

Potential för nya läkemedel mot demens

Serotoninerga receptorsubtypers betydelse för inläring och minne

Transmittorsubstansen serotonin, som har stor betydelse vid olika neuropsykiatriska sjukdomar, förefaller också ha betydelse för inläring och minne. Serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT) utövar sin effekt via 14 olika receptorsubtyper, både stimulatoriska och inhibitoriska. Syftet med studierna var att undersöka hur olika 5-HT-receptorsubtyper kan påverka minne och inläring hos gnagare, och om det är möjligt att förbättra minnet med hjälp av vissa ligander för 5-HT-receptorer. Vi använde oss av två olika minnestest för gnagare; det så kallade simbassängtestet (testar hippocampusberoende spatiellt minne) och det så kallade passivt-undvikande-testet (som bygger på aversiv betingning).

I minnestesten studerade vi effekterna av agonister och antagonist till två olika 5-HT-receptorer: 5-HT_{1A} och 5-HT_{1B}. En 5-HT_{1A}-receptoragonist försämrade inläringen och minnet hos råttor i simbassängtestet och i passivt-undvikande-testet. 5-HT_{1A}-antagonisten hade ingen effekt alls i simbassängtestet men motverkade agonistens försäm-

rande effekt på inläring och minne. I passivt-undvikande-testet, däremot, förbättrade antagonistens minnet.

Vi visade också att 5-HT_{1A}-antagonisten kunde motverka en minnesförsämring i passivt-undvikande-testet som vi hade framkallat genom att blockera muskarina acetylkolinreceptorer med hjälp av skopolamin. Skopolamin används i många minnestest på djur för att efterlikna den kolinerga bristen vid Alzheimers sjukdom. Utöver den lägre acetylkolinnivån vid Alzheimers sjukdom föreligger även en glutamaterg brist orsakad av pyramidcellsdöd i cortex och hippocampus. Ett sätt att efterlikna den glutamaterga bristen vid sjukdomen är att behandla djuren med glutamatereceptorantagonister. 5-HT_{1A}-antagonisten kunde även motverka en minnesförsämring i passivt-undvikande-testet orsakad av den glutamaterga antagonistens MK-801.

En 5-HT_{1B}-receptoragonist gav försämrad inläring och minne i båda typerna av minnestest. En 5-HT_{1B}-receptorantagonist gav en förbättring av min-

net i passivt-undvikande-testet, men inte i simbassängtestet. Däremot kunde inte 5-HT_{1B}-receptorantagonisten motverka minnesförsämringen efter skopolamin.

Dessa resultat visar att stimulering av både 5-HT_{1A}- och 5-HT_{1B}-receptorer påverkar inläring och minne negativt och att blockering av dessa båda receptorsubtyper kan förbättra minnet. Vidare indikerar fynden att 5-HT_{1A}-receptorantagonister har potential att fungera som läkemedel som kan motverka en minnesförsämring orsakad av både kolinerg och glutamaterg brist vid Alzheimers sjukdom.

Maria Lüttgen

maria_luttgen@hotmail.com

Avhandling: Maria Lüttgen. Serotonerga receptorsubtyper och inläring och minne. Med fokus på 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}- och 5-HT_{2A}-receptorer. Stockholm: Karolinska institutet; 2004. <http://diss.kib.ki.se/2004/91-628-6148-4/>

Ökad apoptos i myeloida förstadiet, brist på antibakteriella peptider hos patienter med svår medfödd neutropeni

Kongenital agranulocytos, svår medfödd neutropeni och Kostmanns syndrom är synonyma benämningar. Det är en sällsynt sjukdom, som drabbar den myeloida cellinjen och karakteriseras av neutropeni under $0,2 \times 10^9/l$ och en mognadshämning av myelopoesen i benmärgen. Den mest typiska kliniska bilden är ett barn som insjuknar under de första levnadsåren med bakteriella infektioner i hud, slemhinnor och luftvägar.

Barnläkaren Rolf Kostmann beskrev 1956 sjukdomen hos besläktade späda barn från en liten ort i Norrbotten, och han blev därmed den första som beskrev sjukdomen som ärftlig.

Från att ha varit en i princip dödlig sjukdom har behandling med först antibiotika och sedan granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) ökat överlevnaden, minskat infektionsbenägenheten och antibiotikabehovet samt förbättrat livskvaliteten. G-CSF botar dock inte sjukdomen. Patienterna fortsätter att få bakteriella infektioner, särskilt parodontala infektioner. Enda boten är stamcellstransplantation.

Vi har funnit att patienter med Kostmanns syndrom saknar den antibakteriella peptiden LL-37 i sina neutrofiler och i saliven. Antibakteriella peptider är viktiga för att vi ska kunna leva i samklang med våra bakterier på huden och i våra slemhinnor, för att vi ska kunna hålla en mikrobiell balans.

LL-37 har ett brett antibakteriellt spektrum, både mot gramnegativa och grampositiva bakterier. LL-37 är också effektiv mot *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, som är en känd parodontitpatogen och som en av våra patienter är koloniserad med. Detta betyder att fortsatt profylaktisk behandling hos tandläkare är viktig, trots normala nivåer av neutrofiler. Vidare kan defekter i de antibakteriella peptiderna möjligen ligga bakom annan infektionsbenägenhet, särskilt i slemhinnor. Antibakteriella peptider kan teoretiskt också tänkas bli en framtida behandlingsmöjlighet.

Vi har också funnit att dessa patienter har en ökad apoptos, programmerad celledöd, i myeloida förstadiet i benmärgen. Mitokondrieproteinet Bcl-2, som är ett

anti-apoptiskt protein, är nedreglerat, och cytokrom c, som stimulerar apoptos, frisätts kontinuerligt i dessa celler.

Dessa avvikelser är sannolikt förklaringen till mognadshämningen (brist på utmognade neutrofiler), som man ser i myelopoesen hos dessa patienter. Mitokondrien har en central roll i apoptos, och mitokondriemierad apoptos tycks vara en patogenetisk mekanism vid Kostmanns syndrom. Vi har också visat att behandling med G-CSF ökar nivåerna av Bcl-2 och minskar cytokrom c-frisättningen. Detta kan förklara neutrofilernas ökade överlevnad och att patienterna får normala nivåer av neutrofiler.

Göran Carlsson

goran.carlsson@kbh.ki.se

Avhandling: Göran Carlsson. Kostmann syndrome – a clinical and pathophysiological study. Stockholm: Karolinska institutet; 2004. <http://diss.kib.ki.se/2004/91-7140-059-1/>