

Förebyggande av kognitivsvikt och Alzheimerssjukdom genom återställning av balanserade funktionell status hos astroglia-celler.

Taher Darreh-Shori, farmakolog, docent

Centrum för Alzheimerforskning. Avdelningen för klinisk geriatrik, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle; Karolinska Institutet

Mobil Telefon: 0708620230 E-post: 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 (glia-cellerna) i hjärnan.

Vi har tidigare 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 glia-cellerna i hjärnan. Vi har även visat amyloid-beta (A β) peptider (som under patologiska förhållanden så som vid Alzheimers sjukdom ansamlas i form av plack i hjärnan) har en mycket nära och viktigt samspel med de enzymer som kontrollerar nivån av acetylkolin, dvs kolinesteraser som bryter ner och det enzym som tillverkar acetylkolin. Genom detta samspel kan A β peptiden höja eller minska, dvs finjustera acetylkolin nivån i hjärnan. Vår hypotes är att A β på så sätt dirigerar den extracellulära kolinerga signaleringen och med detta den funktionella statusen hos glia-celler.

Våra studier tyder vidare att en balanserad och anpassningsbar astroglia status i hjärnan har en avgörande skyddande effekt mot utvecklingen av demens. Vid tidiga asymtomatiska stadier av AD förstärks den funktionella statusen hos astroglia cellerna, sannolikt för att motverka/neutralisera den patologiska miljön som uppstått i hjärnan. Vår 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. Vi har hittills hittat ett godkänt läkemedel (som idag används mot depression) som vi tror kan användas för att förebygga utvecklingen av alzheimersjukdom då den kan gynna astroglia balansen i hjärnan. Artikeln är just nu under publicering(1).

Min arbetshypotes är att anormal nivå av A β , kan uppstå om det kolinerga signaleringen rubbas på något sätt, exv. vid långvarig 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 [pressmeddelande](#)) (2). Rubbning i den kolinerga signaleringen sätter i gång en ond cirkel genom att ändra produktionen av amyloid-beta peptider i syfte att återskapa balansen mellan kolinerga signaleringen och dysregleringen av glia-celler i hjärnan, vilket i sin tur leder till att A β peptider ackumuleras i hjärnan och orsakar A β -plack och skadlig inflammatoriskt tillstånd. Vi har nu delvis testat denna hypotes in en cellkultur-experiment på en kolinerg nervcellinje. Vi hämmade det enzym som producerar acetylkolin med hjälp av proton-pump hämmarna¹. Resultatet visar tydlig att farmakologisk hämning av acetylkolin produktion leder till neurodegeneration. Effekten var faktisk likvärdig med cellgiften, cisplatin som används mot cancer.

I nästa steg vi vill testa en rad nya läkemedel kandidater som kan öka acetylkolin produktionen. Vi vill bl.a. undersöka om dessa kan stoppa neurodegeneration samt astroglia-stödet till nervcellerna.

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.

Referenser:

1. Darreh-Shori T, Baidya AT, Brouer M, Kumar A, Kumar R. Repurposing duloxetine as a potent butyrylcholinesterase inhibitor — Potential cholinergic enhancing benefits for elderly individuals with depression and cognitive impairment. ACS Omega. 2024.
2. https://nyheter.ki.se/nyupptackt-mekanism-kan-forklara-okad-risk-for-demens?_ga=2.189026924.675514552.1591001607-897840948.1591001607