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

Inflammation är en kroppslig reaktion på ett hot mot kroppen i form av en skada eller infektion. Inflammationen är en skyddsmekanism mot dessa hot och under normala förhållanden nedregleras den och avslutas spontant så att vävnaden kan läkas. Denna process kallas resolution, och medieras av en grupp specialiserade substanser s.k. *specialized pro-resolving lipid mediators* (SPMs), vilka bildas i kroppen från fleromättade fettsyror (omega-3), som är rikligt förekommande i fiskolja. Om resolutionsprocessen störs, kvarstår inflammationen och blir kronisk. Flera sjukdomar beror på en kronisk inflammation, t.ex. rheumatoid artrit

Alzheimers sjukdom är den vanligaste formen av demens, med ökande nervcellsdöd och minnesstörningar. Extracellulära senila plack bestående av -amyloid (A) protein, hyper-fosforylerat tau protein och nervcellsdöd är de tre patologiska kännetecknen. Dessutom finns också en pågående inflammatorisk process, karakteriserad av aktiverade gliaceller och ökade nivåer av inflammatoriska proteiner. Vår forskargrupp har också visat att molekyler involverade i avslutningen av inflammationen, resolutionsprocessen, är minskade i hjärnan vid Alzheimers sjukdom, och vi har visat i cellodlingsstudier att A minskar kapaciteten för resolution hos mikrogliaceller.

Syftet med våra studier är nu att 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 olika modeller för nervcellsdöd, för att analysera om SPMs kan minska eller hindra att nervcellerna dör. En av modellerna utgörs av A-inducerad nervcellsdöd. Vi kommer att jämföra effekten av olika SPMs och om behandlingen blir mer effektiv genom att kombinera flera SPMs. Vi kommer också att med en s.k. microarray-teknik undersöka vilka gener i mikroglia som påverkas av behandlingen med SPMs, för att undersöka vilka signalsystem som är aktiverade.

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.