

Populärvetenskaplig text

Resolution av inflammation vid Alzheimers sjukdom för utveckling av nya 'targets'

Omkring 50 miljoner människor har Alzheimers sjukdom eller annan demenssjukdom i världen, med en kostnad beräknad till över 800 miljarder dollar som motsvarar 1% av världens BNP. I Sverige har ca 100 000 människor Alzheimers sjukdom, men sjukdomen drabbar långt fler människor såsom närstående i familj och vänner. En kronisk inflammation föreligger i hjärnan vid Alzheimers sjukdom vilket tros bidra till nervcellsöd och även till den primära molekulära patologin.

Inflammation är den levande vävnadens reaktion på skada eller stress, men kan i hjärnan liknas vid ett tveeggat svärd. Aktiverade mikroglia (hjärnans immunceller) kan 'äta upp' (fagocytera) döda bakterier och viruspartiklar liksom nedbrytningsprodukter av döda nervceller, och genom detta skydda frisk vävnad, och astrocyter (ett slags stödjeceller i hjärnan) utsöndrar tillväxtfaktorer som hjälper 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.

Inflammation avslutas normalt genom en process som kallas resolution/upplösning, dvs. en aktiv process som är nödvändig för att begränsa skador på vävnaden och för att läka. Resolutionsprocessen sker med hjälp av s.k. specialiserade 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-/upplösningssfas medför att den neurodegenerativa processen minskar eller upphör. Det övergripande målet med våra studier är att karaktärisera hur cellulära och molekulära mekanismer för resolution 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 har genomfört en behandlingsstudie med dessa SPMs i en djurmodell för Alzheimers sjukdom och funnit att SPMs förbättrar minnesfunktioner och minskar inflammationen i hjärnan. Fokus ligger nu på att undersöka vilka molekyler som är primära 'targets' (mål) för SPMs och vilka signaleringsvägar som medverkar i de positiva effekter vi visat, i syfte att utveckla dessa molekyler till ny effektiv behandling.

Vi har analyserat halter av SPMs och andra bioaktiva lipider i cerebrospinalvätska (CSF) från patienter och visat att de är minskade i prover från patienter med Alzheimers sjukdom, och att ju lägre halt desto sämre minnesfunktion.

Genom vår behandlingsstudie har vi visat s.k. 'proof-of-principle' för att stimulering med pro-resolverande lipider leder till bättre minnesfunktion och minskad inflammation i hjärnan. Våra fortsatta studier är ämnade att påvisa vilka mekanismer som leder till den störda resolutionsprocessen, och utifrån detta utveckla ny behandling.