

Popular Description (max 0.5 page)

Gap-kanalerna är viktiga för direkt överföring av joner och små molekyler under normala fysiologiska förhållanden. De är dynamiska multifunktionella membrankomplex bestående av två cellulära hemikanaler bestående av sex transmembranproteiner; connexiner (Cx). Denna direkta cell-till-cellkommunikation är involverad i många cellulära och neurobiologiska processer, som cellöverlevnad och inlärning och minne. Under sjukdomar kan uttrycket och funktionen av Cx-proteinerna förändras och vid tex HIV kan dessa vara inblandade i cellulär överföring av abnorma proteiner. Direkt neuronal överföring tros nu vara viktig för spridningen av amyloida proteiner som är associerade med flera neurodegenerativa sjukdomar så som alfa synuclein (α -syn) i Parkinsons sjukdom (PD) och amyloid beta (A β) och tau i Alzheimers sjukdom (AD). De cellulära mekanismerna för denna spridning är ännu till stor del okända. Vi har nu visat att a-syn kan passera in i celler genom Cx, en helt ny mekanism för spridning av amyloid. Vi visar in vitro att det främst är a-syn-oligomerer som tas upp och sprids via Cx32 snarare än monomerer eller fibriller. Parallellt sker en uppreglering av Cx32 vilket tyder på att Cx32 och a-syn-oligomerer verkar i en ond cirkel. Vi bekräftade våra in vitro fynd genom att påvisa en signifikant uppreglering av Cx32 i musmodeller av PD och i humana hjärnor från PD-patienter. Vi vill nu fortsätta undersöka Cx32 roll för utvecklingen av PD med hjälp av fördjupade cell och djurmodeller. Vi vill också undersöka om connexiner kan vara viktiga även för spridningen av andra amyloida proteiner som AB och tau, något våra preliminära resultat tyder på. Vi vill undersöka om det även för AB och tau finns skillnader kopplade till olika aggregeringsformer. Liksom för a-syn kommer vi undersöka om vi kan blockera detta upptag genom hämning av Cx. Utifrån våra resultat hittills vill vi också undersöka om Cx32 kan användas som en biomarkör för PD eller AD. Sammantaget kan dessa studier påvisa en helt ny spridningsväg för flera amyloida oligomerer via gap-kanaler och pekar mot Cx32 som en potentiell kandidat för att terapeutiskt förhindra spridningen av patogen i PD och AD.