

Vid Alzheimers sjukdom (AD) skadas hjärnans nervceller vilket leder till att de försämras i sin funktion och till slut dör. Vid AD skadas initialt de hjärnregioner som hanterar minnet vilket leder till den typiska kliniska symptombilden där försämringar i närminne är de första tecknen på AD. När sjukdomen fortskrider uppträder mer generella kognitiva störningar. En sak som AD har gemensamt med andra neurodegenerativa sjukdomar som Multipel Skleros och Parkinsons sjukdom är att hjärnan är inflammerad. En inflammation är kroppens svar på en rubbning av den fysiologiska balansen (homeostasen). Detta kan bero på t.ex. en sårskada eller en infektion av bakterier eller virus. En annan orsak kan vara att kroppen blir överbelastad av ett kroppseget ämne på grund av överproduktion eller att de funktioner som "städar undan" överflödigt material är hämmade. Vid AD är det visat att hjärnan innehåller ökade mängder av den nervcellskadande peptiden β -amyloid ($A\beta$). Det är visat att både produktion och avlägsnande av $A\beta$ är förändrade i AD, och man misstänker att inflammation kan orsaka dessa förändringar. Lägg därtill att det har visats att $A\beta$ i sig är väldigt immunstimulerande och orsakar inflammation, så får man goda skäl att tro att en ond och självförstärkande cirkel är närvarande i AD hjärnan. Vid en inflammation så riskerar vävnaden att skadas eftersom de mekanismer som bekämpar en inkräktande bakterie även är skadlig för kroppens egna celler. Man vet att de signalämnen som immunsystemet använder för kommunikation, sk cytokiner, kan skada och döda nervceller, vilket även de höga nivåer av fria radikaler som inflammationen medför kan leda till. Om inflammationen får fortgå och bli kronisk som i AD hjärnan kan den orsaka stor skada och bli ett lika stort problem som det som utlöste inflammationen. Det finns således goda skäl att hämma denna inflammation, men försöken att behandla AD med anti-inflammatoriska läkemedel har misslyckats. Detta tror vi kan bero på att det är ett förenklat synsätt att se inflammation som något ensidigt negativt. När orsaken till rubbningen i homeostasen har avlägsnats så ska inflammationen upphöra och den drabbade vävnaden återställas, dvs läkas. Detta sker i inflammationsreaktionens slutfas, den sk resolutionsfasen. Vid resolution avlägsnas döda celler och annat skräp som är resultatet av inflammationens framfart, och inflammationen nedregleras. För att homeostas ska återuppnås behöver även trasig vävnad återuppbyggas, vilket sker i samband med resolutionsfasen. Det är därmed uppenbart att läkning och resolution är intimt sammankopplade. Resolution uppstår inte passivt utan genom aktiv signalering med s.k. "Specialized Pro-resolving Mediators" (SPMs), vilka bildas från omega-3 fettsyror. Vi har i en tidigare studie visat att resolution är störd i AD, t.ex. är nivåerna av SPMs lägre. Dessutom har vi visat att omega-3 fettsyror, nivåerna av vilka är sänkta i AD-hjärnan, har en positiv effekt på hjärnans immunceller genom att öka deras förmåga att avlägsna $A\beta$. Det finns alltså anledning att tro att det förutom en kronisk inflammation, så är även resolutionsmekanismerna störda vid AD och läkandeprocessen därmed hämmad. Uppbyggnad av vävnad är beroende av s.k. tillväxtfaktorer, och i hjärnan hjälper dessa till att skydda och stärka funktionen hos nervceller. Väldigt lite är dock känt om hur resolutions signaler och tillväxtfaktorer samverkar, speciellt i hjärnan. Det är troligt att störningar i denna samverkan föreligger vid AD, vilket våra resultat om sänkta nivåer av SPMs antyder. Att förstå dessa mekanismer bättre kan hjälpa till att förstå hur AD uppkommer, och framförallt presenteras en ny lovande behandlingstrategi som är mer förfinad än de tidigare som gått ut på att stänga ner inflammationen: att stimulera återställning och läkande i AD hjärnan genom att få inflammationen att gå vidare till resolutionsfasen. Vi kommer att studera resolution och läkande vid AD genom att mäta SPMs, relaterade faktorer (enzymmer och receptorer), och tillväxtfaktorer i hjärna, cerebrospinalvätska och blod och försöka hitta samband mellan, och hur dessa kan vara störda i AD. För att i mer detalj kunna studera dessa samband kommer vi också att utföra cellexperiment där vi inducerar resolution och mäter tillväxtfaktorer och ändra mekanismer som är relaterade till läkande, t.ex. avlägsnande av cellulärt och molekyllärt skräp som $A\beta$.