

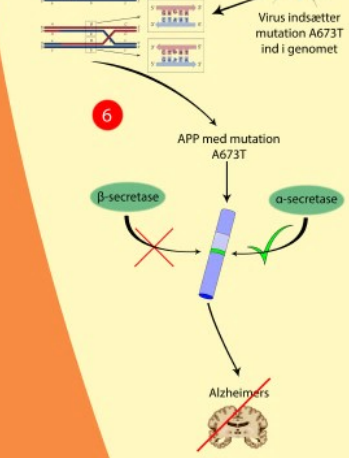
Figur 1 Rask celle



Alzheimers celle



Homolog rekombination af genet for APP



# Alzheimers – Så du kan huske det!

## Hvad er Alzheimers?

Alzheimers sygdom rammer Hippocampus, entorhinal cortex og amygdala, hvor den medfører neuronal degeneration, se øverst figur 1. Degenerationen udtrykker sig i form af tab af basale hjernefunktioner som minde dannelse og opretholdelse af korttids hukommelse. [16]

En mulig mekanisme bag udvikling af Alzheimers involverer  $\beta$ -amyloid precursor protein (APP), og forekommer ved en gain-of-function mutation i en af to presenilin-gener. [18] I dette tilfælde klæves APP proteinet af  $\beta$ -secretase, jf. figur 1.1, hvilket resulterer i proteinfragmentet C99.  $\gamma$ -secretase klæver derefter C99 med det neurotoksiske proteinprodukt amyloid  $\beta$ -protein til følge. Jf. figur 1.2. Amyloid  $\beta$ -protein med længden 40-42 basepar sammenklumper til plaques, som blokerer ionkanaler og glukosetransportører samt forårsager oxidativ stress på den postsynaptiske neuron, se figur 1.3. Det oxidative stress påvirker mitokondrier i den postsynaptiske neuron, hvilket leder til dårlig Bax-regulering som videre fører til aktivering af caspaser. Det andet produkt af kløvningen, sAPP, stimulerer caspase Casp-6 via DR6-receptoren i den præsynaptiske neuron, se figur 1.5. Caspaser er apoptoseregulerende enzymer, så begge produkter af  $\beta$ -secretases kløvning medfører apoptose i både den præsynaptiske og postsynaptiske neuron. [20] Denne destruktive mekanisme bag Alzheimers er kendt fra både mus og mænd. [5] [6] [7] [8] [9]

Et muligt behandlings mål er en genvirkning i genet for APP, hvor en punkt mutation medfører ændring af en aminosyre i genet. Alanin bliver til treonin, og blandt andet polariteten af aminosyrenes sidekæder medfører at  $\beta$ -secretase ikke kan binde sig, hvorfor de neurotoksiske proteinfragmenter ikke dannes, jf. figur 1.6. Mutationen, som kaldes A673T, menes også, at kunne forårsage grundlæggende aldersbetinget kognitiv tab og er altså en optimering af vildtypen. [4]

## Elektrofysiologiske målemetoder til monitorering af Alzheimers

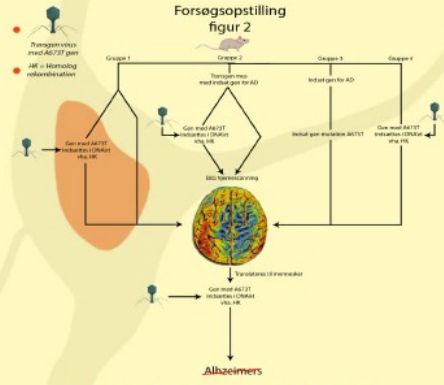
Neuronal aktivitet kan måles på forskellige måder (se tabel), og disse metoder kan rangeres i forhold til deres throughput. Af de mange metoder (voltage clamp, patch clamp, fMRI-scanning, PET-scanning, MEG-scanning, EEG-scanning) er EEG-scanning valgt til forsøget. [12] Metoden har et højt throughput og giver et overordnet billede af hjerneaktiviteten. EEG-scanningen måler neuronal aktivitet ved analyse af deres producerede elektriske aktivitet, altså ændringen af spænding over membranen som følge af stimulans. Reduceret aktivitet i hjernen tyder på neuronal degeneration, hvilket kendetegner Alzheimers sygdom. Ved brug af EEG-scanninger er det muligt at efterforske om hvorvidt en behandling mod sygdommen fungerer. En succesfuld behandling kræver, at den Alzheimers-påvirkede organisme ikke miste neuronal aktivitet efter behandlingen og stopper dermed yderligere progression i sygdommen. [17] EEG er en ikke-invasiv metode, da instrumentet ikke indtrænger i den organisme som skal undersøges. MEG er en opfølgning af magnetiske felter forårsaget af den elektriske strøm fra ioner under synaptisk transmission.

Metode	Invasivitet	Throughput	QR
fMRI	Invasiv	Høj Throughput	[QR]
Voltage clamp	Invasiv	Lav Throughput, præcis undersøgelse af en neuron	[QR]
Patch clamp	Præcisere og mere optede	Lav Throughput	[QR]
fPET	Invasiv	Lav Throughput	[QR]
PET	Invasiv	Høj Throughput	[QR]
MEG	Invasiv	Høj Throughput	[QR]

[2] [15] PET-scanninger anvender "tracer"-atomer, som oftest injiceres ind i organismen. Disse atomer kan binde til andre molekyler, som allerede har en kendt bane i organismen. Det nye molekyle, som nu udsender ioniserende stråling kan efterfølgende spores ved brug af en detektor. [14] fMRI-scanning er en måling af hjernens aktivitet i forhold til blodgennemstrømningen. De aktiverede/stimulerede dele af hjernen har en svagt øget blodgennemstrømning, i forhold til dem der ikke stimuleres. [1] [13]

## Referenceliste

[1] K. Wilimowska, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [2] C. G. Bellmann, *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [3] E. Delgado, *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [4] K. L. Pike, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [5] J. B. Rowe, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [6] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [7] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [8] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [9] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [10] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [11] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [12] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [13] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [14] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [15] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [16] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [17] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [18] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [19] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.  
 [20] S. J. DeKoski, et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019.



Undersøgelse af A673T's indflydelse på Alzheimers

Vi har opstillet et forsøg på mus for at kunne observere faktorer som spiller ind i Alzheimers, før forsøget foretages på mennesker. Forsøget mål er at simulere den præventive genmutation A673T, og dermed monitorere dens påvirkning af den neuronale degeneration ved Alzheimers. Forsøget har fire grupperinger: gruppe 1 som består af raske vild-type mus, gruppe 2 der består af transgene mus, der har en gain-of-function mutation i et af presenilin-generne. Dette vil føre til at  $\beta$ -secretase vil kløve APP, der endvidere fører til de toksiske plaque-strukturer. Den tredje forsøgsgruppe af mus er også transgen ved at have fået indsat genet med presenilin-mutation i den tidligere generations kromosomer, og senere fået indsat den gentilte A673T-mutation ved genopræs. se figur 2. Den sidste forsøgsgruppe er transgene mus der kun har A673T mutationen. Endvidere deles forsøgsgruppe 1 og 2 op, hvor hver halvdel af hver gruppe får indsat A673T mutationen vha. gentagen. Gentagenen foregår med virusen AAV5 som kan gennemtrænge blod-hjerne-barrieren, som i forvejen er svækket som følge af Alzheimers. Gentagenen udføres, når der monitoreres nedsat hjerneaktivitet ved EEG-scanninger, da det indikerer en begyndende neuronal degeneration, hvilket kendetegner Alzheimers. Genet indsættes ved homolog rekombination, som er illustreret på figur 3 med den reelle basesekvens. [10] Musesens hjerneaktivitet vil nu blive monitoreret vha. EEG-scanninger, som udføres med mikroelektroder ved forsøg med mus. [19] Forsøgets procedure ses på figur 2. Fordele ved forsøget er, at det kan give præcis information omkring A673T's betydning for Alzheimers. Hovedinformationen fra forsøget er dermed også A673T's funktion i forbindelse med Alzheimers, hvilket kan lede til andre forsøg, som ikke har ligeså mange etiske ulemper. Den foreslåede behandling er helbredende, da det modvirker dannelsen af de toksiske amyloide plaques ved Alzheimers. Dette bremser den neuronale degeneration, og kræver dermed ikke yderligere behandling. Virkningen af behandlingen vil kunne monitoreres ved hjernescanninger for de forskellige forsøgsgrupper.

Homolog rekombination af genet for APP

