A cell-based assay for the diagnosis and study of Alzheimer´s disease

Erik Hjorth, Karolinska Institutet, Inst. för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Sekt. för neurodegeneration

Alzheimers sjukdom (AD) kännetecknas av en minnesstörningar nervcellsdöd i hjärnan. Minnesstörningarna orsakas av försvinnandet av nervceller, men även genom skadliga förändringar i de signalmolekyler som reglerar immunsystemet och nervcellernas funktion. Man kan se att immunsystemet reagerar med en inflammation i hjärnan vid AD genom ökade nivåer av inflammatoriska signalmolekyler, s.k. cytokiner, och genom att hjärnans egna immunceller, mikroglia och astrocyter, blir aktiverade. Denna inflammation kan driva på de huvudsakliga sjukdomsprocesserna i AD: överproduktion av proteinet -amyloid, och bildande av neurofibrillära nystan. Eftersom dessa även själva kan agera som immunsignaler så kan en självförstärkande ond cirkel vara en av orsakerna till att AD uppstår. Immunsystemet kan dock även agera på ett positivt sätt, eftersom det även har förmågan att läka och återställa skadad vävnad. Det verkar dock som om läkandeprocessen är hämmad i AD, och att inflammationen är låst vid ett sätt att verka som är skadligt. En läkandeprocess drivs av signalering av molekyler kallade tillväxtfaktorer. Dessa verkar skyddande på celler och har en positiv effekt på nervellersfunktion. I analogi med att läkandeprocessen verkar störd i AD så finns det tecken på att produktionen och signaleringen av tillväxtfaktorer är störd i hjärnan som är drabbad av AD. Det finns alltså en mycket komplex störning av hjärnans immunsignaler i centrum för sjukdomsprocessen i AD. Ett vanligt sätt att undersöka dessa signaler är att välja ut en eller flera av dessa och mäta nivåerna av molekylerna som medierar signalerna i t.ex. blod eller ryggmärgsvätska från patienter med AD och jämföra dem med nivåerna hos friska individer. Nackdelen med detta är att det finns ett mycket stort antal av dessa signalmolekyler, deras effekter är ofta överlappande, och kunskapen om deras effekter i olika förhållanden är överhuvudtaget begränsad. I detta projekt tänker vi använda en annan strategi: nämligen att exponera immunceller och nervceller för blod eller ryggmärgsvätska. Cellernas reaktioner ifråga om skadliga och läkande aktiviteter kommer att mätas, och skillnader mellan patienter med AD och friska individer analyseras. På så vis kan mönster av cellulära reaktioner som är typiska för AD identifieras, och ge ny information om sjukdomsprocesser relaterade till immunsystemet. Den kanske viktigaste användningen av denna metod är dock att den kanske kan användas för diagnostik av AD. Att kunna göra detta på ett tidigt stadium är av högsta betydelse för att kunna sätta in behandling, men är inte möjligt idag. Vi hoppas att detta projekt ska kunna hjälpa till både att hitta nya behandlingar baserade på modulering av immunsystemet, och att skapa metoder för tidig diagnostik av AD.