

Alzheimers sjukdom, liksom de flesta av hjärnans neurologiska sjukdomar, karaktäriseras av en kronisk inflammation som bidrar till skadorna, och även tros bidra till den primära sjukdomsutvecklingen. Tidigare ansågs att hjärnan är 'immunologiskt privilegierad', framför allt genom blodhjärnbarriären (BBB), som förhindrar större proteiner och partiklar att passera. Sedan över 30 år vet vi att vissa typer av celler i hjärnan, gliaceller, aktiveras och producerar olika inflammatoriska substanser vid akuta åkommor som stroke och hjärnskakning, men även vid kroniska neurodegenerativa sjukdomar såsom Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Inflammation är den levande vävnadens reaktion på skada eller stress, men kan i hjärnan liknas vid ett tveeggat svärd. De aktiverade gliacellerna kan fagocytera, 'äta upp', döda bakterier och viruspartiklar liksom nedbrytningsprodukter av döda nervceller, och genom detta skydda frisk vävnad, och vissa gliaceller utsöndrar tillväxtfaktorer som kan hjälpa till att läka skadad vävnad. Å andra sidan kan en långvarig inflammatorisk process med frisättning av inflammatoriska och giftiga substanser orsaka ytterligare skada och nervcellsöd. En inflammation ska normalt avslutas genom en process som kallas resolution/upplösning, dvs. förutom att inflammationen ebbar ut, pågår en aktiv process som regleras av lösliga faktorer och membranproteiner, där vävnaden rensas från avdödade mikroorganismer och rester av döda celler etc. genom fagocytos/upptag, och att tillväxtstimulerande faktorer främjar vävnadens reparation, dvs. läkning. Resolutionsprocessen medieras av s.k. pro-resolverande mediatorer (SPMs), dvs. små lipider (fetter) som bildas från omättade fettsyror såsom omega-3 och omega-6 fettsyror. Alzheimers sjukdom är exempel på en sjukdom med en kronisk icke-resolverad/icke-avslutad inflammationsprocess.

Vår hypotes är att stimulering som leder till att inflammationen i hjärnan går in i resolutions-/upplösningsfas medför att den neurodegenerativa processen minskar eller upphör, medan aktiviteter som hämmar att inflammationen avslutas medför att den ökar.

Det övergripande målet med våra studier är att karaktärisera hur de cellulära och molekylära mekanismerna för resolution/upplösning av inflammationen i hjärnan är påverkade vid Alzheimers sjukdom och utifrån resultaten från dessa studier utveckla en ny behandlingsstrategi baserat på stimulering av resolutionsprocessen och de läkande/återställande effekter som denna medför.

Vi har visat att nivåerna av de pro-resolverande lipidmediatorerna (SPMs) är minskade i hjärnan vid Alzheimers sjukdom, och våra studier i cellodling visar att de skyddar nervceller från toxiska substanser och att de påverkar mikroglia till en mer gynnsam miljö för nervceller. Vi fokuserar nu på att undersöka orsaken till minskningen av dessa lipider, dvs. om det beror på en störd produktion i hjärnan och mekanismerna för detta, bl.a. om enzymer som medverkar i deras syntes är påverkade. Dessa studier genomförs både i djurmodell för Alzheimers sjukdom och i hjärnvävnad från avlidna med sjukdomen. I djurmodellen analyserar vi också effekter av SPMs på minnesfunktion och inlärning och de patologiska förändringarna i hjärnan, dvs. om behandlingen leder till förbättrat minne och minskad nervcellsöd och inflammation i hjärnan.

Vi hoppas med dessa studier kunna påvisa vilka mekanismer som leder till den störda resolutionsprocessen, och visa att stimulering av denna process leder till bättre minnesfunktion och minskade degenerativa förändringar i hjärnan.