

Populärvetenskaplig text angående projektet:

Molecular dissection of the interaction between alpha-synuclein and apolipoprotein E

Henrietta M Nielsen, biträdande lektor, Stockholms universitet, institutionen för neurokemi

Svensk titel:

Studier av molekylära interaktioner mellan alpha-synuklein och apolipoprotein E

Projektsammanfattning

Bärare av en APOEε4 genotyp löper en hög risk att utveckla både Alzheimers sjukdom och demens med Lewy bodies medan individer med en APOEε2 genotyp verkar vara skyddade mot att insjukna i dessa sjukdomar. Det är sedan tidigare välkänt att APOEε4 främjar amyloid-beta patologi i hjärnan hos både friska individer och individer med Alzheimers sjukdom. Vi och andra har visat att proteinet apolipoprotein E på ett cellulärt plan inhiberar upptag av amyloid-beta peptiden i mänskliga cellkulturer. Man kan således anta att apolipoprotein E påverkar nedbrytningen av amyloid-beta på ett negativt sätt vilket medför att peptiden aggregerar och ansamlas som så kallade amyloida plack i hjärnvävnaden. Denna ansamling av amyloid-beta antas vara en av de processer som leder till insjuknandet i demens orsakad av Alzheimers sjukdom. Då APOEε4 nyligen även blivit kopplad till demens med Lewy bodies så är vi intresserade av att undersöka på vilket vis denna genotyp främjar så kallad alpha-synuklein patologi vilken är karakteristisk för demens med Lewy bodies. Våra preliminära studier antyder att apolipoprotein E påverkar cellulärt upptag av alpha-synuklein och att dessa molekyler dessutom interagerar med varandra. I de nu föreslagna studierna kommer vi att närmare undersöka hur alpha-synuklein och olika isoformer av apolipoprotein E interagerar i olika miljöer. Vi kommer även att titta närmare på hur (vilka processer) apolipoprotein E påverkar cellulärt upptag av alpha-synuklein. Sist kommer vi att studera potentiella effekter av apolipoprotein E på bildningen och utsöndringen av alpha-synuklein från odlade mänskliga nervceller. Våra studier kommer att leda till ny kunskap kring hur APOEε4 genotypen på ett molekylärt plan främjar alpha-synuklein patologi utöver det som tidigare är känt kring amyloid-beta patologi. Genom att identifiera hur APOEε4 bidrar till neurodegenerativa sjukdomar så som Alzheimers sjukdom och demens med Lewy bodies kan nya preventiva behandlingsstrategier utarbetas för att förhindra insjuknandet hos individer som bär på denna genotyp.