

Amyloid-beta and tau synergistically impair the oxidative phosphorylation system in triple transgenic Alzheimer's disease mice

Frau Dr. Virginie Rhein, Universität Basel, Universitäre Psychiatrische Kliniken, Basel

Kurzbeschreibung

Die Alzheimer Erkrankung (AD) ist die häufigste Demenzform im Alter, an der weltweit schätzungsweise 27 Millionen Menschen erkrankt sind. Hierbei kommt es zu charakteristischen Ablagerungen von zwei pathologischen Protein-Aggregaten, wobei das Amyloid-beta (A β) Protein die amyloiden Plaques und abnormes Tau-Protein die sogenannten neurofibrillären Bündel bilden. Neben diesen beiden Hauptmerkmalen konnte auch gezeigt werden, dass eine gestörte Funktion der Mitochondrien maßgeblich an den pathologischen Veränderungen bei AD beteiligt ist. Die Mitochondrien sind für das Überleben von Zellen essentiell, da sie die hierfür benötigte Energie in Form von ATP über einen Prozess, der als oxidative Phosphorylierung bezeichnet wird, zur Verfügung stellen. Dieser Prozess findet an der Atmungskette statt, die aus fünf großen Enzymkomplexen (Komplex I-V) aufgebaut ist. Allerdings sind die genauen Mechanismen, die zu mitochondrialer Fehlfunktion bei AD führen, sowie die Beteiligung von A β und/oder Tau an diesem Prozess nur teilweise verstanden.

Basierend auf früheren Ergebnissen unserer Gruppe konnte die Hypothese aufgestellt werden, dass die Schädigung von Nervenzellen durch A β und Tau auf mitochondrialer Ebene verursacht wird. Um den direkten Vergleich zwischen den einzelnen Merkmalen der Erkrankung und deren synergistische Wirkung in vivo zu überprüfen, wurden Gehirne von Kontrolltieren sowie von drei transgenen Mausstämmen untersucht, die entweder amyloide Plaques (durch die Überproduktion von A β (APP-PS2 Mäuse)), neurofibrilläre Bündel (durch eine Mutation im Tau-Protein (pR5 Mäuse)) oder Plaques und Bündel (tripleAD Mäuse (pR5-APP-PS2)) ausbilden. Letztere stellen eine altersabhängige Entwicklung von Plaques und neurofibrillären Bündeln von AD nach. Mit Hilfe von quantitativen Proteomic-Techniken (iTRAQ und nanoLC-ESI MS/MS Massenspektrometrie) konnte eine massive Veränderung von 24 Proteinen in den tripleAD Mäusen festgestellt werden. Ein Drittel dieser veränderten Proteine ist interessanterweise an der Funktion der Mitochondrien beteiligt und sind hauptsächlich mit den Komplexen I und IV der Atmungskette assoziiert. Die strukturellen Veränderungen der Mitochondrien ließen sich auf funktioneller Ebene bestätigen, da die Aktivität der Atmungskettenkomplexe I und IV sowie die gesamte Kapazität der Atmungskette in den Mäusen mit Plaques und neurofibrillären Bündeln am stärksten beeinträchtigt war. Die Kombination beider Pathologien führte daher zu einer Verstärkung der Defekte auf mitochondrialer Ebene sowie zu einem früheren Beginn der mitochondrialen Schädigung. Dies ging mit einem frühzeitigen Abfall des mitochondrialen Membranpotentials, was als Maß für die Integrität der mitochondrialen Funktion gilt, und einem drastischen Abfall der ATP-Spiegel, ebenso wie mit einem deutlichen Anstieg von schädlichen Radikalen (reaktiven Sauerstoffspezies) einher. Dabei waren die gemessenen Effekte auf spezifische Gehirnregionen beschränkt.

Insgesamt heben diese Ergebnisse die entscheidende Rolle der Mitochondrien in der Pathogenese der AD hervor sowie die gegenseitige Wechselwirkung der beiden Alzheimer-Hauptmerkmale mit dieser wichtigen Zellorganelle. Mit Hilfe von ausgewählten Methoden konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass Plaques und neurofibrilläre Bündel in Mäusen zu einer verstärkten Fehlfunktion der mitochondrialen Kapazität führen und die Erneuerung der Energiehomöostase geschädigt ist. Diese Ergebnisse weisen auf einen synergistischen Effekt von A β und Tau auf Mitochondrien aus spezifischen Gehirnregionen hin, die an Lernprozessen und Gedächtnis beteiligt und bei Patienten mit AD beeinträchtigt sind. Somit trägt diese Studie zu einem besseren Verständnis der mitochondrialen Fehlfunktion und den Mechanismen bei, durch die A β und Tau zu neuronaler Fehlfunktion bei AD führen. Diese

Erkenntnisse liefern nicht nur ein neues Bindeglied, um die Entstehung der Alzheimer-Demenz zu verstehen. Sie zeigen auch auf, dass Medikamente, die die Zellatmung im Gehirn normalisieren, zu Vorbeugung der Alzheimer-Demenz dienen könnten.

Referenz: Rhein V, Song X, Wiesner A, Ittner LM, Baysang G, Meier F, Ozmen L, Bluethmann H, Dröse S, Brandt U, Savaskan E, Muller-Spahn, Czech C, Götz J, Eckert A. Amyloid-beta and tau synergistically impair the oxidative phosphorylation system in triple transgenic Alzheimer's disease mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(47):20057-62.