

Populärvetenskaplig sammanfattning

Modulering av mikroglia-celler som behandling vid Alzheimers sjukdom

Alzheimers sjukdom är den vanligaste förekommande demenssjukdomen och drabbar framförallt personer över 65 år. Denna sjukdom karakteriseras av att nervcellerna bildar proteinaggregat. De så kallade beta-amyloid plackerna bildas utanför nervcellerna. Dessa plack är typiska för Alzheimers sjukdom. På senare år har man funnit att dessa plack skapar en inflammation, där hjärnan inflammatoriska celler, mikroglia-cellerna (som är hjärnans makrofager med förmåga att äta upp skadliga ämnen), blir inflammatoriskt aktiva när de försöker ta hand om dessa beta-amyloid plack. Då proteinstukturen i dessa plack liknar bakteriestrukturer reagera hjärnans mikroglia-celler. De reagera på ett sätt som är medfött i immunförsvaret, dvs det är icke-specifikt och finns i mikroglia-celler utan att dessa celler behöver lära sig att reagera mot ett specifikt ämne, i detta fall beta-amyloid. På mikroglia-cellen finns speciella receptorer för detta medfödda immunförsvaret som kallas på PRRs (eng. Pattern Recognition Receptors). Det är dessa receptorer som först interagerar med beta-amyloid plack i Alzheimers sjukdom. Placken uppstår flera år före det att Alzheimers sjukdom bryter ut. Vi och många andra ledande forskare som studera Alzheimers sjukdom, tror att denna tidiga inflammation som uppstår är skadlig och på sikt påskyndar/leder till att Alzheimers sjukdom bryter ut. På senare år har flera riskgener för Alzheimers sjukdom upptäckts. Intressant är att dessa riskgener ofta är kopplade till just dessa receptorer på mikroglia-cellerna.

I detta forskningsprogram kommer vi att studera interaktion mellan mikroglia-celler och beta-amyloid. Vi kommer att studera ett inflammatoriskt protein som vi har funnit endast bildas av kraftigt inflammatoriskt aktiva mikroglia-celler, som heter galectin-3, och kan binda till andra proteiner genom att det kan binda in till kolhydrater på proteiner. Vi har funnit att detta protein kan utsöndras av mikroglia-celler och förstärka/sprida det inflammatoriska svaret. Detta gör galectin-3 genom en nyupptäckt mekanism som vi funnit, nämligen genom att binda in till en av de viktigaste PRRs, som heter TLR4 (upptäckten av denna receptor belönades med Nobelpriset). Vi har nu även funnit att mikroglia-celler i hjärnor från Alzheimerpatienter uttrycker galectin-3 framförallt då de sitter ihop med/är nära placken. Vi tolkar detta som att galectin-3 är en bra markör för mikroglia-celler som är aktiverade av beta-amyloid plack.

Vi kommer att studera om galectin-3 kan påverka hur mikroglia-cellerna aktiveras av beta-amyloid, och därigenom påverka hur inflammatoriskt aktiva mikroglia-cellerna blir. Detta kommer att göras i cellkulturer och i möss som har Alzheimer-liknande sjukdom men saknar den inflammatoriska genen galectin-3.

Vårt övergripande mål med vår forskning är att hitta nya sätt som kan behandla Alzheimers sjukdom och vi tror att en terapi som påverkar hjärnans inflammatoriska mikroglia-celler kan bli en fungerande behandlingsmetod.