

Ett nytt terapeutiskt mål för att förebygga och motverka neuroinflammation och amyloid- β -patologi vid Alzheimers sjukdom.

I Sverige lever idag 150 000 personer med demens, varav 80 % lider av Alzheimers sjukdom (AD). Varje år drabbas 20 000–25 000 nya individer, och det finns inget botemedel för närvarande. Åldrande är den främsta riskfaktorn för AD, och i västvärlden, liksom i Skandinavien, ökar den förväntade livslängden konstant, vilket leder till en konsekvent ökning av antalet AD-fall, ett antal som beräknas tredubblas till 2050. AD är en multifaktoriell sjukdom, och en av de mest framträdande neuropatologiska egenskaperna är den onormala hjärnproduktionen av amyloid β -peptid ($A\beta$) som ackumuleras extracellulärt som plackavsättningar. $A\beta$ -produktion och oligomerisering anses vara avgörande steg för att målinriktas farmakologiskt för att motverka eller till och med stoppa förloppet av AD. Nyligen godkändes den monoklonala antikroppen Aducanumab i USA för att behandla AD. Ändå är det oklart om denna behandling kan stoppa den kognitiva nedgången hos AD-patienter. Istället visade β - och γ -sekretashämningen låg klinisk framgång på grund av många biverkningar. Dessa resultat understryker vikten av att hitta mer specifika och övertygande molekyler som kan stoppa AD-förloppet effektivt. För detta ändamål är en bättre förståelse och karakterisering av nya proteiner och enzymer involverade i AD-patogenes väsentlig för att tillhandahålla nya terapeutiska mål.

Signalpeptidpeptidasliknande 2b (SPPL2b) är ett intramembranproteas involverat i bearbetningen av två AD-relaterade transmembranproteiner: det integrerade transmembranproteinet 2B (BRI2) och den proinflammatoriska tumörnekrosfaktor-alfa (TNF α). SPPL2b lokaliserar i cellmembranet och uttrycks övervägande i hippocampus och cortex, vilket tyder på en roll för SPPL2b i inlärning och minne. Viktigast av allt är att SPPL2b-nivåerna ökar drastiskt i det tidiga stadiet av AD, vilket stödjer involveringen av SPPL2b i AD-patologi. SPPL2b-substratet, TNF α , uppregleras i tidig AD, och klyvningen av TNF α av SPPL2b frisätter en intracellulär fraktion (TNF α -ICD) som främjar uttrycket av den proinflammatoriska cytokinen IL-12. SPPL2b-substratet BRI2 anses vara en anti-Alzheimer-gen och är starkt uttryckt i hjärnneuroner och glia. BRI2 reglerar homeostasen av kritiska proteiner involverade i AD-patogenes som APP-bearbetning, insulinnedbrytande enzymutsöndring och uttrycket av β -sekretas. BRI2 reglerar $A\beta$ -produktion negativt genom att binda till APP och hämma dess bearbetning av sekretaser. Den skyddande rollen för BRI2 mot $A\beta$ -produktion stöds också av tidigare fynd där överuttryck av BRI2 minskade utsöndringen av $A\beta$ -peptider. Den SPPL2b-medierade klyvningen av BRI2 upphäver APP-BRI2-interaktionen; i detta avseende korrelerar det höga uttrycket av SPPL2b i tidiga AD-stadier med en högre BRI2-bearbetning och en reducerad närvaro av APP-BRI2-komplexen.

Baserat på dessa fynd, utforskar och karakteriserar detta projekt i stor utsträckning SPPL2b-rollen i AD-patogenes. Därför är karakteriseringen av denna process på endogen nivå i toppmoderna AD-modeller in vivo och neuronala celler mycket motiverad. Vi föreslår här att minskning av transmembranets BRI2- och TNF α -proteolys genom att hämma SPPL2b-aktivitet kan ge en ny terapeutisk strategi för att sänka den amyloidogena vägen och minska neuroinflammation. Detta förslag syftar till att identifiera SPPL2b-protein som en kritisk faktor för att kontrastera AD och återställa fysiologiska tillstånd.