

Subcellulär samlokalisering av APP och APP-klyvande enzymer under kortikal nervcellsutveckling

Alzheimers sjukdom (AD) är den vanligaste formen av demens och kännetecknas av ansamling av amyloid beta (A β)-peptider i plack mellan nervcellerna i hjärnan. A β -peptider bildas när APP (amyloid- β prekursor protein) klyvs av α -, β - och γ -sekretaser (enzymer som klipper bitar från längre proteiner). Även om A β -peptider anses vara giftiga har de också föreslagits att vara inblandade i nervcellernas utveckling och synapsernas (strukturer som hjälper nervceller att kommunicera med varandra) utväxt och omorganisering. Emellertid har de normala rollerna för APP och dess produkter inte studerats lika mycket som deras inblandning i AD.

Vi genomförde nyligen en omfattande studie som undersökte klyvningen av APP under omvandlingen av humana stamceller (inducerade pluripotenta stamceller) mot kortikala nervceller (de nervceller som är mest drabbade vid AD) genom att analysera cellmediet för att mäta de utsöndrade A β -peptiderna. Omvandlingen av stamceller till kortikala nervceller tar upp till 90 dagar och kan delas in i 3 steg; 1) stamceller 2) förstadier till nervceller och 3) nervceller. Vi har undersökt APP:s klyvning under dessa olika stadier och såg att stamcellerna inte utsöndrade mätbara nivåer av A β -peptider. Förstadier till nervceller tillverkade kortare A β -peptider som är inte benägna att klumpa ihop sig och mogna nervceller tillverkade längre A β -peptider som också är benägna att klumpa ihop sig. Intressant var att både APP och alla sekretaserna fanns i cellerna under alla dessa omvandlingssteg, även i stamcellerna, men klyvningen av APP varierade.

Från dessa resultat spekulerade vi att för att APP ska kunna bearbetas till vissa A β -peptider så måste APP befinna sig tillsammans sekretaserna på specifika platser i cellen (så kallade organeller). Projektets syfte är att undersöka i vilken del av cellerna som APP befinner sig tillsammans med sekretaserna vid olika stadier av omvandling från stamceller till kortikala nervceller. Vi vill undersöka om den förändrade samlokaliseringen förklarar den förändring i APP-klyvning som ses under nervcellsutvecklingen. Vi vill också visa på den exakta platsen inne i cellerna där längre A β -peptider bildas. För att nå detta mål har vi utvecklat en metod för att bestämma var i cellen som APP och dess olika klyvningsenzym samexisterar med hjälp av konfokal mikroskopi. Nu kommer metoden att utföras på cellerna i olika omvandlingssteg för att se förändringarna i samlokalisering av APP och sekretaserna.

Även om det finns ett stort antal studier angående hur de aggregeringsbenägna formerna av A β ska behandlas så har de flesta kliniska studierna misslyckats. Orsaken kan vara att de kliniska prövningarna inleddes för sent i sjukdomsförloppet eller att man haft för dålig förståelse för de fysiologiska rollerna av APP och A β . Därför tror vi att denna studie kommer att ge en bättre förståelse för när och var APP bearbetas i cellerna. På så sätt kan man hitta behandlingar mot de längre, aggregeringsbenägna fragmenten utan att för den skull påverka APP och de klyvningsformer som är viktiga för nervcellernas funktion.