

Dekonstruering av mikroglia cellers mekanismer vid amyloid- β inducerad neuroinflammation i Alzheimers sjukdom

Mikroglia celler utgör hjärnans första försvarslinje gentemot sjukdomsframkallande patogener men i hjärnan på en patient med Alzheimers sjukdom (AD) har mikroglia celler hamnat i obalans och bidrar till neurodegeneration genom långvarigt uttryck av neurotoxic cytokiner. För att initiera en inflammatorisk respons måste mikroglia celler ha olika receptormolekyler på deras yta. Mikroglia celler kan utsöndra cytokiner och presentera receptormolekyler tack vare exocytos. Innan exocytos är dessa molekyler inuti små membranbundna paket som är transporterade och sen förankrade till membranets inre sida. Denna förankring sker via exocystkomplexet.

Jag vill förstå hur viktigt mikroglia cellers exocystkomplex är när det gäller utsöndring av inflammatoriska molekyler som är associerade med neurodegeneration. Dessutom vill jag försöka att förminska dessa potentiella skadliga utsöndringar genom att hämma produktionen av särskilda exocystkomponenter. Jag kommer att isolera mikroglia celler från mushjärna, en modell som jag har jobbat med tidigare. Genom att manipulera cellerna till att uttrycka inflammatoriska molekyler med fluorescerande markörer kommer jag att kunna använda olika mikroskopitekniker som möjliggör realtidstudier av dessa molekylers dynamiska distribution i cellen. Samtidigt kan jag hämma produktion av särskilda exocystkomponenter med RNA-silencerings teknik. Genom dessa metoder kan jag etablera vilken inflammatorisk molekyl som är beroende av exocystkomplexet för mobilisering och frisättning. Slutligen kommer jag att studera distributionen av exocystkomplexet i mikroglialceller som omringar amyloid ackumulering i AD-hjärna. Jag har tidigare visat att mikroglialceller som omringar amyloid ackumulering i AD hjärna förhöjer sitt uttryck av heparan sulfat proteoglykaner (HSPG) som sitter på cellytan. Dessutom har jag bevisat att mikroglia cellers HSPG är centralt till cellens förmåga att producera en inflammatorisk respons. Nyligen har jag identifierat en tidigare okänd variant av en exocystkomplexprotein och fastställt att den har ett högt uttryck i mikroglia celler relativt till andra testade celltyper.

Fastställandet av exocystens funktion i mikroglia cellens inflammatoriska respons har potential att leda till upptäckt av mål molekyler som kan användas för att förändra sekretoriska händelser kopplade till neurodegeneration i AD.