

Ett nytt terapeutiskt mål för att behandla Alzheimers sjukdom: Enzymet SPPL2b

Bakgrund

Alzheimer drabbar 100 000 personer i Sverige och 30 miljoner i världen. Sjukdomen orsakas av att två proteiner, amyloidbeta och tau, ökar och börjar klumpa ihop sig i hjärnan. Amyloidbeta börjar öka redan tjugo år innan de första kliniska symtomen. Det är därför av största vikt att förhindra denna ökning av amyloidbeta, vilket också har stärkts av kliniska försök med antikroppar mot amyloidbeta som ger viss effekt. Dock är denna behandling mycket dyr då det är svårt för antikropparna att korsa blod-hjärn-barriären och mycket antikropp behöver injiceras. En mer effektiv behandling skulle uppnås med en farmakologisk substans som lätt kommer över blod-hjärn-barriären och stoppar produktionen av amyloidbeta. Vi jobbar med ett enzym, SPPL2b som är ökat i Alzheimerhjärnan och som spelar en mycket viktig roll i bildandet av amyloidbeta.

Projektets syfte

Våra lovande data från cellförsök visar att en farmakologisk bromsning av SPPL2b minskar amyloidbeta, vilket öppnar för en ny terapeutisk potential av SPPL2b i Alzheimers. I det här projektet undersöker vi potentialen av enzymet SPPL2b, som ett nytt mål för Alzheimerterapi. SPPL2b klyver proteinet Bri2, som binder till amyloidbeta-proteinet APP. När Bri2 klyvs av SPPL2b exponeras APP och mer amyloidbeta bildas. Vi kommer dels att undersöka i Alzheimermöss hur ett borttagande av SPPL2b minskar amyloidbeta samt i ett första "proof-of-concept-försök" behandla en Alzheimermus med en molekyl som bromsar SPPL2b och mäta dess effekt på minnet.

Metoder

Vårt mål är att förstå vilken roll SPPL2b spelar i utvecklandet av Alzheimers samt undersöka SPPL2b's potential som nytt mål för en Alzheimerterapi.

Delmål 1: Att undersöka effekten av att bromsa SPPL2b's klyvning av Bri2 och den efterföljande effekten på APP-exponeringen och amyloidbeta-bildningen. För att visa att effekten verkligen beror på SPPL2b kommer vi studera celler som antingen saknar SPPL2b och som förväntas uppvisa minskade nivåer av amyloidbeta samt celler med ökad mängd SPPL2b som förväntas ha ökade mängder av amyloidbeta

Delmål 2: För att direkt studera betydelsen av SPPL2b i hjärnan och speciellt vid utvecklandet av Alzheimer-associerade amyloidbeta-placken kommer vi att få en helt ny musmodell från ett laboratorium i Tyskland. Denna mus som saknar SPPL2b kommer att korsas med våra Alzheimer-musmodeller som har mycket amyloidbeta plack i hjärnan. Efter att de korsade mössen åldrats kommer vi att mäta minnet hos mössen, vilket vi förutspår skall förbättras.

Nytta/vinst

Alzheimers sjukdom leder till ett stort lidande inte bara för den drabbade utan också för de närstående. Sjukdomen leder också till mycket höga socioekonomiska kostnader för samhället som i Sverige idag ligger på över 50 miljarder/år, en kostnad som stiger i och med att vi lever längre. Faktum är att antalet Alzheimer patienter i världen kommer att tripplas fram till och med år 2050. Behovet av en fungerande terapi är därför ytterst stort. Amyloidbeta nivåerna är de första som stiger under det långa sjukdomsförloppet och en terapi riktad mot amyloidbeta skulle ha en terapeutisk verkan. Om vår hypotes stämmer att en bromsning av enzymet SPPL2b minskar amyloidbeta och förbättrar minnet i våra musmodeller, öppnar det för nya terapeutiska landskap för Alzheimers.