Vielversprechende Untersuchungen am Tiermodell

Krebsmittel gegen Alzheimer-Demenz?

Cramer PE, Cirrito JR, Wesson DW et al. ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models. Science 2012; 335: 1503–6

Fragestellung: Besitzt der Retinoid-X-Rezeptor-Ligand Bexaroten einen Apolipoprotein-E-abhängigen, positiven Einfluss auf biochemische Parameter und Verhaltensdefizite in Alzheimer-Modellmäusen?

Hintergrund: Apolipoprotein E (ApoE) ist der einflussreichste genetische Risikofaktor für die sporadische Variante der Alzheimer-Demenz. ApoE bildet das Gerüst für HDL-Partikel, die dem Cholesterin-Transport dienen, kann aber abhängig von der Isoform auch den proteolytischen Abbau des Alzheimer-charakteristischen $\text{A}\beta$ -Peptids verstärken. Die Expression von ApoE wird durch dimere nukleäre Rezeptoren vom Typ PPAR γ :RXR und LXR:RXR gesteuert (PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor gamma; LXR: liver X receptor; RXR: retinoid X receptor). Diese Rezeptoren werden durch Liganden für einen der beiden Bindungspartner aktiviert und erhöhen dadurch die Expression von apoE, aber auch die Expression der Lipidtransporter ABCA1 und ABCG1 sowie der nukleären Rezeptoren selbst. Außerdem aktivieren sie Makrophagen und Mikroglia-Zellen. Eine Langzeitgabe von LXR- und PPAR γ -Liganden führte in Alzheimer-Modellmäusen zu einer Reduktion der $\text{A}\beta$ -Level und verbesserte die kognitive Leistung.

Methodik: Verschiedene Alzheimer-Modellmäuse wurden mit Bexaroten akut oder chronisch behandelt. Die Expression von ApoE-Expression und der Lipidtransporter, die lösliche $\text{A}\beta$ -Menge und die Plaque-dichte im Gehirn wurden bestimmt, außerdem der

Einfluss auf Gedächtnis und Kognition sowie das Sozialverhalten analysiert.

Ergebnisse: Bexaroten reduziert bei APP/PS1-Alzheimer-Modellmäusen die lösliche $\text{A}\beta$ -Menge nach akuter Behandlung. Nach 14-tägiger Behandlung mit dem Retinoid-Analogon konnte eine deutliche Minderung der Plaques sowohl im Cortex als auch im Hippocampus nachgewiesen werden. In ApoE-knock-out-Mäusen ließ sich hingegen keine Minderung der löslichen $\text{A}\beta$ -Peptide zeigen. Unter mehrtägiger Bexaroten-Behandlung kam es zu dem erwarteten Anstieg der Expression von ApoE, ABCA1 und ABCG1 und der Sekretion von HDL-Partikeln. Außerdem führte die Behandlung der APP/PS1-Mäuse über 90 Tage zu einer signifikanten Verbesserung der Hippocampus-Funktion. Tg2576-Alzheimer-Modellmäuse zeigen eine progressive Störung des Nestbaus als Beispiel für ein gestörtes Sozialverhalten und eine $\text{A}\beta$ -korrelierte Beeinträchtigung der olfaktorischen Sensorik. Für beide Phänotypen erbrachte eine mehrtägige Bexaroten-Behandlung eine deutliche Besserung.

Schlussfolgerungen: Bexaroten führt in verschiedenen Alzheimer-Modellmäusen zu einer Minderung sowohl der löslichen als auch der unlöslichen $\text{A}\beta$ -Menge und verbessert kognitive, soziale und sensorische Beeinträchtigungen. Da in ApoE-knock-out-Mäusen die Senkung der $\text{A}\beta$ -Menge ausblieb und Bexaroten einen Anstieg in der apoE-Expression hervorruft, vermuten die Autoren hier die mechanistische Grundlage.

Kommentar: Der Artikel verdeutlicht, dass bereits zugelassene Medikamente eine wertvolle Quelle zur Evaluierung neuer Alzheimer-Therapeutika bieten. Bexaroten ist seit 2002 in Deutschland zur Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms verfügbar. Da die Effekte auf den $\text{A}\beta$ -Metabolismus bisher nur im Tiermodell gezeigt wurden, sollte eine euphorische Betrachtung der Ergebnisse vermieden werden. Die meisten Alzheimer-Fälle beim Menschen sind sporadisch, während die Mausmodelle auf genetischen Mutationen beruhen. In der Arbeit wurden mehrere Mausmodelle analysiert, sodass die Relevanz der Befunde im Tiermodell gut abgesichert ist. Weitaus kritischer ist die eingesetzte Dosierung zu betrachten: Den Mäusen wurde 100 mg/kg Bexaroten verabreicht, die empfohlene Gesamtdosis liegt bei etwa 600–800 mg/d. Da Bexaroten unter anderem zu Hypercholesterinämie oder Leukopenie führen kann, ist es fraglich, ob eine solche Dosis beim Menschen anwendbar ist.

Es gibt sowohl genetische als auch metabolische Hinweise, dass ein verminderter Retinoid-Stoffwechsel pathomechanistisch für die Alzheimer-Demenz relevant sein könnte [1]. Sowohl eine destabilisierende Wirkung auf $\text{A}\beta$ -Oligomere in vitro [2] als auch eine Verstärkung der nicht-amyloidogenen Prozessierung des Amyloidvorläuferproteins in Zellkultur- und Mausmodellen wurden mit Retinoiden gezeigt (z.B. [3]). Daher bieten synthetische Retinoide einen guten Ansatz für eine neue Klasse von multifunktionalen Wirkstoffen in der Alzheimer-Therapie, die sowohl in die Bildung der $\text{A}\beta$ -Peptide als auch in die Stabilität der $\text{A}\beta$ -Ablagerungen und in die Degradation des $\text{A}\beta$ über APOE eingreifen können.

Literatur

1. Goodman AB et al. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 2901–5
2. Takasaku J et al. J Alzheimers Dis 2011; 27: 271–80
3. Tippmann F et al. FASEB J 2009; 23: 1643–54

Kristina Endres, Mainz