

## 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 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 en principiellt helt ny behandlingsform för 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 immunförsvar 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 ta fram en ny metod för att detektera vad aggregaten består av förutom Notch3 för att dels förstå sjukdomsprocessen men också för att hitta nya sätt att behandla sjukdomen.

### 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. Dessa antikroppar kommer även att användas parallellt med att ta fram en metod för detektion av aggregaten för att studera vilka andra proteiner som ingår i aggregaten. Detta kommer göras på vävnad från human och mus. Resultaten blir direkt vägledande i utvecklandet av ett vaccin för CADASIL patienter.

### 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 helt ny behandlingsstrategi för CADASIL, med målet att utveckla en terapi för sjukdomen. Ett positivt resultat från detta projekt skulle inte bara ge hopp till alla som drabbas av CADASIL, men också bana väg för vaccinbaserade behandlingar av andra sjukdomar som drabbar blodkärlen och dess funktion.