

Astroglia funktion vid Alzheimers sjukdom: Betydelsen av extrasynaptisk kolinerg signalering.

Taher Darreh-Shori, farmakolog, docent

Centrum för Alzheimerforskning. Sektionen för translationell Alzheimer neurobiologi

Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle; Karolinska Institutet

Telefon: 08-585 836 12 eller 0708620230

E-post: taher.darreh-shori@ki.se

De kolinerga nervcellerna påverkas selektivt och tidigt vid Alzheimers sjukdom (AD) men de bakomliggande mekanismerna är ännu okända. Acetylkolin (den kolinerga signalsubstansen) reglerar funktionen hos flertal olika nerv-stödjande celler (gliacellerna) i hjärnan.

Vi har visat att det enzym som syntetiserar acetylkolin förekommer extracellulärt och dess funktion sannolikt är att upprätthålla ett vist extracellulärt acetylkolin nivå för att denna signaleringssubstans ska kunna nå de avlägsna gliacellerna i hjärnan. I detta sammanhang, amyloid-beta ($A\beta$) peptider (som under patologiska förhållanden så som vid AD ansamlas i form av plack i hjärnan) spelar en fysiologisk funktion. $A\beta$ peptider reagerar nämligen med kolinsteraser och bildar ett särskild komplex som vi kallat $BA\beta ACs$. Därmed $A\beta$ genom $BA\beta ACs$ kan reglera den extracellulära kolinerga signaleringen och med detta den funktionella statusen hos gliaceller.

Våra studier tyder vidare på att en balanserad och anpassningsbar astroglia status i hjärnan kan ha en avgörande skyddande effekt mot utvecklingen av demens. Vid tidiga asymptomatiska stadier av AD förstärks den funktionella statusen hos astroglia cellerna, sannolikt för att motverka/neutralisera den patologiska miljön som uppstått i hjärnan. Min hypotes är att när astroglia cellerna lyckas med detta återuppstår balansen i hjärnan och individen utvecklar inte AD. Först när denna mekanism misslyckas börjar sjukdomen att fortskrida sig i hjärnan.

Min arbetshypotes är att abnormal nivå av $A\beta$, orsakat av höga nivåer av apolipoprotein e4 (som är en genetisk riskfaktor till AD), rubbar balansen i den kolinerga signaleringen genom bildning, gradvis ackumulering och hyper-aktivering av $BA\beta ACs$. Detta leder till en minskning i verkningstid och nivån av extracellulärt acetylkolin, och därmed dysreglering av gliaceller i hjärnan, vilket i sin tur orsakar ett skadlig inflammatoriskt tillstånd i hjärnan.

Det övergripande syftet med detta projekt är att få en djupare förståelse för denna mekanism samt att testa nya läkemedelskandidater som kan återställa balansen i den extracellulära kolinerga signaleringen och den skyddande astroglia funktion.