



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

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

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

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

Mit Hilfe eines hochspezifisch alle A β Formen differenzierenden ELISA Systems wurden nun spezifisch die Entstehungsmechanismen von A β 42 an mit β APP transfizierten Zellen untersucht. In dieser Arbeit wurde gezeigt, daß im Gegensatz zu A β 40-Peptiden, A β 42-Peptide schon im ER/frühen Golgi entstehen können. Durch pharmakologische Hemmung des Proteintransportes aus dem ER wurde β APP im ER/frühen Golgi akkumuliert. Im ER/frühen Golgi kam es dann schon zu einer Prozessierung von β APP zu A β 42, das dann auch im ER akkumulierte. Diese A β 42-Akkumulation wurde mit zwei unabhängigen Methoden demonstriert. Sowohl in einem ELISA Verfahren als auch in der Immunopräzipitation ließ sich intrazelluläres A β 42 nachweisen. A β 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 β 40 und A β 42 Peptide gezeigt. Während eine Prozessierung von β APP zu A β 40 im Golgi-Apparat möglich zu sein scheint, entstehen im ER/frühen Golgi ausschließlich A β 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 β 42-Produktion. Die unterschiedlichen Prozessierungsmechanismen von A β 40 und A β 42 wurden in einer weiteren Versuchsreihe bestätigt. Hier wurde die Unabhängigkeit der A β 42-Entstehung von der Reinternalisierung und endosomalen/lysosomalen Prozessierung von β APP demonstriert.

Die Aufklärung der Mechanismen der A β 42-Entstehung ist nicht nur von wissenschaftlichem Interesse, sondern auch von großer therapeutischer Relevanz. Die Entwicklung von Inhibitoren der A β 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.