

Populärvetenskaplig sammanfattning

Studier har visat att personer som lider av typ 2 diabetes (T2D) har en dubbelt så hög risk att utveckla demens när de blir äldre. Sjukdomen T2D drabbar genetisk predisponerade personer som ofta har en stillasittande livsstil och konsumerar höga halter av socker och fett. Kombinationen av dessa faktorer leder till förhöjda nivåer av insulin under långa perioder och så småningom utvecklar individen insulinresistens (dvs kroppen celler svarar inte på insulin). När celler blir insulinresistenta minskar deras möjlighet att ta upp näring i form av glukos och celler som är extra känsliga dör. Komplikationer, däribland njursvikt och degenererad bukspottskörtel, uppstår och kroppens blodcirkulation försämras vilket leder till vaskulära komplikationer såsom diabetiska fotsår, synbortfall och känselnedsättning i ben och armar. Den försämrade blodcirkulationen har visat sig vara delvis kopplad till en förlust av pericyter i ett tidigt stadium av sjukdomsförloppet. Pericyter är väldigt viktiga för småkärls funktion då de reglerar blodflöde, kärlnybildning och stadgar de småkärlen och man kan tänka sig att en förlust av dessa skulle kunna bidra till sämre fungerande och läckande småkärl. Förlusten av pericyter i periferin leder oundvikligen till frågan -Hur ser det ut i hjärnan hos dessa patienter och kan detta vara en ledtråd till varför diabetes patienter har en ökad risk för demens? Tyvärr finns det idag inga studier som har tittat på pericytantal i hjärnan hos T2D patienter, men studier har visat en 60%:ig minskning av antalet pericyter i hjärnan hos patienter med Alzheimers sjukdom (AD). Denna sjukdom är den vanligaste formen av demens och karakteriseras neuropatologiskt bl.a av ansamlingar av amyloid beta 1-42 (s.k. amyloida plack) och fosforylerat tau (s.k. tangles). Patienter med AD uppvisar ofta förändringar i småkärl bl.a. ser man försämrad blodhjärnbarriär (BBB), en minskad täthet av småkärl och en försämrad blodcirkulation i hjärnan.

Sammantaget skulle man kunna hypotisera att den ökade risken för AD och demens i T2D patienter beror på en hjärnpericyt-förlust som leder till småkärls-dysfunktion med neurodegeneration som följd. Frågan är nu – Vad beror pericyt-förlusten på? I denna studie har vi intresserat oss för en peptid som kallas för amylin. Peptidens funktion är att reglera hastigheten som maten i våra magar bryts ned och därmed reglerar den mängden glukos som frisläpps till blodet. Den utsöndras från bukspottskörteln tillsammans med insulin, vilket innebär att den, precis som insulin, utsöndras i större mängd och under längre tid i individer som är preT2D. När amylinutsöndringen är högre än vad som används börjar peptiden bilda lösliga oligomerer (protofibriller). Protofibrillerna ansamlas och bildar i sin tur olösliga fibrillära amylinklumpar. Sådana ansamlingar ser man ofta i bukspottskörteln, hjärta och njurar från T2D patienter och man vet att de är toxiska för bukspottskörtels insulin producerande beta celler. Nyligen har en klinisk studie även funnit amylinansamlingar i hjärnans blodkärl hos patienter med T2D och AD. Vi ställde oss därför frågan- Kan amylin ansamlingarna påverka pericyterna och därmed kanske ligga bakom pericyt förlusten som syns i AD patienter? För att få svar på våra frågor vill vi exponera odlade humana hjärnpericyter för preparationer innehållande amylinmonomer, amylinoligomer eller amylinfibriller och därefter undersöka dess påverkan på pericyters glukosmetabolism, tillväxt, överlevnad och eventuella upptag av amylin. Mha av djurmodeller vill vi sedan studera amylin i hjärnan hos möss med diabetes och undersöka om eventuella ansamlingar kan kopplas till förändringar i småkärl och pericytpopulationen. Slutligen vill vi ta fram och utvärdera en metod för att analysera amylin i ryggmärgsvätska. Ryggmärgsvätska är en vätska som bildas i hjärnan och flödar runt i centrala nervsystemet. Vätskan innehåller molekyler som finns i hjärnan och genom att analysera vätskan kan man få en uppfattning om molekyl-mängden i hjärnan förändras. Vi vill därför analysera amylin halten ryggmärgsvätska från patienter med AD och friska kontroller med eller utan diabetes för att se om amylin förändringar kan kopplas till denna demenssjukdom. Vår förhoppning är att vi mha av våra studier kan finna en möjlig förklaring till den pericyt-förlust och de vaskulära komplikationer man ofta ser hos T2D och AD patienter och om amylin kan vara faktor

involverad i den ökade risken för AD i T2D patienter. Identifiering av patologiska mekanismer involverade i demensprogression ökar vår förståelse för demenssjukdoms och skapar förutsättningar för nya diagnostiska verktyg och nya potentiella ”drug targets”.