sjukdomen.

Tidigare har man uppfattat att alfa-synuklein enbart befinner sig inuti nervcellerna, men på senare tid har det framkommit att proteinet kan förflytta sig mellan nervceller och på så vis sprida sjukdomen i hjärnan. I detta projekt studerar vi hur den skadliga formen av proteinet, oligomerer, kan spridas mellan nervceller och huruvida överföring även sker till andra typer av hjärnceller, s.k. gliaceller. För dessa studier använder vi en ny cellmodell baserad på embryonala hjärnbarksceller från möss. Dessa celler kan odlas ut till rena nervceller eller blandningar av nervceller och gliaceller (så kallade astrocyter och oligodendrocyter). Vi vill även ta reda på om flera former av alfa-synuklein kan spridas på samma sätt (genetiskt modifierade eller mindre/större former) eller om detta är unikt för just oligomererna. Hittills har vi kunnat konstatera oligomererna bryts ned av cellerna och vi utreder nu vilka celler som är involverade och via vilken nedbrytningsväg detta sker.

Med detta projekt vill vi öka kunskapen kring överföring, spridning och nedbrytning av alfa-synuklein-oligomerer mellan olika typer av celler. Sådan kunskap är viktig för att bättre kunna förstå sjukdomsmekanismerna och utveckla nya läkemedelstrategier vid Parkinsons sjukdom och Lewy body demens.

Veronica Lindström
Avd för molekylär geriatrik
Rudbecklaboratoriet
Uppsala universitet