

## English version

**Project title:** Targeting the dual active protease plasmin in Alzheimer's disease to modulate both amyloid beta clearance and cholinergic signaling simultaneously

**Investigator:** Sumonto Mitra, Ph.D., Karolinska Institutet, Dept. of NVS, Div. Clinical Geriatrics

### Popular science text:

Alzheimer's disease (AD) is an age associated neuropathological condition, which progressively hamper normal daily life activities. AD is a social concern, since number of elderly population (>60 years) will double in next 30 years (~2 billion in 2050), along with predicted dementia cases (131 million cases in 2050), worldwide. The **average age of Swedish population is 41.2 years** (with 25-29% population >60 years), necessitating immediate actions to address age associated pathologies. Until now, most drugs (except memantine) that are currently available in the clinic, belongs to a class of compounds termed cholinesterase inhibitor (ChEIs). These ChEIs help in activating a specific pathway in the brain, termed the cholinergic pathway (to increase levels of a neurotransmitter - acetylcholine), whose activity is found reduced in AD. Simultaneously, another factor involved in AD pathology is amyloid-beta peptide (A $\beta$ ), which was targeted in several clinical trials with limited success. Similarly, huge number of studies tried to reduce inflammation in the AD brain, hoping to slow down disease progression.

In our study, we propose to study an enzyme called plasmin, which has the capability to modulate all the three pathways mentioned above, **thereby providing a multi-targeted strategy**. Plasmin is known to cleave A $\beta$  peptides, and play an important part in inducing cholinergic signaling, under different context and physiological conditions. Unfortunately, the levels of plasmin is found decreased in human AD patient's brain. We, for the first time, will try to bring these functional capabilities of plasmin together using cultured brain cells in our lab, to understand whether it is feasible to use it as dual-active machinery. We will employ various sub-types of brain cells to understand why plasmin level decreases in AD like conditions, and how we can increase plasmin levels in affected cells. Plasmin can also help in maturation of various neurotrophic factors like nerve growth factor (NGF) and brain derived neurotrophic factor (BDNF), which helps in reversing memory deficits, reduce inflammation and improve health of brain cells. Moreover, we will address whether increasing plasmin levels will be a safe option, when considering its clinical potential (very high levels of plasmin is not good for brain). Finally, we anticipate that this new approach will allow us to provide newer understanding of the diseases and validate new targets for future therapies against AD.

## Swedish version

**Projekt Titel:** Targeting av den dubbla aktiva proteasplasminen i Alzheimers sjukdom för att modulera både amyloid beta-clearance och kolinerg signalering samtidigt

**Undersökare:** Sumonto Mitra, Ph.D., Karolinska Institutet, Avdelningen för NVS, Div. Kliniska geriatri

### **Populärvetenskaplig text:**

Alzheimers sjukdom (AD) är ett åldersrelaterat neuropatologiskt tillstånd som gradvis hindrar normala aktiviteter i vardagen. AD är en social oro, eftersom antalet äldre (> 60 år) kommer att fördubblas inom de närmaste 30 åren (2 miljarder år 2050), tillsammans med förutspådda demensfall (131 miljoner fall år 2050) världen över. Medelåldern för den svenska befolkningen är 41,2 år (med 25-29% befolkning > 60 år), vilket kräver omedelbara åtgärder för att hantera åldersrelaterade patologier. Hittills tillhör de flesta läkemedel (förutom memantin) som för närvarande finns i kliniken, en klass av föreningar benämnda kolinesterashämmare (ChEI). Dessa ChEIs hjälper till att aktivera en specifik vägen i hjärnan, benämnd den kolinerga vägen (för att öka nivåerna av en neurotransmittor - acetylcholin), vars aktivitet hittas reducerad i AD. Samtidigt är en annan faktor som är involverad i AD-patologi amyloid-beta-peptid (A $\beta$ ), som riktades in i flera kliniska prövningar med begränsad framgång. På samma sätt försökte ett stort antal studier att minska inflammation i AD-hjärnan i hopp om att sakta ner sjukdomsprogressionen.

I vår studie föreslår vi att studera ett enzym som kallas plasmin, som har förmåga att modulera alla tre vägarna som nämns ovan, vilket ger en multi-riktad strategi. Plasmin är känt att klyva Ap-peptider och spelar en viktig roll för att inducera kolinerg signalering, under olika sammanhang och fysiologiska förhållanden. Tyvärr konstateras nivåerna av plasmin minskat i den mänskliga AD-patientens hjärna. Vi kommer för första gången att försöka föra dessa funktionella förmågor hos plasmin tillsammans med odlade hjärnceller i vårt laboratorium för att förstå huruvida det är möjligt att använda den som dual-active maskiner. Vi kommer att använda olika subtyper av hjärnceller för att förstå varför plasmin nivå minskar i AD, och hur vi kan öka plasmin nivåerna i drabbade celler. Plasmin kan också hjälpa till med mognad av olika neurotrofiska faktorer som nervtillväxtfaktor (NGF) och hjärnavledande neurotrofisk faktor (BDNF), vilket hjälper till att reversera minnesunderskott, minska inflammation och förbättra hälsan hos hjärnceller. Dessutom kommer vi att ta itu med om ökade plasmin nivåer kommer att vara ett säkert alternativ, när man överväger sin kliniska potential (mycket höga plasmin nivåer är inte bra för hjärnan). Slutligen förutser vi att detta nya tillvägagångssätt ger oss möjlighet att tillhandahålla nyare förståelse av sjukdomarna och validera nya mål för framtida terapier mot AD.