

Sökande: Simone Tambaro

Projekt: Bri2 BRICHOS-domänen och SPPL2b-hämmare: en ny kombinerad strategi för behandling av Alzheimer.

Alzheimers sjukdom är den vanligaste formen av demens. Det är en progressiv sjukdom som drabbar minnet och andra viktiga mentala funktioner. Sjukdomens symptom uppkommer då hjärncellerna dör, vilket bland annat orsakas av att nivåerna är förhöjda av ett ämne, amyloid beta, som då ansamlas i hjärnan. Idag finns inget botemedel utan endast symptomlindrande behandling. Den största riskfaktorn för Alzheimers är hög ålder och eftersom livslängden ökar i många länder är ökar antalet patienter och behovet av en behandling är därför mycket stor. Många kliniska prövningar riktade mot amyloid beta har genomförts. Man har bland annat testat antikroppar mot amyloid beta, så kallade immunoterapier, men dessa har inte haft någon större verkan bland annat beroende på att det är svårt att få antikropparna till hjärnan. Det är därför av stor vikt att testa alternativa metoder.

Amyloid beta kommer från ett större protein som heter APP från vilken amyloid beta klyvs ut. Den här klyvningen regleras av ett protein som heter Bri2. Bri2 själv kan dock klyvas av enzym som heter SPPL2, vilket gör att Bri2 inte längre kan förhindra att amyloid beta bildas. I denna ansökan planerar vi att undersöka den terapeutiska potentialen av att använda små molekyler, så kallade inhibitorer, som bromsar SPPL2. Dessa inhibitorer skulle kunna förhindra att Bri2 inte klyvs och på så sätt behålla sin bromsande effekt på amyloid beta-bildningen.

Bri2 är också intressant ur ett annat perspektiv; Bri2 innehåller också en mindre del, en så kallad BRICHOS domän. BRICHOS har visat sig förhindra att amyloid beta klumpar ihop sig och i ett viktigt steg på väg mot en behandling har vi visat att BRICHOS kommer över blodhjärnbarriären. I denna ansökan kommer vi att undersöka i både cellkulturer och i musmodeller för Alzheimer effekten av SPPL2 inhibitorer på amyloid beta samt dess verkningsmekanism i detalj. För att undersöka om den anti-amyloidgena effekten ytterligare kan förstärkas, kommer vi att testa SPPL2-inhibitorer i kombination med BRICHOS. Vår förhoppning är att vi kan minska amyloid beta med dessa två strategier och att de kan tas vidare mot klinisk tillämpning i en terapi för Alzheimers sjukdom.