

## Populärvetenskaplig sammanfattning

Alzheimers sjukdom (AD) är den vanligaste formen av demens. Man förväntar sig att runt år 2050 så kommer 1 av 85 personer vara drabbade av denna sjukdom. Det är en allvarlig sjukdom med dödlig utgång som är förknippad med låg livskvalitet både för den drabbade och dennes familj. Dessutom är kostnaden för samhället hög då dessa patienter i slutstadiet är mycket vårdkrävande. De patologiska kännetecknen för AD är ansamling av plack, bestående av amyloid  $\beta$ -peptid ( $A\beta$ ), utanför cellerna och nystan av neurofibriller, bestående av hyperfosforylerat tau-protein, inuti cellerna.

Dessa ansamlingar av felveckade och aggregerade proteiner tros bero på att autofagiprocessen inte fungerar som den ska hos AD patienter. Autofagi är en form av städningsprocess där cellerna gör sig av med felveckade proteiner och uttjänta cellorganeller. Autofagi är nödvändigt för att behålla cellbalansen och man har sett att ansamling av  $A\beta$  i autophagosomer hos AD patienter kan leda till nedbrytning av nervceller. Man vet också att nedsatt mitokondriefunktion är förknippad med AD. Mitokondrier är organeller i celler som bl a producerar energi, reglerar cellens calciumbalans och styr syntes av fettsyror. Mitokondrier är i nära kontakt med en annan organell, endoplasmatiskt retikulum (ER), vid speciella kontaktpunkter som kallas mitokondrieassocierade ER-membran (MAM). I MAM sker bl a calciumöverföring, fettsyrsyntes, produktion av  $A\beta$  och bildning av autophagosomer. Vi och andra forskargrupper har tidigare visat att MAM funktionen är uppreglerad i AD.

Målet med detta projekt är att utreda hur samspelet mellan MAM, autophagosomer och  $A\beta$  sker och hur detta är påverkat i AD. Är den ökade MAM funktionen orsaken till att autophagosomerna inte bildas och mognar normalt? Kan MAM reglera produktionen av  $A\beta$ ? Genom att förklara hur detta samspel sker kan vi presentera en ny mekanism för hur regleringen av  $A\beta$  produktion sker i cellen.

Våra preliminära resultat visar att induktion av autofagi i nervceller ger en ökad kontakt mellan ER och mitokondriemembran. Detta följs av ökad bildning av autophagosomer. Vi undersöker också hur proteinet mitofusin-2 påverkar ER-mitokondriekontakt, bildning av autophagosomer och  $A\beta$  produktion.