Resolution of inflammation in Alzheimer’s disease - Role of glial cells

Resolution av inflammation vid Alzheimers sjukdom – gliacellers roll

Inflammation är en kroppslig reaktion på ett hot mot kroppen i form av en skada eller infektion. Meningen med detta är att neutralisera denna skadliga störning (patogen), med hjälp av olika medel i en immunförsvarsreaktion som koordineras av ett komplext system av inflammatoriska signaler. Denna inflammatoriska reaktion innebär i sig en risk för skada på vävnaden och måste därför stängas av när patogenet neutraliserats. Dessutom behöver vävnaden återställas, dvs. läkas, vilket sker i inflammationens slutfas i vad som kallas resolution av inflammationen. Detta innebär, förutom nedreglering av inflammationen, även att skadad vävnad och döda celler avlägsnas och att vävnaden återställs.

Resolution är en aktiv process som regleras av s.k. specialized pro-resolving lipid mediators (SPMs), vilka bildas i kroppen från fleromättade fettsyror (omega-3). SPMs har visats kunna skydda celler, t.ex. nervceller, från skador. Om inte kroppen kan resolvera inflammationen av någon orsak uppstår en kronisk inflammation, vilket är ett tillstånd kännetecknat av konstant skada på vävnaden.

Alzheimers sjukdom är en hjärnsjukdom som kännetecknas av progressiva minnesstörningar och nervcellsdöd, och för vilken det inte finns någon effektiv behandling. I hjärnan vid Alzheimers sjukdom pågår en kronisk inflammation som karaktäriseras bl.a. av ökade nivåer av inflammatoriska signalmolekyler och aktiverade mikroglia, dvs. hjärnans immunceller. Nya studier i forskargruppen har visat att nivåerna av SPMs i hjärnan är lägre än normalt vid Alzheimers sjukdom. Det nervcellsskadande proteinet (-amyloid) är ökat vid Alzheimers sjukdom, vilket tyder på att mekanismen att avlägsna detta är hämmad. Dessutom är det mycket som tyder på att signaler som är vitala för nervcellers funktion är rubbade i Alzheimers sjukdom. Sammantaget tycks det således sinnas en specifik störning i resolutionsprocessen vid Alzheimers sjukdom.

Syftet med detta projekt är att studera hur -amyloid påverkar mekanismer för resolution med avseende på produktion av SPMs hos mänskliga mikrogliaceller, hur -amyloid påverkar dessa cellers funktion och aktiveringsgrad i relation till resolutionsfaktorer. Odlade mikrogliaceller exponeras för -amyloid varefter cellernas egenskaper analyseras med avseende på skadliga och välgörande molekyler och cellulära aktiviter, såsom avlägsnande av -amyloid. Härvid analyseras bl.a. innehåll och utsöndring av SPMs, liksom nivåerna av receptorer för SPMs och enzymer som tillverkar SPMs.

Syftet är också att undersöka om stimulering av resolution genom SPMs kan vara en effektiv behandling för Alzheimers sjukdom. I dessa studier behandlas odlade nervceller med SPMs i en modell för nervcellsdöd, för att analysera om SPMs kan minska eller hindra att nervcellerna dör. Här jämförs effekten av olika SPMs och om behandlingen blir mer effektiv genom att kombinera flera SPMs. Resultaten kan sedan ligga till grund för behandlingsstudier i djurmodeller för Alzheimers sjukdom, dvs. en förutsättning för att studierna sedan kan utvecklas till potentiella läkemedel för sjukdomen.