

Dr. Lawrence Rajendran

Universität Dresden



„Efficient Inhibition of the Alzheimer’s Disease β -Secretase by Membrane Targeting”
Science 320, 520 (2008);

Die Alzheimersche Krankheit ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung: Zunehmend verlieren Nervenzellen (Neuronen) ihre Funktionsfähigkeit. Zuerst betroffen sind dabei Neuronen in denjenigen Hirnregionen, die wichtig für das Erinnerungsvermögen sind. Der genaue Grund für diese Demenz-Erkrankung ist noch immer rätselhaft, aber die Wissenschaftler sind sich mittlerweile einig, dass ein kleines kurzkettiges Eiweiß, das Amyloid-Peptid, dafür verantwortlich ist. Charakteristisch für die Alzheimersche Krankheit sind flächenhafte Amyloid-Ablagerungen im Gehirn, sogenannte Plaques: Sie und auch Amyloid in seiner löslichen Form werden als Auslöser der Neuronen-Zersetzung gehandelt. Die Amyloid-Ablagerungen entstehen aus einem Membranprotein, dem sogenannten APP (β -Amyloid-Precursor-Protein). Dieses in der Membran der Nervenzellen verankerte Eiweiß kann von zwei verschiedenen Enzymen gespalten werden; eines davon, die erst kürzlich identifizierte β -Sekretase, zerschneidet das Protein so, dass sich Amyloid-Ablagerungen bilden können. Die Erforschung der molekularen und zellulären Mechanismen, die diesen Prozessen zu Grunde liegen, sind von grosser Bedeutung: Sie werden nicht nur helfen, die Krankheit besser zu verstehen, sondern auch Ansatzpunkte für neue Therapien liefern. Wir haben zwei zellbiologische Hauptfragen zur Alzheimer-Krankheit untersucht: APP und die Sekretasen, die APP spalten, sind Membranproteine, die in verschiedenen Membransystemen innerhalb der Zelle zu finden sind, z.B. in der Plasmamembran, im Golgi-Apparat, in Endosomen und in Lysosomen. So stellt sich die Frage: Wo genau in der Zelle spalten diese Enzyme APP und produzieren damit das Amyloid-Peptid? Und wie findet das Amyloid Peptid den Weg aus der Zelle heraus, was dann zur Bildung der Amyloid Plaques führt? Wir konnten zeigen dass, obwohl APP und die Sekretasen in der Plasmamembran lokalisiert sind, die APP-Spaltung nur dann stattfindet, wenn APP und die Sekretasen vorher in die Zelle eingeschleust wurden. Dies geschieht über Endozytose. Nach der Internalisierung werden APP und die β -Sekretase in ein spezielles Endosom, das frühe Endosom, transportiert, wo APP durch die β -Sekretase gespalten wird, um anschließend von der β -Sekretase gespalten zu werden. Unsere Ergebnisse zeigen weiterhin, dass in frühen Endosomen gebildete Peptide weiter transportiert werden zu den späten Endosomen. Durch Fusion dieser späten Endosomen mit der Plasmamembran wird ein Teil der Amyloid-Peptide an kleine Transport-Vesikel, sogenannten Exosomen, geknüpft und aus der Zelle freigesetzt. Aufgrund dieser Erkenntnis scheint von nun an die Interpretation naheliegend, dass solche mit Exosomen assoziierte Amyloid-Peptide gleichsam als Keime für die Bildung von Amyloid Plaques dienen. Die Ergebnisse wurden möglich durch zellbiologische Grundlagenforschung: Unsere Experimente konnten zum ersten Mal beschreiben, wo genau in der Zelle die β -Sekretase APP spaltet, und haben außerdem einen neuen Weg für die Freisetzung des Amyloid Peptids aufgezeigt. Die Hemmung der β - oder γ -Sekretase sind eine mögliche Strategie für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit, aber die Hemmstoffe müssen auch an den korrekten Wirkungsort der Sekretasen innerhalb der Zelle transportiert werden. Basierend auf den Erkenntnissen, wurden bestehende β -Sekretase-Hemmer mit einem Membrananker versehen, um diese in frühe Endosomen transportieren zu können.

Die Ergebnisse zeigen, dass diese Endosom-spezifischen Hemmstoffe um ein Vielfaches effektiver sind als die löslichen, bisher auf dem Markt erhältlichen Hemmstoffe. Dies ist wichtig, da bisherige Therapieansätze den genauen Wirkungsort des Enzyms vernachlässigten - und nur unspezifisch, also breit gestreut, wirkten. Diese neuartigen Hemmstoffe hingegen hängen sich direkt an floßartig umher schwimmende Untereinteilungen der Zellmembran (Rafts) und werden so genau an den Ort in der Zelle gebracht, in denen die β -Sekretasen zum Ausbrechen der Alzheimer-Krankheit beitragen. So zeigt die vorliegende Arbeit, dass ein zellbiologisches Grundverständnis der Alzheimerschen Krankheit essentiell ist für die Entwicklung effektiver Behandlungsstrategien.