Prionartiger Mechanismus bei der Bildung toxischer Oligomere

Lösen modifizierte Amyloid-beta-Peptide die Alzheimer-Demenz aus?

Nussbaum JM, Schilling S, Cynis H et al. Prion-like behaviour and tau-dependent cytotoxicity of pyroglutamylated amyloid-beta. *Nature* 2012; 485; 651–5

Fragestellung: Wie kann Pyroglutamyl-modifiziertes Abeta als Trigger der Alzheimer-Krankheit wirken?

Hintergrund: Abeta-Peptide entstehen durch Spaltung des Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP) und können in ihrer Länge variieren. Sie sind ein wesentliches Charakteristikum der Alzheimer-Demenz, ihre oligomeren Formen gelten als die eigentliche toxische Komponente in der Krankheitsentstehung. Das Tau-Protein – die zweite molekulare Komponente der Krankheit – verstärkt negative Effekte des Abeta-Peptids wie die Zytotoxizität. Ver-

mäusen verbesserte die Lern- und Gedächtnisleistung der Tiere. Damit scheint pE-Abeta die toxische Wirkung der konventionellen Abeta-Peptide zu potenzieren. Der Wirkmechanismus war bislang jedoch unbekannt.

Methodik: Verglichen wurden die Oligomerisierung von pE-Abeta, unmodifiziertem Abeta und Mischungen beider Peptidvarianten in vitro und ihre Auswirkung auf die Viabilität von Primärkulturen. Zudem wurden Oligomere aus Gehirnen von Alzheimer-Patienten und gesunden Kontrollen auf das Vorhandensein von pE-Abeta untersucht. In transgenen Mausmodellen mit einer veränderten Menge an pE-Abeta beziehungsweise nach Injektion von pE-Abeta wurde die Funktion des modifizierten Peptids in vivo untersucht.

Ergebnisse: Eine Co-Oligomerisierung von 5 % pE-Abeta mit 95 % konventionellem Abeta 42 führte zu einer toxischen Reaktion von Neuronen aus Wildtyp-Mäusen. Eine Mischung aus den separat oligomerisierten Peptiden zeigte keine Wirkung, ebenso erfolgte keine entsprechende Reaktion in Zellen aus Tau-Knock-out-Mäusen oder Glia-Zellen, die nur wenig Tau-Protein exprimieren. Aus der 5: 95 %-Mischung der Peptide wurden metastabile Oligomere isoliert, die in reinen Oligomerisationsansätzen aus unmodifizierten Abeta-Peptiden nicht auftraten. Eine Verdünnung der gemischten Oligomere mit Abeta 42 wirkte selbst bei geringsten Konzentrationen (0,000625 %) pE-Abeta noch signifikant toxisch.

Die physiologische Relevanz dieser Befunde wurde durch folgende In-vivo-Ansätze bestätigt: 1) Die Analyse von Proteinfractionen aus menschlichem Gehirn zeigte in nur einer Kontrollprobe, aber in allen untersuchten Alzheimer-Proben pE-Abeta-haltige Oligomere. 2) Mäuse, die sowohl humanes APP als auch QC überexprimieren, entwickelten mehr A-beta-Oligomere als APP-Mäuse und zeigten eine schlechtere Lernleistung. 3) Eine peri-hippocampale Injektion von pE-Abeta-haltigen Oligomeren führte in einem Alzheimer-Mausmodell zur Bildung von Plaques, die sowohl pE-Abeta enthielten als auch unmodifiziertes Abeta. 4) Mäuse ohne Tau-Protein zeigten einen fast vollständigen Schutz gegenüber dem Verlust von Neuronen und Gliose durch pE-Abeta.

Schlussfolgerung: Pyroglutamyl-Abeta kann in geringsten Mengen die Bildung von hypertoxischen, gemischten Abeta-Oligomeren induzieren, deren neurotoxische Wirkung mit der Präsenz des Tau-Proteins korreliert.

Abbildung 1 Die mit Pyroglutamyl-Resten modifizierten Abeta-Peptide (pE-Abeta) sind hochgradig toxisch.

kürzte und mit Pyroglutamyl-Resten modifizierte Abeta-Peptide (pE-Abeta) zeigen eine stärkere Toxizität als die konventionellen Peptide und werden als Initiatoren der pathologischen Veränderung diskutiert (**Abbildung 1**). Das endständige Glutamat dieser Peptide wird durch die Glutaminylcyclase (QC) in Pyroglutamat umgewandelt. pE-Abeta und auch das Enzym selbst liegen im Gehirn von Alzheimer-Patienten vermehrt vor. Die orale Gabe eines Glutaminylcyclase-Inhibitors in Alzheimer-Modell-

Kommentar: Die Autoren zeigen die Bedeutung Pyroglutamyl-modifizierter Abeta-Peptide und deren Wirkmechanismus in einer Prion-artigen Propagation toxischer Abeta-Oligomere. Dies weist auf eine neue mögliche Therapie der Alzheimer-Krankheit durch die Hemmung der Glutaminylcyclase hin. Allerdings ist das Abeta-Peptid nicht das einzige Substrat dieses Enzyms, unter anderem werden auch Peptide des endokrinen Systems zu Pyroglutamyl-Formen umgesetzt. Knock-out-Mäuse für das Enzym zeigten keinen drastischen Phänotyp, sodass die therapeutische Nutzung von QC-Hemmern möglich erscheint. In den Knock-out-Mäusen wurde jedoch nur die sekretierte Form des Enzyms ausgeschaltet, das im Golgi-Apparat residierende Isoenzym weiterhin exprimiert. Da beide Enzyme ein überlappendes Substratspektrum aufweisen, könnte dies das Ausbleiben eines Phänotyps erklären. Inwieweit die Hemmung beider Enzyme zu Nebenwirkungen führt, muss vor einer klinischen Nutzung geklärt werden.

Kristina Endres, Mainz