

Populärvetenskaplig sammanfattning- Helena Karlström

Bakgrund:

CADASIL är den vanligaste genetiska formen av stroke och leder till en långsam nedbrytning av hjärnan, mental reparation och slutligen död. I hjärnan hos CADASIL-patienter sker en nedbrytning av glatta muskelceller, som ingår i kärlväggen på artärer i hjärnans blodomlopp och som är viktiga för att stabilisera kärlväggen. Sjukdomen orsakas av mutationer i Notch3-genen som leder till giftiga ansamlingar av Notch3-aggregat runt kärnen och drabbar 5-15 av 100 000 personer. Tyvärr finns idag ingen lindring eller bot att få för denna sjukdom.

Målsättning:

Syftet med projektet är att undersöka möjligheten att utveckla ett vaccin för CADASIL i en musmodell med CADASIL. Mer specifikt, så skulle vi vilja undersöka möjligheten av att kunna vaccinera mot vad vi tror är de giftiga Notch3 proteinaggregaten med hjälp av antikroppar som vi vill ta fram. På så sätt hjälper man kroppens egna immunförsvaret att ta hand om dessa aggregat och skapa en möjlighet för att kärlsystemet återhämtar sig och förhoppningen är att detta kan helt hejda eller åtminstone kraftigt bromsa sjukdomsförloppet. Vidare vill vi mäta hur mycket det finns av vissa proteiner i blodet både hos CADASIL möss men även från CADASIL-patienter för att kunna göra en tidig diagnos samt även ställa prognos om sjukdomsförloppet för att sedermera kunna ge rätt behandling vid rätt tillfälle.

Arbetsplan:

Projektet kommer att utveckla antikroppar som är riktade mot delar av aggregatet Notch3. Vi kommer först att studera att dessa antikroppar känner igen Notch3 aggregaten i celler och sedan på vävnad från avlidna personer och även i musmodeller. Vi vill därefter undersöka om antikropparna kan motverka Notch3 aggregaten och skydda blodkärlen i en musmodell för CADASIL, som bildar Notch3 aggregat och en CADASIL-lik blodkärlspatologi. Vi kommer parallellt att utveckla en metod som mäter två olika proteiner i blodet som vi tror är viktiga för att upptäcka sjukdomen tidigt och också för att kunna ställa rätt prognos.

Betydelse:

Idag saknas bot och effektiv behandling för patienter som lider av CADASIL, vilket orsakar ett mycket svårt och utdraget sjukdomsförlopp under många år. I detta projekt vill vi testa en ny behandlingsstrategi för CADASIL, med målet att utveckla en behandling för sjukdomen. Vidare är det viktigt att veta när behandlingen ska sättas in och för det behövs en robust analysmetod av s.k biomarkörer i blodet. Ett positivt resultat från detta projekt skulle inte bara ge hopp till alla som drabbas av CADASIL, men också bana väg för vaccinbaserade/aggregathämmande behandlingar av andra sjukdomar som drabbar blodkärlen och dess funktion.