



# Nya nanopartiklar hämmar amyloider i neurodegenerativa sjukdomar

Nyligen utvecklade polyoxometalatpartiklar i nanostorlek har visat sig kunna hämma och till och med disaggregera amyloida plack som leder till neurodegenerativa sjukdomar som Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Denna upptäckt är resultatet av ett interdisciplinärt och internationellt samarbete mellan Umeå universitet och Rijeka University i Kroatien.

## AMYLOIDKASKADEN I ALZHEIMERS OCH PARKINSONS SJUKDOM

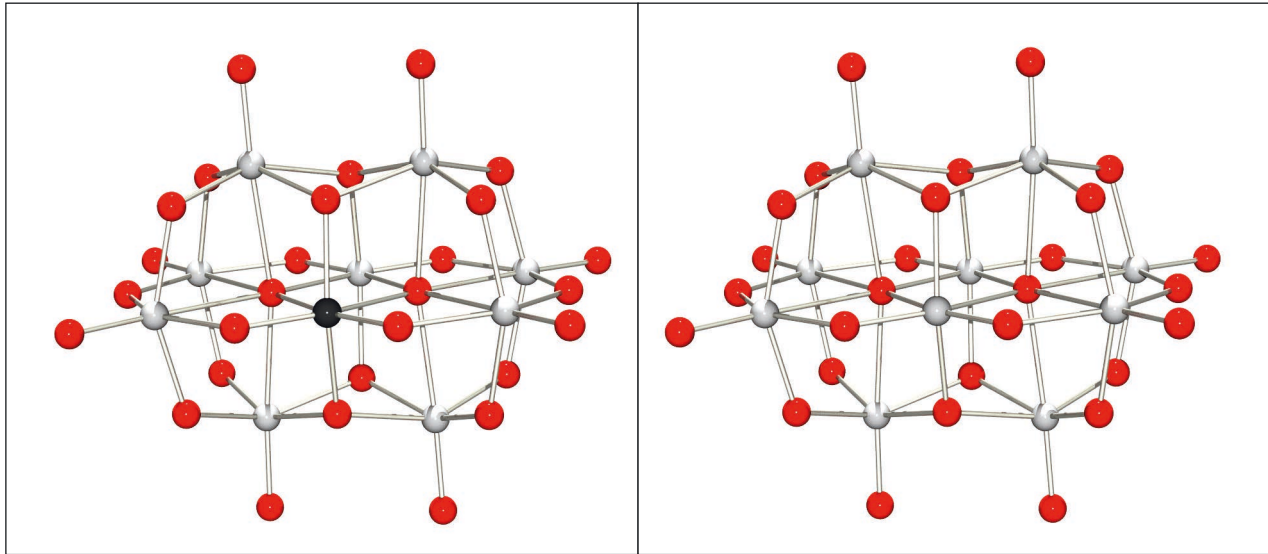
Neurodegenerativa sjukdomar som Alzheimers och Parkinsons är globala hälsoproblem. Dessa sjukdomar drabbar ett växande antal i den äldre populationen över hela världen.<sup>1</sup> Centralt för dessa sjukdomar är amyloidkaskaden och neuroinflammation, där den senare förvärrar amyloidbördan.<sup>2,3</sup> Amyloider byggs spontant upp av normalt fungerande peptider och proteiner. Men när dessa normalt fungerande polypeptider bildar amyloider, får de senare nya och strukturella och funktionella egenskaper. Små amyloidformationer såsom oligomerer blir mycket cytotoxiska och skadar eller dödar nervceller. Långa amyloidfibriller, när de deponeras i hjärnvävnaden, stör det neuronala nätverket. Omfattande forskning runt om i världen har bedrivits med syfte att förebygga och reversera utvecklingen av amyloider. På grund av amyloidstrukturernas heterogenitet, deras stabilitet och brist på mekanismer för att avlägsna dessa ansamlingar i den åldrande hjärnan, har behandling och prevention visat sig vara väldigt svårt att upp-

nå. Många kliniska prövningar har misslyckats att ta fram effektiva sjukdomsmodifierande behandlingar och endast symtomatiska behandlingar finns tillgängliga. Det första FDA-godkända alzheimerläkemedlet adacantumab, som är en antikropp mot A-beta amyloid, blev nyligen tillgänglig även om dess effekt har begränsningar, och nya mer robusta och effektiva behandlingar behövs.

## PROTEINET S100A9

Proteinet S100A9 är involverat i neuroinflammation som en alarminmolekyl, det vill säga en molekyl som utlöser olika inflammatoriska signalvägar. Om S100A9-koncentrationen ökar på grund av pågående inflammation, kan S100A9 bilda amyloider på ett koncentrationsberoende sätt, vilket leder till en nedåtgående spiral av den fortskridande amyloidkaskaden. Således kan S100A9 kopplas till både amyloidbildningen och inflammationen och bidra till den patologiska processen vid neurodegenerativa sjukdomar – den så kallade amyloid-neuroinflammatoriska kaskaden. Vi har visat att denna kaskad är central





Figur 1. Strukturer för två polyoxometalater: Dekaniobat  $Nb_{10} = [Nb_{10}O_{28}]$  (vänster) och monotitanoniobat  $TiNb_9 = [TiNb_9O_{28}]$  (höger). Niobatomer visas med vita sfärer, titanatomer visas med svarta sfärer och syreatomer av röda kulor

vid Alzheimers, Parkinsons och traumatisk hjärnskada.<sup>4,6</sup> Viktigt att notera är att traumatisk hjärnskada kan spela en roll som utlösare och prekursor tillstånd för många neurodegenerativa tillstånd.<sup>6</sup> Vi har funnit att i Alzheimers sjukdom samaggregerar S100A9 med A-beta-peptid, vilket leder till utveckling av senila plack,<sup>4</sup> medan S100A9 vid Parkinsons sjukdom samverkar med alfa-synuklein och bildar Lewy-kroppar.<sup>5</sup> Både plack och Lewy-kroppar är amyloidavlagringar som är karakteristiska för dessa neurodegenerativa sjukdomar. Samaggregationen av ledande amyloidogena proteiner öppnar en möjlighet att hämma amyloidkaskaden genom att rikta in sig på en av komponenterna i denna kaskad. Därför riktade vi oss specifikt mot S100A9 med våra nyutvecklade nanopartiklar.

#### POLYOXOMETALATNANOPARTIKLAR

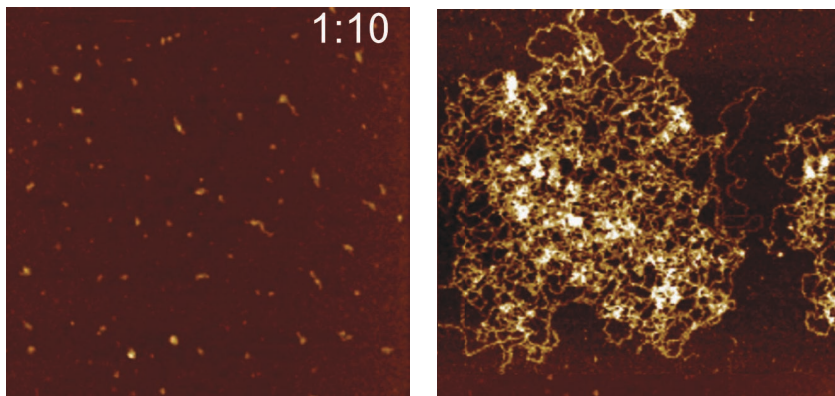
Nyligen har nanopartiklar och material i nanostorlek undersökts mycket intensivt som framtida behandlingar av amyloidrelaterade sjukdomar. Bland dem representerar polyoxometalater en stor, mångsidig och anmärkningsvärt inställbar klass av oorganiska föreningar.<sup>7</sup> Polyoxometalater är polyoxianjoner av övergångsmetaller, vanligtvis närvarande i deras högsta oxidationstillstånd. Egenskaperna hos polyoxometalater kan ställas in eller ändras beroende på specifika användningsområden, exempelvis genom ändrad sammansättning, struktur,

laddningstäthet, redoxpotential, surhet och löslighet. Eftersom polyoxometalater är molekyler med hög symmetri är deras strukturer också väldefinierade. Vi använde niob- och titanbaserade polyoxometalatnanopartiklar –  $Nb_{10}$  och  $TiNb_9$  – på grund av deras motståndskraft mot oxidation och reduktion, lägre tendens till variantbildning och bättre stabilitet vid neutralt och förhöjt pH. Dessa egenskaper gör dem lämpliga för biologiska tillämpningar, eftersom det finns minskad sannolikhet för spontana störningar. De har fått ökad användning som implantat i kroppen. De används också i amyloidhämningen och här har de fördelar i sin enkla struktur och stabilitet, jämfört med mycket mer komplexa och potentiellt mindre stabila proteinbaserade föreningar [Figur 1].

#### HÄMNING OCH REVERSERING AV AMYLOIDER MED POLYOXOMETALATER

Denna forskning skulle inte vara möjlig utan att föra samman expertis från kemi, biologi, biomedicin, biofysik och beräkningsvetenskap. Teamet kring Ludmilla Morozova-Roche är fokuserat på studier av mekanismerna för den amyloid-neuroinflammatoriska kaskaden i neurodegenerativa sjukdomar. André Ohlins grupp forskar på niob- och tantaloxidmaterial för tillämpningar inom materialvetenskap och medicin, och Michael Holmboes grupp utvecklar nya beräkningsmetoder för komplexa

material, framför allt leror som används i slutförvaring av kärnavfall. Željko Svedružić är expert på beräkningsvetenskap, som undersöker intrikata detaljer om komplexa mekanismer för molekylära interaktioner med hjälp av superdatorer. Genom att kombinera expertis från dessa laboratorier och använda ett brett utbud av biofysiska, biokemiska och molekylär dynamiska simuleringstekniker har vi visat att polyoxoniobatpartiklar i nanostorlek effektivt kan avbryta bildningen av S100A9-amyloider.<sup>8</sup> Dessa partiklar verkar genom att hämma både amyloidkärnbildningen, det vill säga det initiala och kritiska steget i amyloidutveckling, när några molekyler samlas till små kärnor, och även efterföljande amyloidtillväxt, om amyloider har börjat samlas till långa fibriller. Atommikroskopi visade fullständigt försvinnande av långa amyloidfibriller vid tillsats av ökande koncentration av niob- och titanbaserade nanopartiklar [Figur 2]. Både  $Nb_{10}$ - och  $TiNb_9$ -nanopartiklar binder till nativ S100A9 homo-dimer genom att bilda joniska interaktioner med de positivt laddade Lys-restriska fläckarna på proteinytan. Dessa regioner i proteinstrukturen visade sig vara direkt involverade i amyloidbildningen och därför avbryts denna process helt efter nanopartikelbindning. De nya nanopartiklarna har en enorm terapeutisk potential och vi kommer att fortsätta att utveckla deras tillämpningar inom detta forskningsamarbete.



Figur 2. AFM-bilder av amyloidfibriller av S100A9 efter inkubation vid 75  $\mu$ M koncentration i 50 mM HEPES, pH 7,0 och 42 °C i 150 timmar (vänster). Frånvaron av amyloidfibriller i avbildningsfältet när S100A9 inkuberades med Nb<sub>10</sub> i molförhållandet 1:10 (indikeras i det övre högra hörnet av bilden) under samma tidsperiod och samma förhållanden (höger). Bildstorleken är 5 × 5  $\mu$ m.

## REFERENSER

1. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi H M. Forecasting the Global Burden of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Dementia* 2007; 3:186–191.

2. Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science* 2002; 297(5580):353.

3. Lim, S.; Chun, Y.; Lee, J. S.; Lee, S.-J. Neuroinflammation in Synucleinopathies. *Brain Pathol* 2016; 26(3):404-409.

4. Wang C, Klechikov AG, Gharibyan AL, Wärmländer SKTS, Jarvet J, Zhao L, Jia X, Narayana VK, Shankar SK, Olofsson A, Brännström T, Mu Y, Gräslund A, Morozova-Roche LA. The Role of Pro-inflammatory S100A9 in

Alzheimer's Disease Amyloid-neuroinflammatory Cascade. *Acta Neuropathol* 2014; 127:507-522.

5. Horvath I, Iashchishyn IA, Moskalenko RA, Wang C, Warmländer SKTS, Wallin C, Gräslund A, Kovacs GG, Morozova-Roche LA. Co-aggregation of Pro-inflammatory S100A9 with Alpha-synuclein in Parkinson's Disease: ex vivo and in vitro studies. *J Neuroinflamm* 2018; 15(1):172.



LUDMILLA MOROZOVA-ROCHE  
Institutionen för medicinsk biokemi och biofysik, Umeå universitet

6. Wang C, Iashchishyn IA, Pansieri J, Nyström S, Klementieva O, Kara J, Horvath I, Moskalenko R, Rofougaran R, Gouras G, Kovacs GG, Shankar SK, Morozova-Roche LA. S100A9-Driven Amyloid-Neuroinflammatory Cascade in Traumatic Brain Injury as a Precursor State for Alzheimer's Disease. *Sci Rep* 2018; 8(1):12836.

7. Bijelic A, Aureliano M, Rompel A. Polyoxometalates as Potential Next-Generation Metallo-drugs in the Combat Against Cancer. *Angew Chem Int Ed* 2019; 58(10):2980-2999.

8. Chaudhary H, Iashchishyn IA, Romanova NV, Rambaran MA, Musteikyte G, Smirnovas V, Holmboe M, Ohlin CA, Svedružić ŽM, Morozova-Roche LA. Polyoxometalates as Effective Nano-inhibitors of Amyloid Aggregation of Pro-inflammatory S100A9 Protein Involved in Neurodegenerative Diseases. *ACS Appl Mater Interfaces* 2021; 13:26721-26734.



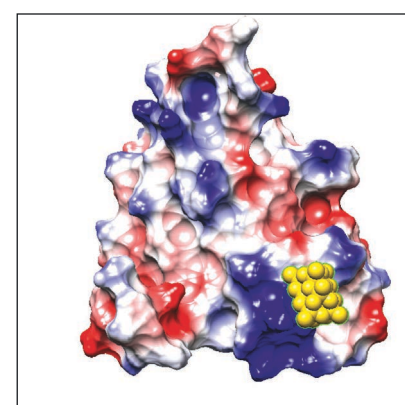
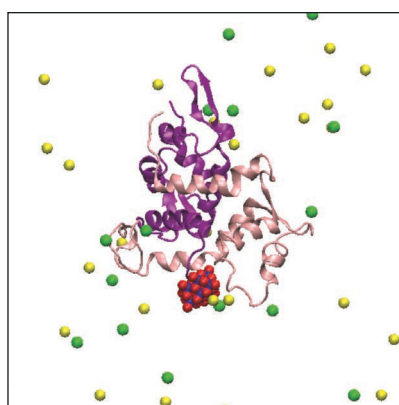
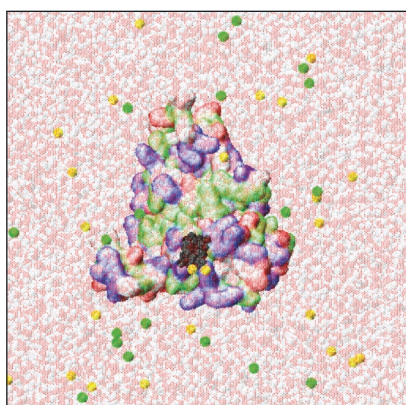
ANDRÉ OHLIN  
Institutionen för kemi, Umeå universitet



MICHAEL HOLMBOE  
Institutionen för kemi, Umeå universitet



ŽELJKO SVEDRUŽIĆ  
Institutionen för bioteknologi, University of Rijeka, Kroatien  
Foto: Goran Novotny



Figur 3. S100A9-komplex med polyoxometalat-nanopartiklar framställda med hjälp av molekylär dynamisk simulering. Superdatorer kan användas som mikroskop för att visualisera utvecklingen av sjukdomen på molekylär nivå, något som är avgörande för design av nya läkemedel och utveckling av noggranna diagnostiska metoder. Molekylära rörelser och interaktioner beräknas med mellan 100 miljoners och 1 miljards beräkningssteg och cirka 400.000 atomer. Det stora antalet atomer behövs eftersom proteiner och läkemedel kan ha hundratals olika molekylära former och fungerar endast när de är omgivna av salt och hundratusentals vattenmolekyler.

(Vänster) S100A9-proteinmolekyl med dess positiva, negativa, våta och feta aminosyrarester färgade i blått, rött, grönt respektive vitt. Polyoxometalat-molekyl bunden till S100A9 visas i svart. Hundratusentals vattenmolekyler visas som röd-vit bakgrund, medan motsvarande saltjoner presenteras som sfärer (natrium i gult, klor i grönt).

(Mitten) S100A9 molekylär ryggradsstruktur i banddiagram.

(Höger) Beräknade elektriska fält skapade av S100A9-ytaminosyrarester (positivt laddade ytor visas i blått, negativt laddade i rött och neutralt i vitt); polyoxometalat-molekylen, visad i gult, binder till S100A9-positivt laddad yta.