

*Modulation of the brain-specific signal peptide peptidase-like 2b (SPPL2b) and the chaperone Bri2-BRICHOS containing protein (BRI2) affect amyloid- $\beta$  oligomerization: Evaluation of new promising therapeutic strategies to fight Alzheimer's disease.*

### Popular scientific description

Alzheimers sjukdom är den vanligaste formen av demens. Det är en progressiv sjukdom som drabbar minnet och andra viktiga mentala funktioner. Sjukdomens symptom uppkommer då hjärncellerna dör, vilket bland annat orsakas av att nivåerna är förhöjda av ett ämne, amyloid beta, som då ansamlas i hjärnan. Idag finns inget botemedel utan endast symptomlindrande behandling. Den största riskfaktorn för Alzheimers är hög ålder och eftersom livslängden ökar i många länder är ökar antalet patienter och behovet av en behandling är därför mycket stort. Många kliniska prövningar riktade mot amyloid beta har genomförts med varierande utfall. Dock har den senaste immunoterapin där antikroppar mot amyloid beta används visats ge positiva effekter. Det stärker bilden att amyloid beta spelar en viktig roll i Alzheimers. Immunoterapier är dock mycket dyra och kommer inte att kunna erbjudas en stor del av världens befolkning och därför behövs andra terapier utvecklas. Amyloid beta kommer från ett större protein som heter APP från vilken amyloid beta klyvs ut.

Den här klyvningen regleras av ett protein som heter Bri2. Bri2 själv kan dock klyvas av enzym som heter SPPL2, vilket gör att Bri2 inte längre kan förhindra att amyloid beta bildas. Intressant är att mängden av SPPL2 är kraftigt förhöjt i hjärnan hos Alzheimerpatienter. I denna ansökan planerar vi att undersöka den terapeutiska potentialen av att använda små molekyler, så kallade inhibitorer, som bromsar SPPL2. Dessa inhibitorer skulle kunna förhindra att Bri2 inte klyvs och på så sätt behålla sin bromsande effekt på amyloid betabildningen.

Bri2 är också intressant ur ett annat perspektiv; Bri2 innehåller också en mindre del, en så kallad BRICHOS domän. BRICHOS har visat sig förhindra att amyloid beta klumpar ihop sig och i ett viktigt steg på väg mot en behandling har vi visat att BRICHOS kommer över blodhjärnbarriären. I denna ansökan kommer vi att undersöka i både cellkulturer och i musmodeller för Alzheimer effekten av SPPL2 inhibitorer på amyloid beta samt dess verkningsmekanism i detalj. För att undersöka om den anti-amyloidogena effekten ytterligare kan förstärkas, kommer vi att testa SPPL2-inhibitorer i kombination med BRICHOS. Vår förhoppning är att vi kan minska amyloid beta med dessa två strategier och att de kan tas vidare mot klinisk tillämpning i en terapi för Alzheimers sjukdom.