

English version

Project title: Association of plasmin activity modulators with Alzheimer's disease continuum – from basic science to clinically relevant biomarker and beyond

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 β), which was targeted in several clinical trials with limited success. Recently, Aducanumab – an A β clearing antibody was approved by the American Food and Drug administration, but treatment outcome on cognitive restoration is under debate. Similarly, huge number of studies tried to reduce inflammation in the AD brain, hoping to slow down disease progression. The role of cholinergic pathway to reduce inflammation, and contrarily A β to increase inflammation is well known.

In our study, we propose to study an enzyme called plasmin, which has been reported to modulate all the three pathways mentioned above leading to - cholinergic pathway activation, increased A β clearance and thus reducing inflammation, **thereby providing a multi-targeted strategy**. Plasmin is known to cleave A β peptides, and play an important role in inducing cholinergic signaling, under different context and physiological conditions. Unfortunately, the level of plasmin is found decreased in human AD patient's brain. We previously identified the pathways which regulate plasmin activity using cultured brain cells in the laboratory. We look forward to study whether the so-called 'plasmin modulators' we identified previously are also altered in AD patients (clinically relevant)! Using patient samples, we will measure the levels of 'plasmin modulators' and correlate it with AD severity. These measures will help to understand whether these molecules can be related to disease severity thereby serving as AD biomarkers! Plasmin is known to 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. Thus, identifying which 'modulators' alter plasmin activity may pave the path for newer understanding of the disease pathology, help us to restore neurotrophic pathways and validate new targets for future therapies against AD.

Swedish version

Projekt Titel: Association av plasmin aktivitets modulatorer med Alzheimers sjukdomskontinuum – från grundvetenskap till kliniskt relevant biomarkör och vidare

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

Populärvetenskaplig text:

Alzheimers sjukdom (AD) är ett åldersrelaterat neuropatologiskt tillstånd som successivt påverkar normala dagliga aktiviteter. AD är ett socialt problem, eftersom antalet äldre (>60 år) kommer att fördubblas under de kommande 30 åren (~2 miljarder år 2050), tillsammans med förutspådda demensfall (131 miljoner fall år 2050), över hela världen. Medelåldern för den svenska befolkningen är 41,2 år (med 25–29 % av befolkningen >60 år), vilket kräver omedelbara åtgärder för att ta itu med åldersrelaterade patologier. Hittills tillhör de flesta läkemedel (förutom memantin) som för närvarande finns tillgängliga på kliniken en klass av föreningar som kallas kolinesterashämmare (ChEI). Dessa ChEI hjälper till att aktivera en specifik väg i hjärnan, kallad den kolinerga vägen (för att öka nivåerna av en neurotransmittor - acetylkolin), vars aktivitet konstateras minskad i AD. Samtidigt är en annan faktor som är involverad i AD-patologi amyloid-beta-peptid (A β), som var inriktad på flera kliniska prövningar med begränsad framgång. Nyligen godkändes Aducanumab – en A β -clearande antikropp av American Food and Drug Administration, men behandlingsresultatet för kognitiv restaurering är under debatt. På samma sätt försökte ett stort antal studier minska inflammation i AD-hjärnan, i hopp om att bromsa sjukdomsprogressionen. Rollen av kolinerg väg för att minska inflammation, och tvärtom A β för att öka inflammation, är välkänd.

I vår studie föreslår vi att studera ett enzym som kallas plasmin, som har rapporterats modulera alla de tre vägarna som nämns ovan, vilket leder till - aktivering av kolinerg väg, ökad A β -clearance och därmed minska inflammation, **vilket ger en flermålsstrategi**. Plasmin är känt för att klyva A β -peptider och spelar en viktig roll för att inducera kolinerg signalering, under olika sammanhang och fysiologiska förhållanden. Tyvärr konstateras att nivån av plasmin har minskat i hjärnan hos en AD-patient. Vi har tidigare identifierat de vägar som reglerar plasminaktivitet med hjälp av odlade hjärnceller i laboratoriet. Vi ser fram emot att studera om de så kallade "plasminmodulatorerna" vi identifierade tidigare också förändras hos AD-patienter (kliniskt relevanta)! Med hjälp av patientprover kommer vi att mäta nivåerna av "plasminmodulatorer" och korrelera det med AD svårighetsgrad. Dessa åtgärder kommer att hjälpa till att förstå om dessa molekyler kan relateras till sjukdomens svårighetsgrad och därmed fungera som AD-biomarkörer! Plasmin är känt för att hjälpa till att mogna olika neurotrofiska faktorer som nervtillväxtfaktor (NGF) och hjärnhärledd neurotrofisk faktor (BDNF), som hjälper till att vända minnesbrist, minska inflammation och förbättra hjärncellernas hälsa. Att identifiera vilka "modulatorer" som förändrar plasminaktivitet kan bana vägen för nyare förståelse av sjukdomspatologi, hjälpa oss att återställa neurotrofiska vägar och validera nya mål för framtida terapier mot AD.