

“ALZHEIMER’S DISEASE-SPECIFIC TRANSCRIPTOMIC AND EPIGENOMIC CHANGES IN THE TRYPTOPHAN CATABOLIC PATHWAY”

Kyonghwan Choe, Muhammad Ali, Roy Lardenoije, Renzo J.M. Riemens, Ehsan Pishva, Horst Bickel, Siegfried Weyerer, Per Hoffmann, Michael Pentzek, Steffi Riedel-Heller, Birgitt Wiese, Martin Scherer, Michael Wagner, Diego Mastroeni, Paul D. Coleman, Alfredo Ramirez, Inez H.G.B. Ramakers, Frans R.J. Verhey, Bart P.F. Rutten, Gunter Kenis & Daniel L.A. van den Hove
Publicerad: 30-November-2024

VETENSKAPLIG ARTIKEL - PROJEKTARBETE



Författaren: Denis Kagimu
Handledaren: Anders Inghage
Biologi 2
Komvux Norrköping
Höstterminen 24
2024-12-07

Introduktion: Alzheimers sjukdom (AD) är en heterogen neurodegenerativ störning som kännetecknas av gradvis kognitiv nedgång och ofta uppvisar samexisterande metabolisk dysfunktion. AD har ingen behandling idag och är den vanligaste typen av demens där 50%-75% av demens fall är den. Orsaken till AD är fortfarande otydlig men studier har visat att mekanismer som tryptofan (TRP) möjligtvis deltar i orsaken av AD.

TRP är en grundläggande aminosyra som vi endast får via mat eller kosttillskott och den fungerar som en väg som är centrerad kring molekyler som till exempel kynurenine (KYN), serotonin, tryptamin och proteinsyntes. I tvärsnittstudier visades det att i AD patienter minskades plasma KA koncentrationer medan QA koncentrationer ökade. I post-mortem hjärnstudier visade det höga koncentrationer av QA i hippocampus, där QA finns också i neuroner av en AD patient. Studier har också visat en minskning i NAD nivåer vid normal åldrande men också under neurodegeneration. NAD är en coenzym centrerad till metabolism, särskilt av adenosine triphosphate (ATP)

Syften och frågeställningarna: Syftet med denna studie är för att undersöka i vilken utsträckning TRP- och NAD-associerade gener påverkas i AD på transkriptionsnivå såväl som vid DNA-metylering (5-metylcytosin [5mC]), DNA-hydroximetylering (5-hydroximetylcytosin [5hmC]), och omodifierat cytosin [5uC]).

- Vi ska undersöka TRP- och NAD-pathways, associerade gener genom transkriptomisk- och DNA(hydroxi) metyleringsprofilering med användning av mänsklig post-mortem gyrusvävnad (MTG) från AD-patienter och kontroller.

Detta område i hjärna valdes då MTG ses vara det område som affekteras tidigast i AD patologi och tidigare studier har visat skillnader i globala DNA-metylerings- och hydroximetyleringsnivåer i denna region vid AD.

Metoder och Material: MTG DNA prover från både AD-patienter (n=45) och neurologisk normal kontroll (n=35) erhöles från BBDP-givare (Brain and Body Donation Program) och lagras på Brain and Tissue Bank vid Banner Sun Hälso Forskningsinstitutet (BSHRI; Sun City, Arizona, USA). Det genomfördes Braak-stagning för att bedöma graden av neurofibrillary patologi, då bedömningen kategoriseras över nyckel regioner i hjärnan, (pänn-, tinnings-, hjäss- och nackloben, samt hippocampus och entorhinal cortex.

Information om åldrande, kognition och demens i de primära patienterna erhöles från (AgeCoDe), en studie som har sitt mål i att hitta MCI och demens så tidigt som möjligt. Denna studie inkluderade 3327 icke-demens individer på baselinen. Enligt Lardenoije et al, just denna studien använde sig av 96 individer (över 70 år). Av dessa konverterades 41 till AD patienter under studien och 42 kontroller visade inga tecken på kognitiva störningar på baslinjen och inte 4.5 år senare. De 13 som var kvar visade ingen förändring men endast för 4.5 år och blev de AD-patienter.

Mer information samlades från Biobank Alzheimer Center Limburg (BBACL). Det är en pågående klinisk kohortstudie med patienter som remitterades till Minneskliniken vid

Maastricht University Medicinska Center + (MUMC +) i Nederländerna för utvärdering av deras kognitiva besvär. Dessa patienter diagnostiserades antingen med subjektiv kognitiv nedgång (SCD), mild kognitiv funktionsnedsättning (MCI) eller demens.

Resultat: Baserat på de tre systematiska databaser, en gene med 60 TRP- och 57 NAD-associerade gener. Utöver de 60 identifierade TRP pathways-associated gener, 56 gener inkluderades i mikroarrayanalys. Efter rättelse, 12 av dessa gener visade en betydande differentiellt mRNA- uttryck hos AD patienter tillskillnad från kontroller.

För att undersöka uttrycksförändringar i TRP- och NAD-relaterade gener, genomfördes en transkriptomiska profileringen inom MTG. 31,726 gener identifierades, 11,459 visade att vanligtvis uttrycka annorlunda mellan AD-patienter och åldersmatchade kontrollindivider. Efter justering av multipla tester, 7,776 /31,726 (24,5%) gener visade en betydande differens på mRNA-nivå. TRP vägen visade endast 21,4% (12/56 gener) anrikningspoäng, KP som står för 90% av all TRP metabolism visade en 41,7% (5/12 gener) anriknings poäng. Slutligen visade NAD-vägen en ankringspoäng på 38,5% (20/52 gener). NAD-vägen är uppdelat i två undervägar, den Salvage-väg som visade 34,14% (14/41 gener) och den Preiss-Handler-väg som visade 50% (8/16 gener).

Efter undersöktes associering mellan NAD-associated mRNA med DNA methylation skillnader på nivåer av 5mC, 5hmC och 5uC. I TRP-väg visade de normal betydelse för 19/847 probes, 18/510 probes och 29/847 probes respektive. I NAD-väg visade de normal betydelse för 20/1009 probes, 18/632 probes och 35/1009 probes respektive.

Discussion: 12 associerade gener för TRP-väg och 20 associerade gener för NAD-väg visade sig att vara differentiellt uttryckta i MTG hos AD patienter tillskillnad från kontroller. Geneuppsättningarna i den vanligaste TRP-vagen, NAD-väg och Kynurenine-väg, visar en anrikning på mRNA-uttrycksnivån. IDO2 identifierades i den DNA (hydroxi) metylering-, AD-patologi- samt GRN-analysering som en immunreglerande gen i AD. I den AgeCoDe kohortstudie märktes det att en del av IDO2 (cg11251498), visade en betydande skillnad mellan de som fick AD och de som inte.

Slutsats: Slutligen studien har presenterat ny information om associerade gener i TRP- och NAD-väg hos AD patienter. Dessa uppfinningar ger ett preliminära bevis som tyder på att IDO2, särskilt cg11251498, skulle kunna vara en kandidat biomarkör för AD. Däremot krävs vidare forskning för att klarlägga IDO2s terapeutiska potential. De neuroprotektiva effekter observerat med IDO1-hämning i AD patologi visar att IDO2 skulle också fungera som ett lovande terapeutiskt mål.