

## THE SAGA OF THE PEPTIDE A $\beta$ 1-6A2V(D)

MARIO SALMONA (\*)

Nota presentata dal m.e. Stefano Maiorana  
(Adunanza del 2 febbraio 2023)

Il peptide A $\beta$ 1-6A2V(D) rappresenta un nuovo approccio “bioispirato” per il trattamento di disturbi neurodegenerativi come il morbo di Alzheimer (AD) e le lesioni cerebrali traumatiche (TBI). Questo peptide sintetico deriva da una rara variante genetica della proteina amiloide- $\beta$  (A $\beta$ ) osservata in un paziente, specificamente la mutazione A673V nel gene della proteina precursore dell’amiloide (APP). È interessante notare che gli individui eterozigoti per questa mutazione sono protetti contro l’AD. Il peptide A $\beta$ 1-6A2V(D) corrisponde ai primi sei aminoacidi di questa variante della proteina A $\beta$ , ma è composto interamente da D-aminoacidi, il che ne aumenta la stabilità e la resistenza alla degradazione proteolitica. Questa sequenza aminoacidica permette al peptide di interferire con l’aggregazione delle proteine A $\beta$  e tau, due attori principali nello sviluppo della patologia dell’AD e di altre condizioni neurodegenerative.

Riportiamo di seguito i principali risultati ottenuti sulle potenziali applicazioni terapeutiche di questo promettente peptide.

I nostri studi hanno mostrato che l’A $\beta$ 1-6A2V(D) ha un meccanismo d’azione multiforme. Interferisce con l’aggregazione sia delle proteine A $\beta$  che tau, che sono attori principali nella patologia dell’AD. Il

---

(\*) Department of Molecular Biochemistry and Pharmacology, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano, Italy.  
E-mail: mario.salmona@marionegri.it

peptide inibisce la formazione di oligomeri e fibrille di A $\beta$ , aumentando al contempo la suscettibilità della tau alle proteasi. Questa doppia azione sia su A $\beta$  che su tau lo distingue da molte altre potenziali terapie per l'AD che mirano solo a una di queste proteine.

In studi su topi transgenici APPSwe/PS1dE9, un modello consolidato di AD, la somministrazione intranasale di A $\beta$ 1-6A2V(D) ha permesso di osservare notevoli effetti benefici. Il trattamento ha ridotto i livelli di aggregati di A $\beta$  nel cervello, ha diminuito la formazione di placche amiloidi e ha preservato l'integrità sinaptica. Questi risultati sono stati anche evidenziati dai livelli più elevati delle proteine sinaptiche nei topi trattati rispetto ai controlli [1].

Il peptide è risultato attivo anche in un modello murino di lesioni cerebrali traumatiche. Il trattamento con A $\beta$ 1-6A2V(D) ha permesso di osservare migliori risultati neurologici, ridotti marcatori ematici di danno assonale e diminuiti livelli di tau fosforilata nel cervello. Questi risultati suggeriscono che il peptide potrebbe potenzialmente essere utilizzato per mitigare le conseguenze neurodegenerative a lungo termine di traumi cerebrali [2].

Uno dei principali vantaggi dell'A $\beta$ 1-6A2V(D) è il suo efficiente passaggio della barriera ematoenfalica e della sua distribuzione nel cervello. La somministrazione intranasale ha permesso di rilevare il peptide in tutto il cervello, comprese in aree cruciali come la corteccia cerebrale, l'ippocampo e il cervelletto. Il peptide è stato rilevato fino a 48 ore dalla somministrazione, a conferma di un profilo farmacocinetico favorevole.

È importante notare che gli studi non hanno evidenziato effetti collaterali nei topi trattati. Il peptide non ha indotto una risposta anticorpale rilevabile contro se stesso o contro A $\beta$ 1-42, a testimonianza di una bassa immunogenicità. Questo è un fattore cruciale per qualsiasi potenziale trattamento a lungo termine.

L'approccio A $\beta$ 1-6A2V(D) offre diversi vantaggi rispetto ad altre potenziali terapie per l'AD. La sua base in una variante genetica protettiva naturalmente presente fornisce una forte motivazione per la sua potenziale efficacia. Come peptide composto interamente da isomeri D, è resistente alla degradazione proteolitica, potenzialmente aumentando la sua stabilità e biodisponibilità. La via intranasale permette una somministrazione non invasiva e una efficiente penetrazione cerebrale. Forse ancora più importante, l'approccio mira a molteplici aspetti della patologia dell'AD e del trauma cerebrale, che potrebbero rivelarsi più efficaci delle terapie a singolo bersaglio.

Le potenziali applicazioni dell'A $\beta$ 1-6A2V(D) sono ampie. Potrebbe potenzialmente essere utilizzato per la prevenzione dell'AD in individui ad alto rischio, il trattamento dell'AD in fase iniziale e come agente neuroprotettivo dopo un trauma cerebrale per ridurre il rischio di neurodegenerazione a lungo termine.

Il potenziale dell'A $\beta$ 1-6A2V(D) come terapia preventiva per l'AD è particolarmente intrigante e merita ulteriori esplorazioni.

Tuttavia, come per tutta la ricerca preclinica, ci sono limitazioni e aree per studi futuri. L'efficacia dimostrata nei modelli murini deve essere replicata in studi umani. È necessario stabilire dosaggi e schemi di trattamento ottimali, e sono necessari dati sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine.

In conclusione, questi studi forniscono convincenti evidenze del potenziale dell'A $\beta$ 1-6A2V(D) come nuovo approccio terapeutico per l'AD e il trauma cerebrale. I suoi effetti multi-target, la base in una variante genetica protettiva naturalmente presente e il profilo di somministrazione favorevole lo rendono un candidato promettente per ulteriori sviluppi. Con il progredire della ricerca, l'A $\beta$ 1-6A2V(D) potrebbe offrire nuove speranze nel difficile campo del trattamento delle malattie neurodegenerative.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Diomede, L., Zanier, E. R., Moro, F., Vegliante, G., Colombo, L., Russo, L., Salmona, M. (2023). Il peptide A $\beta$ 1-6A2V(D), efficace sull'aggregazione di A $\beta$ , inibisce il misfolding del tau e protegge il cervello dopo lesioni cerebrali traumatiche. *Molecular Psychiatry*, 28(7), 2433-2444.
2. Catania, M., Colombo, L., Sorrentino, S., Cagnotto, A., Lucchetti, J., Barbagallo, M. C., & Di Fedele, G. Salmona M. (2022). Una nuova strategia bio-ispirata per prevenire l'amiloidogenesi e il danno sinaptico nel morbo di Alzheimer. *Molecular Psychiatry*, 27(11), 5227-5234.

The A $\beta$ 1-6A2V(D) peptide represents a novel, bio-inspired approach to treating neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease (AD) and traumatic brain injury (TBI). This synthetic peptide is derived from a naturally occurring genetic variant of the amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) protein, specifically the A673V mutation in the amyloid precursor protein (APP) gene. Intriguingly, individuals who are heterozygous for this mutation appear to be protected against AD. The A $\beta$ 1-6A2V(D) peptide mimics the first six amino acids of this variant A $\beta$  protein but is composed entirely of D-amino acids, which enhances its stability and resistance to proteolytic degradation. This unique design allows the peptide to interfere with the aggregation of both A $\beta$  and tau proteins, two key players in the pathology of AD and other neurodegenerative conditions. The following summary explores recent research into the potential therapeutic applications of this promising peptide.

The research reveals that A $\beta$ 1-6A2V(D) has a multifaceted mechanism of action. It interferes with the aggregation of both A $\beta$  and tau proteins, which are key players in AD pathology. The peptide inhibits the formation of A $\beta$  oligomers and fibrils, while also increasing the susceptibility of tau to degradation by proteases. This dual action on both A $\beta$  and tau sets it apart from many other potential AD therapies that target only one of these proteins.

In studies using APPSwe/PS1dE9 transgenic mice, an established model of AD, intranasal administration of A $\beta$ 1-6A2V(D) showed remarkable effects. The treatment reduced levels of aggregated A $\beta$  in the brain, decreased amyloid plaque formation, and preserved synaptic integrity. These effects were evidenced by higher levels of synaptic proteins in treated mice compared to controls [1].

The peptide also showed promise in a mouse model of TBI. Treatment with A $\beta$ 1-6A2V(D) led to improved neurological outcomes, reduced blood markers of axonal damage, and decreased levels of phosphorylated tau in the brain. These findings suggest that the peptide could potentially be used to mitigate the long-term neurodegenerative consequences of TBI [2].

One of the key advantages of A $\beta$ 1-6A2V(D) is its efficient delivery and distribution in the brain. Intranasal administration resulted in the peptide being detectable throughout the brain, including in crucial areas such as the cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum. The peptide remained detectable for up to 48 hours after administration, suggesting a favorable pharmacokinetic profile.

Importantly, the studies found no apparent side effects in the treated mice. The peptide did not induce a detectable antibody response against itself or A $\beta$ 1-42, indicating low immunogenicity. This is a crucial factor for any potential long-term treatment.

The A $\beta$ 1-6A2V(D) approach offers several advantages over other potential AD therapies. Its basis in a naturally occurring protective genetic variant provides a strong rationale for its potential efficacy. As an all-D-isomer peptide, it is resistant to protease degradation, potentially increasing its stability and bioavailability. The intranasal delivery route allows for non-invasive administration and efficient brain penetration. Perhaps most importantly, the approach targets multiple aspects of AD and TBI pathology, which may prove more effective than single-target therapies.

The potential applications of A $\beta$ 1-6A2V(D) are broad. It could potentially be used for the prevention of AD in high-risk individuals, treatment of early-stage AD, and as a neuroprotective agent after TBI to reduce the risk of long-term neurodegeneration.

The potential of A $\beta$ 1-6A2V(D) as a preventive therapy for AD is particularly intriguing and warrants further exploration.

However, as with all preclinical research, there are limitations and areas for future study. The efficacy demonstrated in mouse models needs to be replicated in human trials. Optimal dosing and treatment schedules need to be established, and long-term safety and efficacy data are needed.

In conclusion, these studies provide compelling evidence for the potential of A $\beta$ 1-6A2V(D) as a novel therapeutic approach for AD and TBI. Its multi-target effects, basis in a naturally occurring protective genetic variant, and favorable delivery profile make it a promising candidate for further development. As research progresses, A $\beta$ 1-6A2V(D) may offer new hope in the challenging field of neurodegenerative disease treatment.

## REFERENCES

1. Diomede, L., Zanier, E. R., Moro, F., Vegliante, G., Colombo, L., Russo, L., ... & Salmona, M. (2023). A $\beta$ 1-6A2V(D) peptide, effective on A $\beta$  aggregation, inhibits tau misfolding and protects the brain after traumatic brain injury. *Molecular Psychiatry*, 28(7), 2433-2444.
2. Catania, M., Colombo, L., Sorrentino, S., Cagnotto, A., Lucchetti, J., Barbagallo, M. C., & Di Fede, G. Salmona M. (2022). A novel bio-inspired strategy to prevent amyloidogenesis and synaptic damage in Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 27(11), 5227-5234.

