

Alternativa mekanismer för synaptisk dysfunktion: Oxysterolers påverkan på differentieringen av astrocyter.

Astrocyter utgör den vanligaste celltypen i hjärnan, där de spelar en grundläggande roll vid synaptisk signalering, kognition och beteende. Studier av deras roll vid synaptogenes under embryoutveckling har också föreslagit att de är involverade i neurodegenerativa sjukdomar såsom Alzheimer sjukdom (AS). Det har rapporterats att neurogenes, nybildandet av neuroner, är förhöjt i hippocampus hos Alzheimerpatienter, men att de nyligen genererade cellerna varken kompenserar för nervskador eller återställer inlärningsförmågan. Det är möjligt att mognaden av prekursorceller är nedsatt i AS, där astrocyter och neuroner måste signalera mellan varandra för att möjliggöra korrekt differentiering och integrering av nervbanor. Det är även känt att Alzheimerpatienter har en obalanserad kolesterolmetabolism i hjärnan, vilket kan ses på rubbningar av kolesterolmetaboliter såsom 27-hydroxysterol (27-OH). Det är också möjligt att samma obalans kan påverka stamceller som används i experimentell celltransplantation, där differentieringen är riktad mot mikroglia. För närvarande är det oklart hur obalansen av oxysteroler påverkar differentieringen av prekursorceller i hjärnan. Tidigare fynd i vårt laboratorium tyder på att 27-OH kan påverka signaleringen mellan astrocyter och nervceller, samt även ändra deras differentiering och funktion.

Bidraget från Demensfonden bidrog till att upptäcka att astrocyter under förhöjt 27-OH påverkar mognaden av neuroner. Dessutom har vi skapat tredimensionella-cellkulturer för att studera astrocyt/neruon-förhållandet *in vitro* och vår förhoppning är att denna modell ännu bättre motsvarar vad som händer i hjärnan hos Alzheimerpatienter med förhöjt 27OH.