

Populärvetenskaplig sammanfattning

Alzheimers sjukdom kännetecknas av en ackumulation av giftiga ansamlingar av amyloid beta ($A\beta$) i hjärnan. Ackumuleringen beror på en obalans mellan produktion och bortforsling av $A\beta$, där blodhjärnbarriären (BBB), som består av kapillärer och pericyter, spelar en avgörande roll då den hjälper till med att rensa bort $A\beta$ från hjärnan. Funktionen av BBB är nedsatt hos AD-patienter och studier tyder på att detta beror på en förlust av pericyter. Varför pericyter går förlorade vet man inte, men vi har funnit att pericyter snabbt dör när de exponeras för aggregerade former av en peptid som kallas för islet amyloidpolypeptid (IAPP). Denna peptid produceras i bukspottkörteln, men då den har en aptitreglerande funktion i hjärnan kan den korsa BBB och bildar ibland aggregat, ofta tillsammans med $A\beta$, i AD-hjärnan. Vi har i tidigare studier visat att det finns en koppling mellan höga blod- och hjärnivåer av aggregerat IAPP, ökad BBB-permeabilitet och $A\beta$ -ackumulering. Vi tror därför aggregerat IAPP kan spela en viktig roll vid pericytförlusten och BBB-försämringen hos AD-patienter. För att vidare undersöka denna hypotes har vi planerat ett större IAPP/BBB/AD projekt. Vi vill i den nuvarande ansökan sökt anslag för två projekt som ingår. I det första projektet vill vi mha 3D-celldodning och explantatmodeller undersöka hur aggregerat IAPP påverkar pericytfunktioner (vilket inkluderar BBB-permeabilitet, kärlstabilitet / reaktivitet och $A\beta$ -bortforsling) och undersöka om sådan påverkan kan motverkas mha insulin (IAPP stabilator) eller pramlintide (IAPP som inte kan aggregera). I det andra projektet kommer vi undersöka om plasma-autoantikroppar riktade mot aggregerat APP kan fungera såsom en biomarkör för hjärndeposition av IAPP och AD-patologi hos T2D-patienter. Studierna kommer att avsevärt öka vår förståelse för mekanismer som är inblandade i BBB-dysfunktion i AD och därmed driva utvecklingen av nya terapeutiska och diagnostiska verktyg betydligt framåt.

Malin Wennström