

Analys av genuttryck vid Alzheimers sjukdom

Bakgrund

Alzheimers sjukdom är den vanligaste orsaken till demens och karaktäriseras av minnesproblem och andra kognitiva störningar. I hjärnvävnaden kan extracellulära plack och intracellulära tangles observeras. Plack är fibrillära proteininlagringar som framförallt består av amyloid- β (A β), ett 40-42 aminosyror långt proteinfragment. Den huvudsakliga beståndsdelen i tangles är det mikrotubuliassocierade proteinet tau.

I dag finns inga botemedel för sjukdomen utan de behandlingar som finns är snarare inriktade på att behandla symptomen. Mycket forskning sker inom fältet för att hitta nya behandlingar, men ingen har ännu hittat förklaringen till varför hjärnans nervceller dör. Sjukdomsorsakande mutationer i amyloidprekursorproteinet (APP), bl a de av vår grupp identifierade Svenska (KM670/671NL) och Arktiska (E693G) mutationerna, ger ökad bildning eller ökad aggregering av A β vilket starkt tyder på att A β direkt orsakar sjukdomen. En av hypoteserna om hur sjukdomen uppstår är att det är de extracellulära placken som är sjukdomsorsakande, men den hypotesen har fått mycket kritik eftersom mängden plack inte korrelerar med graden av kognitiv försämring. På senare tid har ett flertal studier indikerat att lösliga, mindre aggregat av A β är toxiska för nervcellen och kanske är de former som orsakar sjukdomen.

Projektet

Denna studie syftar till att undersöka hur olika geners aktivitet förändras i hjärnan vid Alzheimers sjukdom. För närvarande undersöker vi det totala genuttrycket i en transgen musmodell för Alzheimers sjukdom med mikroarrayteknik. Musmodellen är baserad på ett transgent uttryck av APP med både den svenska och den arktiska mutationen och uppvisar extracellulära plack i hjärnan på liknande sätt som patienter med Alzheimers sjukdom.

Initialt behöver resultaten från mikroarray-undersökningen verifieras med kvantitativ PCR. Ett antal gener kommer på grundval av dessa analyser att väljas ut och följas upp genom att undersöka uttrycket på vävnad från human hjärna. Framför allt kommer vi här att utnyttja ett material bestående av prover från olika hjärnregioner från patienter med Alzheimers sjukdom och jämföra dessa med hjärnor från friska kontrollpersoner.

Metoder

De metoder som kommer att användas är framför allt extraktion av RNA ur hjärnvävnad, RT-PCR av RNA till cDNA samt kvantitativ PCR med SYBRgreen. Även western blot, immunhistokemi och in situ-hybridisering kan bli aktuellt.

Betydelse

Detta forskningsprojekt kan leda till ny kunskap kring den genetiska bakgrunden till Alzheimers sjukdom.

Forskargruppen

Vår forskargrupp består f.n. av ett tjugotal personer. Vi har stor erfarenhet av att handleda examensarbetare och doktorander. F.d. examensarbetare kan kontaktas som referenspersoner.

Omfattning:	20p
Nyckelord:	Biomedicin, Neurologi, Biokemi
Ämnesområden:	Medicin, Biomedicin, Neurovetenskap och fysiologi
Geografiskt område:	Uppsala
Arbetets genomförande-period:	2007-01-15-2007-07-15

Företag/Organisation

Namn: Uppsala universitet

Kategori: FoU-högskoleinstitution/institut

Antal anställda: Upp till 250 anställda

Ingår i större organisation: N

Kontaktperson

(För företaget/organisationen)

Namn: Martin Ingelsson
Postadress: Uppsala Universitet
Rudbecklaboratoriet
Dag Hammarskjölds väg 20
Postnummer: 751 85
Ort: Uppsala
Telefon: 0706-827878

E-postadress: martin.ingelsson@pubcare.uu.se