

## Populärvetenskaplig text

Pro-resolverande signaler vid Alzheimers sjukdom – effekter på patologi / *Pro-resolving mediators in Alzheimer's disease – effects on pathology*

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 c:a 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 molekylära 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 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. Det övergripande målet med våra studier är att karaktärisera hur cellulära och molekylära 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-celler till en mer gynnsam miljö för nervceller. Vi arbetar med att utveckla principer för behandling med dessa SPMs i en djurmodell för Alzheimers sjukdom där vi analyserar effekterna 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. I en första behandlingsstudie har vi funnit att SPMs förbättrar minnesfunktioner och minskar inflammationen i hjärnan i en musmodell för Alzheimers sjukdom. Denna studie genomfördes i unga vuxna djur och fokus ligger nu på att undersöka om vi kan uppnå samma positiva effekt vid ett senare stadium av sjukdomen, dvs. i äldre möss, och med modifierade SPMs med ökad stabilitet, samt om kombination av SPMs med en substans som minskar bildningen av toxisk amyloidpeptid ger en potentierad effekt.

Vi ämnar också analysera halter av SPMs och andra bioaktiva lipider i cerebrospinalvätska från patienter och relatera dessa till data från analyser av pro-inflammatoriska proteiner för att utveckla en metod för tidig diagnostisering. Här ska vi speciellt studera om förekomst av andra sjukdomar påverkar svaren, vilket är viktigt för säker diagnostisering.

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.