

## Populärvetenskaplig beskrivning- Helena Karlström

CADASIL är en genetisk sjukdom som resulterar i stroke (slaganfall) och en långsam nedbrytning av hjärnan, kopplad till mental retardation och slutligen död. Sjukdomen debuterar ofta i form av svår migrän, och sedan följer även en nedbrytning av den vita substansen i hjärnan. CADASIL bottenar i att det i hjärnan hos CADASILpatienter sker en långsam nedbrytning av de så kallade glattmuskelcellerna, som ingår i kärlväggen på artärer i hjärnans blodomlopp och som är viktiga för att stabilisera kärlväggen. CADASIL, som är en förkortning för Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, drabbar 5-15 av 100000 personer. Det finns ett antal familjer i Sverige som lider av sjukdomen och sjukdomen upptäcktes ursprungligen i Sverige av de två läkarna Jan Wålinder och Patrik Sourander. Utöver det svåra och utdragna sjukdomsförloppet, som från diagnos i medelåldern obönhörligt leder till död efter flera slaganfall, så är ett problem att vi idag inte har något bot för patienter som lider av CADASIL. Sjukdomen är ärftlig och dessutom genetiskt 100% penetrant, vilket betyder att om en patient diagnostiserats, så kommer sjukdomen att slutligen leda till döden. Det är Notch3-genen, som är muterad i CADASIL, och den har under många år studerats map Notch-signalerings och speciellt Notch3-genes funktion, för att bättre förstå CADASIL. Signalerings genom Notch-receptorer på cellytan är en fundamental signaleringsmekanism för kommunikation mellan celler, och som finns hos alla flercelliga djur, inklusive människa. I denna ansökan har vi satt samman ett forskarlag med expertis från olika områden och vi vill kunna undersöka möjligheten att utveckla en principiellt helt ny behandlingsform för CADASIL. Under de senaste åren har det visat sig att man kan använda vaccination för att immunisera mot proteinaggregat som är skadliga för kroppen och som orsakar sjukdom. Denna strategi har prövats i andra neurodegenerativa sjukdomar och vi tror att potentialen är stor för att utveckla en liknande behandling för CADASIL. Kring glattmuskelcellerna i CADASIL-patienter bildas proteinaggregat som bland annat innehåller delar av det muterade Notch3-proteinet, och vi vill i möss undersöka möjligheten av att kunna vaccinera mot dessa proteinaggregat och sedan låta kroppens eget immunsystem rensa undan aggregaten. På så sätt skulle man kunna skapa en möjlighet för att kärlsystemet återhämtar sig och förhoppningen är att detta kan helt hejda eller åtminstone bromsa sjukdomsförloppet. Vi kommer att utföra dessa experiment i en transgen mus-modell där samma genetiska mutation som i CADASIL-patienter introducerats i musens arvsmassa. Om dessa experiment i de genetiskt modifierade mössen ger ett positivt svar, så kan man i nästa steg överväga möjligheten att gå vidare till människa och se om denna behandlingsform skulle fungera även i CADASILpatienter. I den andra delen av vår ansökan önskar vi utveckla nya molekylära verktyg för att bättre förstå den underliggande sjukdomsprocessen, dvs varför ett muterat och felveckat Notch3-protein bildar proteinaggregat och hur tidigt i sjukdomsprocessen detta sker. Här kommer vi att utveckla nya antikroppar som känner igen både friskt och CADASIL-muterat Notch3-protein, och se om dessa antikroppar kan bli verktyg för bättre och mer exakt diagnos av CADASIL. Härvidlag kommer vi också att använda oss av en helt ny teknologi, Proximity Ligation Assay, som utvecklats vid Uppsala Universitet, och som ger oss möjlighet att på molekylär nivå studera när Notch3-proteiner börjar klumpa ihop sig för att bilda de protein-aggregat som återfinns i CADASIL. Sammantaget tror vi att tiden är mogen att utvärdera om denna helt nya behandlingsstrategi för CADASIL, baserad på vaccinering, skulle kunna bli det första steget i att utveckla en terapi mot en sjukdom där om patienten diagnostiserats döden är ofrånkomlig och där vi idag inte har någon fungerande terapi.