

## **Astroglia funktion vid Alzheimers sjukdom: Betydelsen av extrasynaptisk kolinerg signalering.**

Taher Darreh-Shori, farmakolog, docent

**Centrum för Alzheimerforskning.** Sektionen för klinisk geriatrik

Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle; Karolinska Institutet

Telefon: 08-524 835 29 eller 0708620230

**E-post: [taher.darreh-shori@ki.se](mailto:taher.darreh-shori@ki.se)**

De kolinerga nervcellerna påverkas selektivt och tidigt vid Alzheimers sjukdom (AD) men de bakomliggande mekanismerna är ännu okända. Acetylkolin (den kolinerga signalsubstansen) reglerar funktionen hos flertal olika nerv-stödande celler (gliacellerna) i hjärnan.

Vi har visat att det enzym som syntetiserar acetylkolin förekommer extracellulärt och dess funktion sannolikt är att upprätthålla ett vist extracellulärt acetylkolin nivå för att denna signaleringssubstans ska kunna nå de avlägsna gliacellerna i hjärnan. I detta sammanhang, amyloid-beta (A $\beta$ ) peptider (som under patologiska förhållanden så som vid Alzheimers sjukdom ansamlas i form av plack i hjärnan) spelar en fysiologisk funktion. Dessa peptider reagerar nämligen med både de enzym som bryter ner Acetylkolinet, dvs kolinesteraser och det enzym som tillverkar acetylkolinet. Genom dessa interaktion kan amyloid-beta peptiden höja eller minska, dvs finjustera mängden acetylkolin i hjärnan, och på så sätt dirigera den extracellulära kolinerga signaleringen och med detta den funktionella statusen hos gliaceller.

Våra studier tyder vidare att en balanserad och anpassningsbar astroglia status i hjärnan har en avgörande skyddande effekt mot utvecklingen av demens. Vid tidiga asymptomatiska stadier av AD förstärks den funktionella statusen hos astroglia cellerna, sannolikt för att motverka/neutralisera den patologiska miljön som uppstått i hjärnan. Min hypotes är att när astroglia cellerna lyckas med detta återuppstår balansen i hjärnan och individen utvecklar inte Alzheimers sjukdom. Alltså, först när denna mekanism misslyckas börjar sjukdomen att fortskrida sig i hjärnan.

Min arbetshypotes är att abnormal nivå av A $\beta$ , kan uppstå om det kolinerga signaleringen rubbas på något sätt, exv vid långvarigt stress, vid höga nivåer av apolipoprotein e4 (som är en genetisk riskfaktor till sjukdomen), eller vid användning av vissa läkemedel med anti-kolinerg effekt (t.ex. se vårt senaste [pressmeddelande](#)<sup>1</sup>). Rubbning i den kolinerga signaleringen sätter igång en ond cirkel genom att ändra produktionen av amyloid-beta peptider i syfte att återskapa balansen mellan kolinerga signaleringen och dysregleringen av gliaceller i hjärnan, vilket i sin tur leder till att amyloid peptider ackumuleras i hjärnan och orsaker amyloid-plack och skadlig inflammatoriskt tillstånd.

Det övergripande syftet med detta projekt är att få en djupare förståelse för denna mekanism samt att testa nya läkemedelskandidater som kan återställa balansen i den extracellulära kolinerga signaleringen och den skyddande astroglia funktion.

1. [https://nyheter.ki.se/nyupptackt-mekanism-kan-forklara-okad-risk-for-demens?\\_ga=2.189026924.675514552.1591001607-897840948.1591001607](https://nyheter.ki.se/nyupptackt-mekanism-kan-forklara-okad-risk-for-demens?_ga=2.189026924.675514552.1591001607-897840948.1591001607)