

Navn: Malene Overby

Ph.d.-titel: Discovery of novel interacting proteins of the sortilin receptor – mechanistic insights into the regulation of a key protein involved in neurological and psychiatric disorders

## **Når der er ubalance i proteinerne i vores menneskelige styresystem – hjernen**

Hele vores krop er bygget op af flere milliarder forskellige proteiner, som kan nedbrydes og genanvendes afhængigt af hvor stor efterspørgslen efter dem er. Dette er med til at gøre vores hjerne fleksibel og forandringsparat. Faktisk er det en af de afgørende faktorer for at vores hjerne kan fungere som et styresystem for vores bevægelser, have en samtale, huske eller finde vej. Et styresystem som vi bruger hver dag og ofte uden at tænke over det. Det er derfor utrolig vigtigt at vores hjerne er effektiv, fejlfri og fleksibel. Dette stiller store krav til de proteiner, der er i vores hjerne, men også til hvordan de justeres. Proteinerne arbejder nemlig sammen i et stort netværk, hvor de påvirker hinanden på forskellige måder og i forskellig grad. Samarbejdet gør at vores hjerne kan opretholde den korrekte proteinbalance alt efter behov. Men hvad sker der, når proteiner ikke påvirker hinanden korrekt, så det medfører ubalance i vores hjerne? Det korte svar er, at vi udvikler forskellige former for sygdomme. En af disse sygdomme er Alzheimer.

### **Alzheimer – en sygdom som skaber ubalance i vores proteiner i hjernen**

Alzheimer er den hyppigste form for demens. I Danmark menes 87.000 danskere over 65 år at leve med demens. Dette tal forventes at stige til 137.000 danskere i 2035. Demens har fatale konsekvenser for den enkelte person, da det påvirker deres hukommelse, orienteringsevne, adfærd og ikke mindst deres personlighed. Alzheimerpatienter kan ikke længere tage vare på sig selv, og bliver derfor dybt afhængige af deres pårørende og at kunne få daglig hjælp. Dette betyder at sygdommen ikke kun har store menneskelige omkostninger for den enkelte person, men også for familien, der bidrager med omsorg og personlige ressourcer. Sygdomme har også store omkostninger for samfundet, i form af sociale og sundhedsmæssige ydelser. I dag findes kun meget få lægemidler, som har vist sig at have en lille effekt på at reducere udviklingen af Alzheimer. Det er også afgørende at lægemidlet bliver givet tidligt i sygdomsforløbet, hvilket er problematisk da den sygdomsramte ofte får diagnosen sent. Vi har derfor et meget stort behov for at blive klogere på sygdommen.

De sidste 50 års forskning, har vist at demens ikke kun er én type sygdom, og at der findes flere årsager til at sygdommen opstår. De forandringer vi ser skyldes en ophobning af proteiner i hjernen, der resulterer i at vores hjerneceller langsomt går til grunde. Hvilken type af proteiner der ophobes i vores hjerner, varierer mellem de forskellige typer af demens. Det er derfor vigtigt at vi øger vores forståelse for, hvad der sker med proteinbalancen i vores hjerner.

### **Hvorfor er forskning af proteiner vigtig**

Min store interesse er proteiner, og specifikt de proteiner som findes i vores hjerne – at nærstudere dem, at forstå hvordan de arbejder sammen og påvirker hinanden. Jeg har forsket i proteiner de sidste 3 år, med det formål at generere ny viden. Dette betyder at jeg bruger teorier og sætter hypoteser op, som jeg tester ved at lave eksperimenter. Jeg bruger derved forskning til at blive klogere på proteinbalancen i vores hjerne. Denne viden kan anvendes til at øge vores forståelse af sundhed, alderdom og sygdomme.

I vores hjerne findes der rigtig mange proteiner som arbejder sammen. Vi kender allerede en stor del af dem, men vi kender ikke dem alle sammen, endnu. Dette betyder at vi heller ikke forstår hvilke proteiner, der kan spille en vigtig rolle, når der skabes ubalance i vores hjerner. Ofte er det ikke kun et enkelt protein som spiller en vigtig rolle, men samspillet mellem flere proteiner og deres påvirkning af hinanden. Dette øger kompleksiteten i at forstå hvad der foregår.

Ved bid for bid at øge vores forståelse af samarbejdende proteiner og deres påvirkning af hinanden, kan vi forbedre vores muligheder for at forhindre eller nedsætte risikoen for at udvikle Alzheimer, og måske endda udvikle nye og bedre lægemidler.

## **Men hvordan undersøger man proteiner og deres samarbejde? Hvor starter man? Og hvor slutter man?**

Jeg tog udgangspunkt i et protein som kaldes sortilin, da sortilin kan spille en vigtig rolle i depression, men også i demenssygdomme. Sortilin er med til at styre et helt bestemt signal i vores hjerne. Signalet hedder apoptose, og er en form for programmeret celledød, som får vores hjerneceller til at gå til grunde. Da hjerneceller kun i ringe grad erstattes af nye celler, er det vigtigt at der ikke opstår ubalance i dette system. Sortilin er således yderst interessant i forhold til sygdommen Alzheimer, fordi man her ser at hjernecellerne begynder at gå til grunde.

Vi ved rigtig meget om hvilken rolle sortilin spiller i apoptose, men vi ved meget lidt om hvilke proteiner der samarbejder med sortilin for at op- og nedjustere sortilinbalancen i hjernen. Hvis vi kan forstå hvordan sortilin bliver op- og nedjusteret, kan vi i fremtiden få en forståelse for hvordan vi kan opretholde den korrekte sortilinbalance i hjernen, og dermed øge vores forståelse af hjernen samt hvordan vi kan holde den i balance.

Fokus for min forskning blev derfor at finde nye proteiner, der samarbejder med sortilin, og som har egenskaberne til at påvirke sortilinbalancen. Dette er stadig ikke nogen nem opgave, da hjernen består af et kæmpe netværk af proteiner som arbejder sammen. Heldigvis kan man bryde dette store netværk ned i mindre dele. De her mindre dele kan sammenlignes med individuelle lyskæder, hvor lyskæderne kan sættes sammen til et større netværk på kryds og tværs. Disse lyskæder er ikke alle sammen ens; hver pære i lyskæden udgøres af et enkelt protein, og alle pærer i hver lyskæde er forskellige. Vi har gennemgået et kæmpe "menneskeligt" bibliotek for en lang række forskellige proteiner, som kunne sidde i samme lyskæde som sortilin. Her fandt vi et protein, som kaldes NSG1, der viste sig at være rigtig interessant.

### **NSG1 – et lille protein med stort potentiale**

Ud fra litteraturen har NSG1 de egenskaber, der er nødvendige for at påvirke sortilinbalancen i vores hjerne. Jeg har derfor designet eksperimenter som sætter NSG1 ind i vores lyskæde, så jeg kan observere hvordan NSG1 påvirker sortilin. Når jeg gør dette, ændres lysstyrken af vores lyskæde. Pæren med sortilin begynder at blive svagere, når pæren for NSG1 er til stede. Dette betyder at NSG1 påvirker sortilin på en måde, som gør at der er mindre sortilin. Balancen for sortilin bliver nedjusteret. Denne opdagelse er helt ny.

Men jeg vil vide mere. Hvordan kan NSG1 have denne påvirkning på sortilin? Hvordan virker deres samarbejde? Hvor sker dette samarbejde? Min første hypotese var at sortilin bliver flyttet hen i en anden

lyskæde. Dette blev testet med rigtig mange forskellige eksperimenter, efterfulgt af optimeringer og gentagelser. Eksperimenterne tog et år, hvor jeg gik ned ad flere forskellige veje for at undersøge min hypotese. Vejene var snoede og tidskrævende. Mine eksperimenter viste der ikke var nogle ændringer. Sortilin var ikke blevet flyttet et andet sted hen. Dette var ikke den rigtige hypotese. Hvad så nu? Jeg gik derfor i tænkeboksen igen og nærstuderede mine resultater igen og igen. Det var først, da jeg kun forholdt mig til mine resultater, at jeg så det. Der var det! Ved første øjekast var det egentlig et meget ubetydeligt resultat. En fejl – måske endda bare en fejl som skyldes eksperimentet. Men der var noget ved resultatet, som ikke gav mening – noget som var anderledes. Hvis det var en fejl i eksperimentet, så skulle det være ens, hver gang eksperimentet blev udført. Men resultatet var ikke ens hver gang.

## **Vendepunktet**

En ide begyndte at forme sig. Er det muligt at NSG1 arbejder sammen med sortilin, når sortilin skal anvendes til noget andet eller nedbrydes? Jeg planlagde og designede nye eksperimenter specielt til dette formål. Jeg foretog mange optimeringer af eksperimenterne, indtil de var klar. Jeg indhentede og analyserede resultaterne. Her lå svaret! NSG1 påvirker hvor meget af sortilin der er til stede, ved at assistere når sortilin skal nedbrydes. Denne påvirkning gør, at der er mindre sortilin i vores lyskæde, som dermed giver et svagere signal.

Herfra blev det rigtig spændende, og min forskning tog fart. To års hårdt arbejde med mere end 200 eksperimenter, som har ført mig i forskellige retninger, er endt med at bidrage med mange små brikker, som kan støbes sammen til en større forståelse af samarbejdet mellem NSG1 og sortilin. Det sidste år af min Ph.d. blev derfor dedikeret til at samle de brikker jeg havde, og tilføje nogle få manglende brikker. Dette har resulteret i opdagelsen af samarbejdet mellem NSG1 og sortilin, som kan spille en stor rolle i Alzheimer. Hvordan det? Det vil jeg fortælle dig nu.

## **NSG1 – en ny dør der står på klem**

Når vi har vores lyskæde med NSG1 som en pære, og sortilin som en anden pære, ser vi et svagere signal fra vores lyskæde. Årsagen til dette er NSG1. NSG1 assisterer når sortilin skal klippes over i to dele. Det vil sige at vi har fundet en pære, som vi kan skrue på; jo mere styrke der kommer på NSG1-pæren jo mindre lys kommer der i sortilin-pæren. Men er NSG1 den rigtige til at påvirke sortilinbalancen? Er ændringen af signalet i lyskæden stor nok til at det ændrer på de signaler sortilin videregiver? Svaret er ja. Når vi skruer op for NSG1, videregiver sortilin et svagere signal. Dette betyder at vi har fundet et protein i hjernen, som har potentiale til at kunne bruges som en form for kontakt til at styre sortilinsignaler i hjernen. En kontakt der kan skrue op og ned for sortilinlyskæden, og dermed påvirke sortilinbalancen i hjernen.

Denne nye viden er vigtig, da sortilinbalancen i hjernen er ændret hos alzheimerpatienter; her har man fundet dele af sortilin, som har ophobet sig i hjernen. De samme dele af sortilin som NSG1 assisterer med at lave. Efter tre års forskning, hvor jeg har samlet små brikker af ny viden, har vi nu ny og vigtig indsigt i hvordan et samspil mellem NSG1 og sortilin kan påvirke sortilinbalancen i vores hjerne. Denne nye viden gør at vi er et skridt tættere på at forstå en af årsagerne til Alzheimer. Vi har åbnet døren til et nyt område, der kan øge vores forståelse af Alzheimer – men også øge vores forståelse af hjernen og hvordan den ældes. Men der ligger stadig en stor forskningsopgave foran os. Vi håber at vi er på vej i den rigtige retning, og at min forskning kan danne grundlag for nye opdagelser.