

The role of autophagy in pathogenic tau spreading in Alzheimer's disease

Makoto Shimoszawa, PhD

**Per Nilsson Lab, Division of Neurogeriatrics
Department of Neurobiology, Care Sciences and Society
Karolinska Institutet
Postal: 171 64 SOLNA, Visionsgatan 4, Bioclinicum J10:30
Visitor: 171 64 SOLNA, Akademiska Stråket 1, Bioclinicum J10:30**

Email: makoto.shimoszawa@ki.se

Phone: 076 565 43 48

Popular science summary in Swedish

Alzheimers sjukdom är den vanligaste formen av demens bland äldre och leder till bland annat förlust av minnet. Orsaken är att nervcellerna dör i hjärnan. Nyligen godkändes det första sjukdomsmodifierande läkemedlet för Alzheimers sjukdom, aducanumab en immunoterapi mot amyloid beta, av US Food and Drug Administration (FDA). Den terapeutiska effekten av aducanumab är dock fortfarande oklar. Även om ett stort antal tilltänkta mediciner har varit under prövning har de allra flesta inte gett önskad effekt. Det beror till stor del på att man fortfarande inte vet exakt varför nervcellerna dör i hjärnan. Därför är det mycket viktigt att ta reda på hur detta går till. Man vet sedan tidigare att hos patienter med Alzheimers sjukdom bildas klumpar i hjärnan som består av ett ämne som heter amyloid-beta samt proteinet tau som återfinns i höga nivåer i ryggmärgsvätskan och som spelar en viktig roll för diagnosen. Även om det verkar som om amyloid-beta driver sjukdomen så korrelerar tau bättre med kliniska symptom och man tror idag att framtida mediciner för Alzheimer kommer rikta sig både mot amyloid-beta och tau. För att kunna studera hur sjukdomen uppkommer har forskare skapat möss som också har mycket tau i hjärnan. I det här forskningsprojektet kommer vi att använda denna nya Alzheimermus som uttrycker mänsklig tau och även ta bort en viktig rengöringsfunktion i nervcellen som kallas autofagi. Autofagi tar hand om skräp i cellen som tex klumpar av protein. Vi har tidigare visat att det är just autofagi som bryter ned amyloid-beta i nervcellen. Hos nervceller som saknar autofagi ansamlas amyloid-beta inuti cellen vilket är giftigt och gör så att nervcellen dör. Intressant nog minskar avsaknad av autofagi dramatiskt inte bara nedbrytningen utan även utsöndringen av amyloid-beta. Denna upptäckt har helt förändrat synen på autofagins viktiga roll i Alzheimers sjukdom. Vi misstänker nu att autofagi också är med i utvecklandet av tau-patologin. Vi studerar därför i vår nya musmodell i detalj hur autofagi tar hand om tau och speciellt om autofagi är inblandat i utsöndringen och spridning av tau i hjärnan. Vår hypotes är att när vi tar bort autofagin kommer mer tau att samlas inuti neuronerna och göra dem sjukare, samtidigt som spridning av tau-patologin kommer att ändras. Våra preliminära data visar att en ökad tau-proteinackumulering sker inuti neuronerna då autofagin tas bort. Resultaten av våra mätningar kommer att kunna hjälpa oss att förstå varför nervcellerna hos Alzheimers patienter dör av tau-patologin vilket vi hoppas kommer att leda till nya terapeutiska ansatser potentiellt inbegripande autofagi för att behandla Alzheimers sjukdom.