

BRICHOS: en potentiell terapeutisk kandidat för Alzheimers sjukdom

Nyckelord: Chaperoner, kognition, musmodeller, amyloid, Alzheimers sjukdom

Alzheimers sjukdom (AD) är ett neurodegenerativt tillstånd med minnesförlust och personlighetsförändringar och karakteriseras histopatologiskt av extracellulära senliga plack bestående av amyloid beta ($A\beta$) och intracellulära neurofibrila tangler bestående av tau protein. Det finns hittills ingen sjukdomsmodifierande behandling för AD, och symptomatisk behandling har begränsad effekt. Behandlingsstrategierna har hittills varit inriktade på att minska mängden aggregerande protein och elimineringen av de toxiska formerna genom immunterapier, men resultaten från kliniska prövningar har varit en besvikelse.

Proteinfällning är en underliggande orsak till amyloidsjukdomar, där en viss form av protein förlorar sitt ursprungliga tillstånd, bildar giftiga amyloida fibriller från β -arkopolymorer, vilket leder till celledöd. Molekylära chaperoner såsom små värmechocksproteiner är ett sätt att motverka proteinfällning i cellen. Strategin för behandling av AD med chaperoner bygger på hypotesen att "naturen" under utveckling har utformat specifika faktorer för att skydda amyloidogena peptider och att sådana faktorer är attraktiva kandidater att ta till behandling. BRICHOS är det första beskrivna exemplet på en sådan faktor och erbjuder därmed ett nytt och utforskat sätt att förebygga amyloida sjukdomar. BRICHOS är ≈ 100 aminosyralånga proteindomän med ett unikt veck och finns i 10 distalt besläktade proteinfamiljer. Det föreslås att det skall involveras i behandling efter översättning av proproteiner för dess chaperoniska aktivitet. Intressant nog har färsk forskning från vår grupp visat att BRICHOS binder till $A\beta_{42}$ fibriller med hög affinitet och dramatiskt minskar bildningen av giftiga $A\beta$ oligomerer genom en ny mekanism. Dessutom har studier på djurmodeller visat att BRICHOS förhindra $A\beta$ medierad neurotoxicitet genom att reducera toxiska $A\beta$ oligomerer och/ eller sekvestera toxiska oligomere. Våra resultat från de preliminära studierna med parenteral administrering av rekombinant Bri2 BRICHOS monomer i APPNLF-möss med AD-liknande patologi och kognitiva defekter har varit lovande. Vi ser inga tecken på toxicitet under 10 veckors administrering. Av beteendetesterna framgår att Bri2 BRICHOS minskar ångesten och förbättrar den allmänna aktiviteten och prospekteringen i AD-mössen. Det minskar också den astrocytmedierade neuroinflammationen, som är ett av kännetecknen för AD-patogenes. Ytterligare relevanta studier för att ta BRICHOS-baserade terapier till kliniska prövningar har säkerställts.