

Amelioration of Amyloid-beta mediated toxicity and inflammation by a novel Bri2 BRICHOS domain can open new ways to treat Alzheimer's disease : Preclinical study

Keywords: chaperones, neuroinflammation, mouse models, amyloid, Alzheimer's disease

Popular science text (English)

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative condition with memory loss and personality changes and is histopathologically characterized by extracellular senile plaques composed of A β and intracellular neurofibrillary tangles composed of tau. The A β peptide is being generated in various lengths, most commonly A β 40 and A β 42, where A β 42 is much more prone to aggregate and forms the most toxic species. There is no disease-modifying treatment available till date for AD, and symptomatic therapies have limited effects. Treatment strategies have so far focused on decreasing the amount of aggregating protein and elimination of the toxic forms by immunotherapies, but the results of clinical trials have been disappointing. Hence, there is a substantial need to develop effective treatment strategies, whether it is disease modifying agent or immunotherapy, to be able to mitigate or treat a specific subset of dementia.

Protein misfolding is one underlying cause of amyloid diseases wherein a specific form of protein loses its native state, form toxic amyloid fibrils from β -sheet polymers, causing cell death. Molecular chaperones such as small heat shock proteins are one way of counteracting protein misfolding in the cell. The approach to treat AD with chaperones is based on the hypothesis that with evolution, "Nature" has designed specific factors to guard amyloidogenic peptides, and that such factors are attractive candidates to harness for treatment. BRICHOS is the first described example of such a factor, and thus offer a novel and unexplored way of preventing amyloid disease. The BRICHOS domain is small (about 100 amino acid residues), has a unique fold and is present in 10 distantly related protein families and proposed to be involved in post-translational processing of the proproteins for its chaperonic activity. Interestingly, recent *in vivo* studies have shown that BRICHOS binds to A β 42 fibrils with high affinity and it dramatically reduces the formation of toxic A β oligomers via a novel mechanism. *Ex vivo* study in mice hippocampal slices and *in vivo* study in transgenic model of *Drosophila melanogaster* have revealed that BRICHOS prevents A β -mediated neurotoxicity by reducing toxic A β oligomers and/or sequestering the toxic oligomers. The results from the preliminary studies with parenteral administration of recombinant Bri2 BRICHOS monomer in *APP^{NLF}* mice with AD like pathology and cognitive defects have been promising. We observe no signs of toxicity during the 10 weeks of administration. From the behavioral tests, it shows that Bri2 BRICHOS reduces the anxiety and improves the general activity and exploration in the AD mice. It also reduces A β 42 accumulation in brain and astrocyte mediated neuroinflammation. Use of more than one model system to evaluate the potential therapies would help enhance the success of therapy translation from preclinical studies to patients. Therefore, more experimental studies to take the BRICHOS based therapeutics to clinical trials are ensured.

Förbättring av Amyloid-beta-medierad toxicitet och inflammation genom en ny Bri2 BRICHOS-domän kan öppna nya sätt att behandla Alzheimers sjukdom: Preklinisk studie

Nyckelord: chaperoner, neuroinflammation, musmodeller, amyloid, Alzheimers sjukdom

Populärvetenskaplig text (Svenska)

Alzheimers sjukdom (AD) är ett neurodegenerativt tillstånd med minnesförlust och personlighetsförändringar, och kännetecknas histopatologiskt av extracellulära senila plack bestående av A β och intracellulära neurofibrillära trassel bestående av tau. Ap-peptiden genereras i olika längder, oftast Ap40 och A42, där Ap42 är mycket mer benägen att aggregera och bildar den mest giftiga arten. Det finns ingen sjukdomsmodifierande behandling tillgänglig hittills för AD och symtomatisk behandling har begränsade effekter. Behandlingsstrategier har hittills fokuserat på att minska mängden aggregerat protein och eliminering av de toxiska formerna genom immunterapier, men resultaten från kliniska prövningar har varit en besvikelse. Följaktligen finns det ett stort behov av att utveckla effektiva behandlingsstrategier, oavsett om det är sjukdomsmodifierande medel eller immunterapi, för att kunna mildra eller behandla en specifik delmängd av demens.

Proteinfelvikning är en bakomliggande orsak till amyloidsjukdomar där en specifik form av protein förlorar sitt ursprungliga tillstånd, bildar toxiska amyloidfibriller från β -arkpolymerer, vilket orsakar celledöd. Molekylära chaperoner som små värmechockproteiner är ett sätt att motverka proteinfelvikning i cellen. Tillvägagångssättet för att behandla AD med chaperoner baseras på hypotesen att "Nature" med evolution har utformat specifika faktorer för att skydda amyloidogena peptider, och att sådana faktorer är attraktiva kandidater för att utnyttjas för behandling. BRICHOS är det första beskrivna exemplet på en sådan faktor och erbjuder således ett nytt och utforskat sätt att förhindra amyloid sjukdom. BRICHOS-domänen är liten (cirka 100 aminosyrarester), har en unik vikning och är närvarande i 10 avlägset besläktade proteinfamiljer och föreslås involveras i post-translationell bearbetning av proproteinerna för dess chaperoniska aktivitet. Intressant har nyligen in vivo studier visat att BRICHOS binder till Ap42-fibriller med hög affinitet och det minskar dramatiskt bildandet av toxiska Ap-oligomerer via en ny mekanism. Ex vivo-studie på möss hippocampusskivor och in vivo-studie i transgen modell av *Drosophila melanogaster* har avslöjat att BRICHOS förhindrar A β -medierad neurotoxicitet genom att minska toxiska A β -oligomerer och / eller sekvestrering av de toxiska oligomererna. Resultaten 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 observerar inga tecken på toxicitet under de tio veckorna av administreringen. Från beteendestesterna visar det att Bri2 BRICHOS minskar ångest och förbättrar den allmänna aktiviteten och utforskningen i AD-mössen. Det minskar också A β 42-ackumulering i hjärn- och astrocytmedierad neuroinflammation. Användning av mer än ett modellsystem för att utvärdera de potentiella terapierna skulle hjälpa till att förbättra terapiens översättning från prekliniska studier till patienter. Därför säkerställs mer experimentella studier för att ta BRICHOS-baserade läkemedel till kliniska prövningar.