

Populärvetenskaplig beskrivning

Alzheimers sjukdom (AS) är den vanligaste formen av demens, som påverkar mer än 47 miljoner människor världen över. Uttrycket "demens" beskriver en förlust av mental förmåga som är kopplad till nedbrytning av nervceller, dvs signifikant progressiv förlust av hjärnceller, kallade nervceller, liksom förbindelser mellan dem. Som ett resultat av detta har personer med AS en generell minnesförlust, personlighetsförändringar och andra allvarliga kognitiva defekter som påverkar deras dagliga liv. Tyvärr är cirka 2% av Sveriges befolkning drabbad av AS. Den största kända riskfaktorn för AS är ökad ålder, och majoriteten av personer med AS är 65 år och äldre. AS är varken botbart eller irreversibelt. Om inte ett botemedel eller en behandling som kan stoppa sjukdomsprogressionen tas fram, kommer antalet personer med AS att fördubblas före 2030. Följdaktligen är kostnaden för AS stor - i Europa kommer kostnaden för AS mellan 2008 och 2030 att överstiga 250 miljarder euro, vilket kommer att skapa en enorm börda för vårt samhälle.

De kännetecknande patologier vid AS är närvaron av senila plack i hjärnregioner, speciellt regionerna för kognition och minne, t.ex. hippocampusen. Dessutom är en av de huvudsakliga teorierna som förklarar AS, den så kallade "amyloidhypotesen", baserad på tanken att amyloid-beta, proteinet som orsakar hjärnplacken som bildas hos patienter, är det som driver sjukdomen och leder till nervcellsdegenerering.

Det är inte förvånande att mycket ansträngningar har gjorts för att eliminera amyloid-beta från patientens hjärna. Men alla, inklusive den senaste kliniska studien av det experimentella AS-läkemedlet solanezumab, misslyckades slutligen. En orsak till detta är att amyloid byggs upp i hjärnan 15-20 år före det att symtomen visar sig, och därför behövs fokus riktas på AS tidigare i sjukdomsprogressionen.

Nyligen kunde vi med hjälp av synkrotronbaserad Fourier transform-infraröd mikrospektroskopi (μ FTIR), en ny och mycket känslig mikroskopiteknik, upptäcka förändringar i amyloid-beta som föregår amyloid plackbildning i humana AS-celler. Dessutom upptäckte vi en farmakologisk molekyl som heter Isoxazol 9 (ISX9) som lindrar dessa förändringar och därmed förmodligen kan förhindra bildandet av senila plack i en i en petriskål. Därutöver har vi tidigare använt en virusvektor, ett verktyg som vanligtvis används för att leverera genetiskt material in i celler, för att leverera ett nervcellsskyddande medel som heter NeuroD1 i hjärnan hos en mus med experimentell modell av AS. Effekten av detta medel var utmärkt eftersom det skyddade nervceller i hippocampusen och återställde kopplingar mellan dem som hjälper mössen som lider av AS att ha samma minneskapacitet som friska möss. Våra nuvarande data föreslår därför att ett botemedel mot AS kan bestå i att leverera NeuroD1 och ISX9 till AS-hjärnan.

I detta projektet föreslår vi att vi ska bekräfta den terapeutiska nyttan av NeuroD1 och ISX9 när den levereras till humana hjärnceller in vivo. Vi kommer att transplantera humana AS-hjärnceller i hjärnan hos möss och behandla dem med NeuroD1 och ISX9. Detta experiment tillåter oss att följa den långsiktiga effekten av NeuroD1 och ISX9 på human AS-hjärncellspatologi och senil plackbildning. Vi kommer också att undersöka effekten av vår behandling i humana AS-hjärnceller in vitro genom att utföra experiment som gör att vi kan identifiera vilka sjukdomsmekanismer som är inblandade i AS och hur de räddas. Detta kan möjligen tillåta oss att upptäcka nya och effektiva behandlingar.

Om projektet lyckas kommer det att leda till en ny möjlig behandling för att förbättra AS-patienternas livskvalitet och minska samhällskostnader kopplat till sjukdomen.