

Sökande nr: Christina Unger Lithner

Projekt: Tidiga mekanismer vid Alzheimers sjukdom- nya måltavlor för behandling

I vårt projekt försöker vi förstå vad som händer i hjärnan vid Alzheimers sjukdom (AD) genom att studera mekanismerna som vi tror ligger bakom sjukdomen. Vår forskning fokuserar på hur β -amyloid ($A\beta$), peptiden som finns i hjärnan i form av plack hos patienter med AD, påverkar uttrycket av specifika gener som är viktiga för nervcellernas överlevnad och funktion.

Vi har i en publicerad studie redan visat att en kronisk exponering för $A\beta$ orsakar förändringar i kromatinstrukturen hos celler, transgena djur och AD patienter. Lösliga $A\beta$ oligomerer penetrerar kärnan och interagerar med kromatinet, vilket i sin tur ger förändringar i cellernas genuttryck. Lösliga $A\beta$ oligomerer är också potenta signaleringsmolekyler som indirekt modifierar histon H3, vilket också leder till att cellens genuttryck förändras.

Då vi tidigare enbart studerat de globala förändringarna har vi ej någon information om vilka gener som är inblandade (bara att vi har en generell förändring i transkription mellan AD och kontrollgruppen). Vi har därför även undersökt effekten av $A\beta$ på ett flertal gener som är viktiga för hjärnans plasticitet, bland annat har vi hittat sänkta proteinnivåer av BDNF och ökade nivåer av reelin hos AD patienter jämfört med kontroller.

Vi gör nu ytterligare studier för att förstå mekanismerna för hur $A\beta$ tar sig in i cellen och orsakar förändringar av genregleringen, vilket i sin tur leder till förändringar i cellens funktion. Vi har funnit att monomerer av $A\beta$ tar sig in i cellen till olika cellorganeller via endocytos och även in i cellkärnan via mekanismer som triggas av molekyler från inflammatoriska celler. Detta skiljer sig från vad som sker med de lösliga $A\beta$ oligomererna, vilka kan penetrera kärnhöljet direkt.

Då tidigare metoder ej varit tillfredsställande har vi har också tagit fram en helt ny metod för att mäta de olika formerna av $A\beta$, både monomert, oligomeriskt och fibrillärt. Metoden fungerar tillfredsställande men vi hoppas kunna optimera den under det här året. Detta innebär att vi på ett helt annat sätt kan få reda på de verkliga koncentrationerna av de olika formerna av $A\beta$ i hjärnan, vilket är mycket viktigt för vår forskning.

För att hitta en effektiv behandling vid AD är det viktigt att förstå de patologiska mekanismerna bakom sjukdomen. Det övergripande målet med vår forskning att få en djupare förståelse för de cellulära mekanismer som associeras med förändringarna i hjärnan som ses vid AD. Vi vill också förstå mekanismerna bakom nervcellernas förmåga till nybildande och plasticitet samt hur dessa kan stimuleras till att fungera så normalt som möjligt. Vårt slutgiltiga mål är att utveckla nya, effektiva behandlingsstrategier för AD och hitta biomarkörer för tidig diagnos av sjukdomen för att på så sätt kunna få en effektivare, botande behandling.