

FÖRSTÅ DE MEKANISMER SOM LEDER TILL INSULINRESISTENS OCH ALZHEIMERS SJUKDOM HOS ApoE4 BÄRARE.

Alzheimers sjukdom (AD) är den vanligaste demenssjukdomen och har en stor inverkan på socioekonomin i världen på grund av en åldrande befolkning. Orsakerna bakom denna sjukdom är i stort sett okända men man vet att ApoE4 allelen är den viktigaste riskfaktorn. ApoE4 är förknippat med ökade nivåer av Amyloid-beta samt förändringar i glukosmetabolismen i kroppen. Detta leder i sin tur till insulinresistens som är en av de tidigaste tecknen av AD. Det finns forskargrupper som har rapporterat om ökade totala insulinnivåer i hjärnan hos möss som överuttrycker ApoE4. I samma modell syns en minskad nivå av insulinbrytande enzym. Dock är det mycket lite som är känt om de mekanismer vilka leder till dessa effekter och insulintillstånd i hjärnan. Intressant nog har flera rapporter visat att AD terapier baserade på administrering av intranasal insulin inte är effektivt utan kan till och med förvärra sjukdomsförloppet hos ApoE4 bärare, även om förklaringen till denna effekt fortfarande är svårklarade.

Tidigare studier i vår forskargrupp har rapporterat en ny patologisk mekanism i AD som involverar insulinackumulering som olösliga oligomerer i nervceller, vilket leder till insulinresistens (Brain, in press). Syftet med detta projekt är att avgöra om ApoE4 allelen är associerad med högre nivåer av insulin oligomerer i hjärnan och dess betydelse för patogenesen av AD. För att göra detta kommer vi att använda CSF och hjärnprover från patienter som bär olika ApoE alleler och hApoE TR möss som uttrycker humant ApoE3 och apoE4.

En karakterisering av ett eventuellt samband mellan ApoE4 och insulin-aggregering samt lagring i hjärnan skulle kunna bidra till en djupare förståelse av sjukdomen. Dessutom kan våra resultat ge förklaringar till kontroversiella resultat beträffande insulinbaserade terapier, liksom att bidra till utvecklingen av mer effektiva och personliga strategier för behandling av sjukdomen.