

## **Astroglia funktion vid Alzheimers sjukdom: Betydelsen av extrasynaptisk kolinerg signalering.**

Taher Darreh-Shori, farmakolog, docent

**Centrum för Alzheimerforskning.** Sektionen för translationell Alzheimer neurobiologi

Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle; Karolinska Institutet

Telefon: 08-585 836 12 eller 0708620230

E-post: [taher.darreh-shori@ki.se](mailto:taher.darreh-shori@ki.se)

För över 30 år sedan, upptäcktes att kolinerga nervceller selektivt påverkas av Alzheimers sjukdom (AD) men de bakomliggande mekanismerna är ännu okända. Den kolinerga signaleringen reglerar även funktionen hos ett flertal olika nerv-stödjande celler (som gliacellerna) i hjärnan. Nya rön tyder på att en balanserad astroglia status i hjärnan har en stor skyddande effekt mot utvecklingen av demens.

Ansamling av amyloid-beta ( $A\beta$ ) peptider i form av plack kännetecknar den typiska AD hjärnan. Våra nya studier tyder på förekomsten av ett särskild komplex som vi namngett BA $\beta$ ACs, bestående av molekylär interaktion mellan  $A\beta$  peptider och kolinsteraser. Data tyder starkt på att  $A\beta$  genom BA $\beta$ ACs reglerar den kolinerga signaleringen och därmed den funktionella statusen hos gliaceller. Vi har nu upptäckt en ny avgörande pusselbit, nämligen extracellulär förekomst av det enzym som producerar den kolinerga signalsubstansen.

Min arbetshypotes är att abnormal nivå av  $A\beta$  rubbar balansen i den kolinerga signaleringen genom bildning, gradvis ackumulering och hyper-aktivering av BA $\beta$ ACs. Detta leder till en minskning i verkningstid och nivån av den kolinerga signalsubstansen och därmed dysreglering av astroglia celler i hjärnan. Det övergripande syftet med detta projekt är att få en djupare förståelse för denna mekanism samt att testa nya läkemedelskandidater som kan återställa balansen i den extracellulära kolinerga signaleringen och den skyddande astroglia funktion.