



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Intrazelluläre Entstehung der Alzheimer Relevanten Form des  
Amyloid b-Peptids (A $\beta$ 42)**

Autor: Christine Wild-Bode  
Einrichtung: Zentralinstitut für seelische Gesundheit Mannheim (ZI)  
Doktorvater: Prof. Dr. C. Haas

Ablagerungen von  $\beta$ -Amyloid-Protein (A $\beta$ ) bilden die Amyloid Plaques, die charakteristische pathologische Merkmale der Alzheimerschen Krankheit (AK) sind. A $\beta$  wird proteolytisch aus einem Vorläuferprotein prozessiert, dem „ $\beta$ -Amyloid Precursor Protein“ ( $\beta$ APP). A $\beta$  besteht aus 40-42 Aminosäuren. 90% aller produzierten A $\beta$ -Peptide weisen einen mit Aminosäure 40 endenden C-Terminus auf (A $\beta$ 40), nur 10% der Moleküle enden mit Aminosäure 42 (A $\beta$ 42). Die zellulären Mechanismen der Prozessierung von  $\beta$ APP zu A $\beta$ 40 sind recht gut untersucht. Es kommt zu einer Reinternalisierung des  $\beta$ APP-Proteins in ein Endosom mit darauf folgendem „Recycling“ an die Zelloberfläche. Während dieser Vorgänge entsteht durch Proteasen A $\beta$ 40 aus  $\beta$ APP. Bei der Pathogenese der Krankheit spielt aber A $\beta$ 42 die Hauptrolle. Es aggregiert besonders schnell und wird früh und bevorzugt in den Plaques abgelagert.

Mit Hilfe eines hochspezifisch alle A $\beta$  Formen differenzierenden ELISA Systems wurden nun spezifisch die Entstehungsmechanismen von A $\beta$ 42 an mit  $\beta$ APP transfizierten Zellen untersucht. In dieser Arbeit wurde gezeigt, daß im Gegensatz zu A $\beta$ 40-Peptiden, A $\beta$ 42-Peptide schon im ER/frühen Golgi entstehen können. Durch pharmakologische Hemmung des Proteintransportes aus dem ER wurde  $\beta$ APP im ER/frühen Golgi akkumuliert. Im ER/frühen Golgi kam es dann schon zu einer Prozessierung von  $\beta$ APP zu A $\beta$ 42, das dann auch im ER akkumulierte. Diese A $\beta$ 42-Akkumulation wurde mit zwei unabhängigen Methoden demonstriert. Sowohl in einem ELISA Verfahren als auch in der Immunopräzipitation ließ sich intrazelluläres A $\beta$ 42 nachweisen. A $\beta$ 40 akkumulierte dagegen im ER/frühen Golgi nicht. Nach der Inhibition des Transports von Proteinen durch den Golgi-Apparat wurde eine Akkumulation besonders der N-terminal alternativ oder verkürzten A $\beta$ 40 und A $\beta$ 42 Peptide gezeigt. Während eine Prozessierung von  $\beta$ APP zu A $\beta$ 40 im Golgi-Apparat möglich zu sein scheint, entstehen im ER/frühen Golgi ausschließlich A $\beta$ 42-Peptide. Dieses Ergebnis ist besonders interessant, da im ER auch die Preseniline lokalisiert sind. Die Presenilinmutationen sind vermutlich für 30-40% aller FAD-Fälle verantwortlich und erhöhen speziell die A $\beta$ 42-Produktion. Die unterschiedlichen Prozessierungsmechanismen von A $\beta$ 40 und A $\beta$ 42 wurden in einer weiteren Versuchsreihe bestätigt. Hier wurde die Unabhängigkeit der A $\beta$ 42-Entstehung von der Reinternalisierung und endosomalen/lysosomalen Prozessierung von  $\beta$ APP demonstriert.

Die Aufklärung der Mechanismen der A $\beta$ 42-Entstehung ist nicht nur von wissenschaftlichem Interesse, sondern auch von großer therapeutischer Relevanz. Die Entwicklung von Inhibitoren der A $\beta$ 42-Produktion scheint eine vielversprechende Strategie zur Bekämpfung der AK zu sein. Genaue Kenntnis der zu inhibierenden Mechanismen und ihrer subzellulären Lokalisation ist für den Erfolg eines solchen Wirkstoffes unbedingte Voraussetzung.