



Christa Maynard, PhD
Karolinska Institutet, Centrum för
Alzheimerforskning, Sektionen för
Neurogeriatrik, Novum
Blickagången 6
14157 Huddinge, Sweden

Tel. 08-585 83893
Mob. 076 2219372
E-post: christa.maynard@ki.se

kort populärvetenskaplig text

Autofagisk proteinnedbrytning vid åldrande och neurodegenerativa sjukdomar: Utvecklande av ett reportersystem för att övervaka autofagisk flux

I flera neurodegenerativa sjukdomar, såsom Alzheimers, Parkinsons, Huntingtons och motorneuronsjukdom ackumuleras specifika aggregationsbenägna proteiner inuti eller utanför cellen. Att kunna stimulera cellens naturliga mekanismer för nedbrytning av aggregerade proteiner skulle därför kunna ha stor betydelse för att hindra eller fördröja sjukdomar kopplat till detta.

Autofagi är den enda mekanism i cellen som har förmåga att bryta ned proteiner efter att de har aggregerat. Autofagi är en process där cellen bryter ner delar av sig själv och därigenom även små delar av cellens innehåll, inklusive de aggregerade proteinerna. Autofagi antas ske på en låg nivå i alla celler, men kan stimuleras av olika typer av stress, varav det mest effektiva är svält. Cellerna kan då bryta ner sina egna reserver för att få energi och aminosyror för produktion av essentiella proteiner. Kaloribegränsning är ett effektivt sätt att stimulera autofagi, förebygga neurodegenerativa sjukdomar i experimental modeller, och öka livslängden hos både människor och djur, men för närvarande finns det inget säkert farmakologiskt sätt att stimulera autofagi. Ett hinder till framsteg i både forskning och utveckling av nya behandlingar är att vi inte har någon effektiv metod för att följa hastigheten av proteinnedbrytning genom autofagi (autofagiskt-flux).

Målet med detta projekt är att utveckla ett reportersystem för att övervaka autofagisk flux i celler. Den föreslagna reportern utnyttjar det faktum att långlivade, stabila proteiner slumpmässigt bryts ner av autofagi, medan kortlivade proteiner, med specifika nedbrytningssignaler, snabbt bryts ner av proteasomerna, och blir därför relativt sällan föremål för autofagi. Genom att uttrycka långlivade, fluorescerande proteiner på ett inducerbart sätt, kommer vi kunna mäta ändringar i den basala autofagin genom att mäta förändringar i fluorescencesönderfall efter avstängning av uttrycket.

Med dessa reportrar kommer vi utveckla en high throughput screen för att testa naturliga eller farmakologiska sätt att modulera autofagi. Vi kommer också studera den basala reglering av autofagi, och hur autofagisk flux påverkas i cellmodeller av neurodegenerativa sjukdomar.