

Epigenetic and transcriptional changes related to beta-amyloid exposure in Alzheimer's disease (Epigenetiska och transkriptionella förändringar i samband med beta-amyloid exponering i Alzheimers sjukdom)

Alzheimers sjukdom (AD) är den vanligaste formen av demens bland äldre och kännetecknas av progressiv och irreversibel minnesförlust. För närvarande finns det inget botemedel mot AD. Ett av de viktigaste patologiska fynden i hjärnan hos AD-patienter är plack, d.v.s. aggregat av ett ämne som kallas beta-amyloid (Abeta). Abeta tros spela en viktig roll i sjukdomen, men det sätt på vilket Abeta orsakar degeneration av hjärnan och minnesstörningar är fortfarande oklart. Det finns olika former av Abeta i hjärnan. Dessa skiljer sig i storlek och konformation. Några av dem (Abeta oligomerer) har föreslagits vara särskilt giftigt för hjärnceller.

Hos de flesta AD patienter (> 95 %) är sjukdomen inte ärftlig utan orsakas av miljöfaktorer, kost, sociala faktorer och livsstil. Frågan är hur dessa icke-genetiska faktorer kan orsaka AD? Både miljön och vår livsstil kan påverka vissa reversibla reglerande mekanismer i vår kropp, kallade 'epigenetiska mekanismer'. Dessa i sin tur kontrollerar genuttryck och proteinproduktion, vilket innebär att de påverkar hur cellerna, inklusive hjärncellerna, fungerar. Epigenetiska förändringar kan därför vara viktiga vid sjukdomsutvecklingen av AD. Till stöd för denna hypotes har vi i en tidigare studie samt i våra preliminära undersökningar i denna studie visat att Abeta kan påverka viktiga molekyler inblandade i epigenetisk reglering.

Syftet med vår studie är att förklara hur, och i vilken utsträckning, Abeta påverkar epigenetisk reglering i hjärnregioner som är drabbade vid AD. Vi skulle vilja veta vilka gener och proteiner som har förändrade epigenetiska mönster och förändrat uttryck hos patienter med AD och om detta beror på närvaron av Abeta. Som tidigare sagts kan Abeta finnas i olika former i hjärnan, så vi vill också förstå vilken/vilka av de olika Abeta former som är mera giftiga för hjärnceller och mer involverade i att orsaka epigenetiska förändringar.

Det övergripande målet med vår forskning är att bättre förstå de grundläggande molekylära mekanismerna för utvecklingen av AD och klargöra de mekanismer genom vilka Abeta orsakar nervcellernas död. I denna studie använder vi celler och donerad hjärnvävnad och vi hoppas att resultaten kan ge oss nya terapeutiska strategier samt biomarkörer för tidig diagnos av sjukdomen. Vi hoppas också att kunna tillämpa resultaten från forskning inom andra allvarliga neurodegenerativa sjukdomar. Tack vare det tidigare bidraget från Demensfonden, är hela projektet redan pågående och de resultat som uppnåtts hittills är mycket lovande. Vi är mycket tacksamma för förnyat förtroende från Demensfonden och dessa medel kommer att hjälpa oss att färdigställa projektet.