

Reidun Torp

Alzheimer på cellenivå

Alzheimer on a cellular level

Intervjuet 12. januar 2011, Oslo



UNIVERSITÄT

Reidun Torp er utdannet cellebiolog fra Universitetet i Oslo. Hun skrev hovedoppgave om transmitteraminyser i hjernen. Etter studiene ble hun tilknyttet Anatomisk institutt ved Universitetet i Oslo. Hennes doktoravhandling fra 1995 fokuserte på aminosyren glutamat og utviklingen av hjerneskader som følge av svikt i energi og blodtilførsel til hjernen. I andre halvdel av 1990-årene var Torp ved Universitetet i California, i Irvine, der hun blant annet begynte å se på Alzheimers sykdom. Det har hun, ved siden av andre ting, fortsatt med i de siste ti årene.

Alzheimers sykdom rammer mange, først og fremst eldre. Anslagsvis 70000 mennesker i Norge i dag har sykdommen. På verdensbasis regner man med ca 30 millioner syke. Med stigende levealder i mange land er det grunn til å forvente en betydelig stigning av antall syke.

Senile plakk

Sykdommen defineres og skilles fra andre typer demens blant annet av at det finner sted proteinopphopninger vesentlig i form av amyloide fibriller (små fibre av faste, stivelsesliknende proteiner) i nerveceller i de syke delene av hjernen. Og det dannes spesielle avleiringer (såkalte senile plakk) i de syke områdene. Avleiringene kommer gjerne først i de områdene i hjernen som har med hukommelse å gjøre. Sykdommen utvikler seg i stadier og etter hvert dannes det avleiringer i hele hjernen. Man vet ikke hvorfor eller hvordan dette skjer. Fibrillene i avleiringene er skadelige og setter opp en slags "betennelsesreaksjon" slik at cellene i området rundt angripes og ødelegges. Etter hvert som sykdommen utvikler seg, slutter større og større deler av hjernen å fungere.

Grensene mellom å være frisk og å ha Alzheimer er uklare. Mange friske eldre har det man kan kalle for en mild form for patologi i form av spredte amyloide plakk og nerveceller med tegn på ødeleggelse og død. Noen mennesker har ingen symptomer selv om de strengt tatt "tilfredsstillende" kriteriene mht plakk og celledød for å være syke. Mange kan gå over lengre tid med sykdommen undiagnostisert. I de tidlige stadiene arter den seg som oftest ved manglende evne til å få med seg det som skjer og til huske noe nytt. Etter hvert kan personen bli (steds)forvirret og/eller irritert. Sykdommen går også ut over språk og

Reidun Torp holds an MSc in cell biology from the University of Oslo. She wrote her thesis on amino acid transmitters in the brain. After her studies, she was affiliated with the Department of Anatomy at the University of Oslo. Her doctoral dissertation in 1995 focused on the amino acid called glutamate, and the development of brain damage caused by failure of energy and blood flow to the brain. In the second half of the 1990s, Torp worked at the University of California, Irvine, where she investigated various aspects concerning Alzheimer's disease. Since then, Torp has continued to do research on Alzheimer's disease.

Alzheimer's disease affects many people, especially the elderly. Today, approximately 70 000 people in Norway are estimated to have this disease. Globally about 30 million people have been diagnosed. Because of the rising life expectancy in several countries, there is reason to expect a significant increase in the number of people diagnosed in the future.

Senile plaque

The disease is defined and distinguished from other types of dementia primarily because of the protein-accumulation that takes place mainly in the form of amyloid fibrils (small fibers of starch-like proteins) in the nerve cells in the affected parts of the brain. These proteins create special deposits (called senile plaques) in the affected areas. The deposits tend to develop first in the areas of the brain that have to do with memory. However, the disease develops in stages and after a while the amyloid deposits will have spread throughout the brain. Nobody knows why or how this happens. The fibrils in the deposits are harmful and create a kind of inflammatory response in the brain which leads to the cells in the surrounding area getting attacked and destroyed. As the disease progresses, more and more parts of the brain stop functioning.

The borderline between being healthy and having Alzheimer's disease is unclear. Many healthy elderly have what one might call a mild form of pathology because tests show that although they function normally, they do have traces of scattered amyloid plaques and affected nerve cells in their brain. Some people have no symptoms even if they meet all the criteria of the disease in regard to plaque and cell death. For this reason many people may go undiagnosed for a long time before the disease is discovered. The earliest

langtidshukommelse og personen trekker seg gjerne mer og mer tilbake etter hvert som sansene svekkes og de ulike kroppsfunksjonene gradvis går tapt. Den gjennomsnittlige levealderen etter at diagnosen er stilt er ca ti år.

Årsakene ikke kjent

Årsakene til Alzheimer, hvorfor noen får sykdommen og andre ikke, er ikke kjent. Det er først og fremst eldre som blir syke. I noen tilfeller er det også en komponent av arv til stede, men de fleste rammes tilfeldig, sett ut fra det kunnskapsgrunnlaget vi har i dag. Det finnes ingen medikamentell kur som kan forebygge eller kurere Alzheimer. Imidlertid kan klassiske helseråd og leveregler som rikelig mosjon og fysisk aktivitet, sunt kosthold og aktiv innsats for å holde hjernen i trim (med kryssord, utenatføring eller å lære seg nye ferdigheter) ha betydning for å forebygge sykdommen, understreker Torp.

I Norge i dag (2011) er fire medikamenter tilgjengelig for bruk i behandlingen. Tre av disse bidrar til å øke nivået av signalstoffet acetylcholin i hjernen. Det økte nivået bidrar til å "kompensere" for skadde eller ødelagte nerveceller og kan gi noe forbedret funksjonsnivå tidlig i sykdomsforløpet. Pasientene kan bli mer oppmerksomme, interesserte og initiativrike. Lengre ute i sykdomsfasen gir ikke disse medikamentene noen forbedring, men de kan bidra til å utsette forverring. Det fjerde godkjente medikamentet bidrar til å dempe overaktivitet i en av glutamatreseptorene i hjernen. Det har slik sett en annen virkemåte. Målet med dette er imidlertid det samme som for medikamentene ovenfor, å bedre den kognitive kapasiteten.

Medikamentene kan bidra til å bedre pasientens livssituasjon tidlig i sykdomsforløpet, redusere omsorgsbehovet og gjøre det lettere for pårørende og de nære omgivelsene. De kan bidra til å utsette tidspunktet for innleggelse i pleiehjem. Ingen av dem berører imidlertid årsakene til sykdommen. Det er et stort forskningsmål nå, å komme nærmere en kur som enten hindrer utvikling av sykdommen eller som kan bidra til å reversere den.

Reidun Torp har drevet grunnforskning innenfor dette feltet de siste ti årene, først og fremst gjennom bruk av ulike musemodeller og studier av preparerte hjernesiver.

signs during the initial stages of the disease are usually noticed in the person's inability to grasp what is happening around them, or in showing signs of struggling to remember or learning something new. After a while the person will often start to confuse locations and in general become more disoriented. The disease also affects the persons' language and long-term memory. As the senses weaken and the various body functions are gradually lost, the person is likely to withdraw more and more from his/her surroundings. The average life expectancy after having been diagnosed with Alzheimer's disease is about ten years.

The causes not known

The causes of Alzheimer's disease are not known. However, it is primarily the elderly who become sick. Based on the knowledge we have today, there may be hereditary components that cause the disease, but still most people seem to be affected by chance. There is no medical cure that can prevent or cure Alzheimer's disease. However, Torp believes that healthy living most likely will have positive impact on preventing the disease. For this reason, we should make sure to get plenty of exercise, keep a healthy diet as well as make an active effort to keep our brain in shape (with crossword puzzles, learning by heart or trying to adopt new skills).

In Norway today (2011) there are four drugs available for use in treatment of Alzheimer's disease. Three of these drugs help increase the level of the neurotransmitter called acetylcholine in the brain. This increase of acetylcholine in the brain "compensates" for the injured or damaged nerve cells, and may lead to slightly improved brain functions in the early stages of the disease. Patients may become more attentive, interested and enterprising. However, while these medications won't provide any long term improvement, they may contribute to delaying the deterioration of the brain functions.

The fourth approved drug differs slightly from the others because it helps reduce the activity of one of the glutamate receptors in the brain. However, the aim of this drug is the same as for the other three; to improve the cognitive capacity of the patient.

All these drugs may improve the patient's life early on in the disease, as well as making the situation somewhat easier on relatives, because the patient will be able to execute more

Alzheimer-mus

Mus får ikke Alzheimers sykdom, men de kan få noe som likner. Forsøkene utføres på spesielle genmanipulerte mus, såkalte transgene Alzheimer-mus, som har blitt utviklet i løpet av de siste årene. Musene utvikler en sykdom som på mange måter minner om Alzheimer hos mennesker, med dannelse av proteinavleiringer i form av amyloide plakk. De muliggjør dermed både studier av hvordan plakkene først dannes og hvordan de påvirker de omkringliggende cellene. Måten musene blir syke på, skiller seg imidlertid fra Alzheimer hos mennesker. Hos musene rammes hele hjernebarken samtidig. Sykdommen utvikler seg ikke gradvis i forskjellige deler av hjernen slik som Alzheimer hos mennesker. Musmodellene gir dermed ikke så godt grunnlag for å studere sykdomsutviklingen i de ulike stadiene, men er gode modeller for å studere de cellulære mekanismer som går forut for sykdommen.

Torp kartlegger de kompliserte molekylære prosessene omkring utviklingen av sykdommen; hvordan og hvorfor hjernen blir syk. Et hovedmål er å forstå mer om hvorfor de amyloide proteinene felles ut og avleires i hjernen og hvorfor omkringliggende nerveceller ødelegges og dør. Om det er en eller flere mekanismer som gjør at nerveceller dør, er fortsatt uvisst, men mest sannsynlig er det et komplisert samspill med til dels ukjente molekyler som medfører at miljøet rundt og i nervecellene blir usunt.

I modellene undersøkes mus som er unge, 1-3 måneder gamle, før sykdommen har brutt ut. Det skjæres tynne snitt av hjernen som så prepareres og undersøkes i mikroskop. Utskillelsen av amyloide proteiner og stoffutvekslingen over blod-hjerne-barrieren står i sentrum for undersøkelsene. Når musene er ca. 6 måneder gamle, avleires amyloide plakk, og på disse musene gjøres det undersøkelser av plakkdannelse, og hvordan man kan påvirke utskillelsen av dem.

Det finnes i dag ikke medikamenter som kan hindre dannelsen av amyloide plakk. Den internasjonale farmasøytiske industrien har imidlertid en rekke ulike medikamenter under utvikling i forskjellige stadier, både i fase 1 (der resultater fra dyremodeller overføres som en første test på mennesker) og fase 2 og 3 (der dosering utprøves og bivirkninger dokumenteres). Det er et mål for forsk-

everyday tasks on his/her own, and therefore requires less supervision. The drugs may help to postpone the time of admission to nursing homes. However, since no medication is yet able to treat the actual cause(s) of the disease, it is a key goal for the researchers today to contribute in finding a cure that will either prevent the development of the disease or help to reverse the process.

Reidun Torp has done basic research on Alzheimer's disease over the past ten years, through the use of various mouse-models and studies of prepared brain slices.

Mice with Alzheimer's

Mice do not get Alzheimer's disease, but they can develop something similar. Torp's experiments are therefore carried out in genetically engineered mice, also known as transgenic mice for Alzheimer's disease. These methods have been established over the past few years. In these mice amyloid deposits similar to senile plaques develop in an age depending manner, and mimic the hallmark of the disease observed in humans. By using mice models in her research, Torp is able to study how such plaques are formed and how the plaques affect cells in the diseased area of the brain.

Torp focuses on mapping the complex molecular processes that are involved in the development of this disease. The goal is to record data on how and why the brain becomes affected, by trying to understand why these protein fibers are released and deposited in the brain and why surrounding nerve cells are damaged and die. Nobody knows if there are one or several mechanisms that cause nerve cells to die, but most likely it is a complex interaction between partially unknown molecules that affect and changes the environment in and around the nerve cells into an unhealthy situation.

The researchers start to examine the mice while the animals are quite young, only 1-3 months old. At this point the disease is at an initial stage. The researchers cut out thin sections of the brain which are then prepared and examined under a microscope. The researchers investigate the changes in various protein complexes, and how these interact with solute exchange over the blood-brain barrier. When the mice are about 6 months old they develop amyloid plaques, and now the researchers can study plaque formation, as well as how to influence the development and clearance of these.

ningsfeltet å finne medikamenter som kan hindre at sykdomsprosessen løper så langt at hjernen ødelegges. Det vil enda gå mange år før medikamentene som er under utprøving, eventuelt blir tilgjengelig i den alminnelige sykdomsbehandlingen. Det gjøres også eksperimenter med spesielle vaksineprogrammer for å forsøke å reversere sykdommen hos dem som allerede er syke blant annet ved å løse opp de senile plakkene.

Forskningen på mus kan også gi kunnskaper som kan ha relevans for andre sykdommer der nerveceller dør, som for eksempel amyotrofisk lateral sklerose (ALS), Huntington og andre prionsykdommer. Arvematerialet vårt utsettes også til en hver tid for angrep som truer med å ødelegge det. Samtidig har vi et beskyttelsessystem som hele tiden reparerer og beskytter. Et sentralt spørsmål er om det er svikt i disse reparasjonssystemene som på en eller annen måte disponerer for eller kan være en begynnende årsak til nevrologiske sykdommer. I kartleggingen av dette kan alle små og store undersøkelser og funn komme til å bidra på viktige måter, understreker Reidun Torp.

There are currently no drugs that can prevent the formation of amyloid plaques. However, the international pharmaceutical industry does have a variety of drugs under development. However, these drugs need to be tested and approved on several levels before they can be used and sold as a common treatment. Stage one of these tests is that the results found in animal models are so encouraging that the drug can be tested on humans for the first time to see if the results are the same. If the drug is approved during the initial phases, it will be taken to the next step where the dosage is tested and possible side effects documented. At the moment the pharmaceutical industry are testing drugs for the treatment of Alzheimer's disease which have already been approved both on phase one and two.

Still, it will take many years before these drugs have passed through all the criteria and approved as common treatment for the disease. Besides, there is always the possibility that these drugs will never become approved, therefore research has to continue to find new strategies for interventions.

Meanwhile, experiments on special vaccination programs are being performed, where the aim is to see if this treatment might dissolve senile plaques in patients who are already affected with the disease.

Research in mice can also provide knowledge that may have relevance for other diseases in which nerve cells die, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Huntington's disease and prion diseases. Our DNA (genome) is exposed at all times to various attacks that threaten to destroy it. At the same time we have a protection system that constantly repairs and protects. A key question is if it is because of a failure in this repair system that causes us to become vulnerable to neurological diseases. Throughout this research, Torp says, all discoveries whether they are big or small may prove to be very significant.

