

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Uwe Konietzko und Roger M. Nitsch, Universität Zürich, Abteilung für Psychiatrische Forschung, August Forel-Str. 1, CH-8008 Zürich

Efficient Inhibition of the Alzheimer's Disease β -Secretase by Membrane Targeting

Lawrence Rajendran, Anja Schneider, Georg Schlechtingen, Sebastian Weidlich, Jonas Ries, Tobias Braxmeier, Petra Schwilli, Jörg B. Schulz, Cornelia Schroeder, Mikael Simons, Gary Jennings, Hans-Joachim Knölker und Kai Simons

Erschienen in *Science*, 2008 April; 320: 520-23

Zielgerichtete BACE1-Inhibition durch endosomales Targeting: Ein neuer Ansatz zur pharmakologischen Hemmung intrazellulärer Proteasen

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung des Menschen, aufgrund der demographischen Entwicklung steht ein weiterer Anstieg der Patientenzahlen bevor. Die klinische Symptomatik führt zur Abnahme intellektueller Fähigkeiten bis zum Verlust der Persönlichkeit. Neuropathologisch ist die Alzheimer-Krankheit neben Degeneration und Atrophie des Gehirns durch Ablagerungen von beta-Amyloid und Neurofibrillenbündeln charakterisiert. Beta-Amyloid besteht aus oligomeren und fibrillären Formen der A β -Peptide (A β) welche durch

sequenzielle endoproteolytische Spaltung via β - und γ -Sekretase aus membranständigen Amyloidvorläuferproteinen (APP) herausgeschnitten werden. β -Sekretase, eine membranständige Aspartylprotease, auch BACE1 (beta-amyloid cleaving enzyme 1) genannt, produziert hierbei den N-Terminus eines membranständigen APP Fragments, das nach γ -Sekretase-vermittelter intramembranärer Proteolyse A β freisetzt. Da A β Peptide schnell zu toxischen oligomeren und fibrillären Formen aggregieren können, wird derzeit an einer Vielzahl unterschiedlichster A β -reduzierender Therapieansätze gearbeitet. In der Suche nach A β -reduzierenden Medikamenten stellt BACE1 eine wichtige validierte Zielstruktur dar, aber die bisherige Suche nach chemischen Hemm-

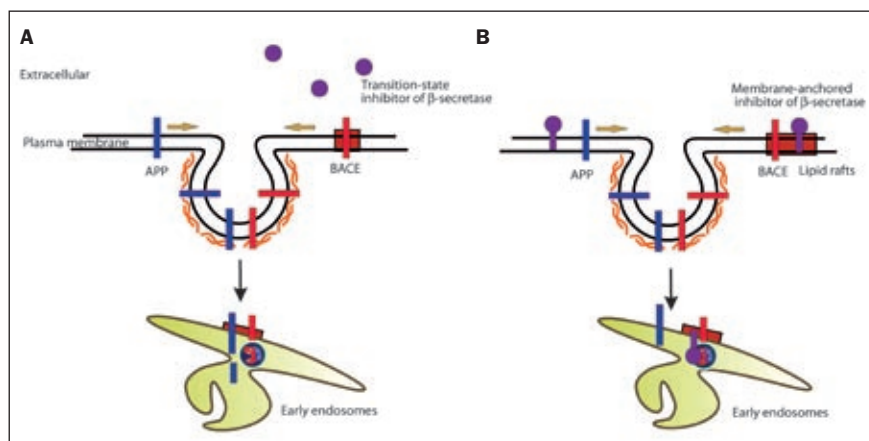


Abb. 1: Die Zellkerne in menschlichen Zellen (rot): In unbehandelten Zellen ist das APP-Fragment (grün) in Massen nachzuweisen (A), in behandelten Zellen wird die β -Sekretase effizient gehemmt (B) - APP-Fragmente sind nicht mehr nachzuweisen. © Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik

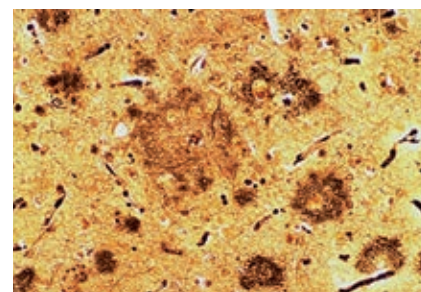


Abb. 2: Verklumpte Proteinfragmente, so genannte Amyloid-Ablagerungen (Plaques) gelten als die auffälligste Veränderung in den Gehirnen von Alzheimer-Patienten. Laut gängiger Lehrmeinung sammeln sie sich im Lauf der Zeit an und beginnen nach und nach, die Gehirnzellen zu schädigen, bis diese schließlich absterben. Diese Ablagerungen entstehen, wenn ein das Membranprotein (APP, Beta-Amyloid-Precursor-Protein) von dem Enzym Beta-Sekretase zerschnitten wird. An genau dieser Beta-Sekretase haben nun die Forscher um Kai Simons am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik angesetzt.

stoffen war trotz erheblicher investierter Mittel, von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen, erstaunlich erfolglos. Neben der ungewöhnlich grossen molekularen Dimensionen der aktiven Domäne könnte dies durch die intrazelluläre endosomale Lokalisation von BACE1 begründet sein, die für extrazelluläre Hemmstoffe schwer erreichbar sein dürfte.

Dieses Problem hat Lawrence Rajendran von der Arbeitsgruppe um Kai Simons am Max Planck Institut für Molekulare Biologie und Genetik in Dresden einer intelligenten zellbiologisch basierten Lösung zugeführt, die auf der Beobachtung beruht, dass APP und BACE1 in sogenannten Lipid rafts angereichert sind, cholesterinreichen Substrukturen der Zellmembranen mit geschätzten Durchmessern von 50 nm, die als Plattform für die Endozytose ins endosomale System dienen. Die Spaltung von APP durch BACE 1 findet anschliessend im angesäuerten Milieu der endosomalen Vesikel statt. In ihren Experimenten nutzten die Wissenschaftler diese Zellbiologie, um die Aktivität von BACE1-Hemmstoffen durch Membranverankerung dramatisch zu steigern: über einen Sterol-Anker reichernten sie den Hemmstoff in Lipid rafts der Plasma-Membran an und führten ihn durch anschliessende Endozytose dem endosomalen Kompartiment zu. Die Anreicherung in rafts erhöht massiv die Konzentration des Hemmstoffs in endosomalen Vesikeln und bringt ihn so zielgerichtet an den Ort

der höchsten BACE1-Konzentration, wo sich die gewünschte Wirkung am Besten entfalten kann (Abbildung 1). Als Resultat fanden die Wissenschaftler stark potenzierte Reduktionen der BACE1-Aktivität die mit einer dramatisch verringerten Produktion von A β Peptiden einhergingen. Gleichzeitig kam es zu einer erhöhten alternativen Spaltung von APP durch α -Sekretase, was durch die erhöhte Produktion von sAPP α angezeigt wurde. Die Fusion des Sterol-Ankers an das gegenseitige Ende des Hemmstoffes hatte keine Wirkung was auf einen orientierungsspezifischen Mechanismus der Aktivität schliessen lässt. Dass der Mechanismus der Membranverankerung von BACE1-Hemmstoffen auch unter *in vivo* Bedingungen funktionieren kann, zeigen die Wissenschaftler in der Fliege und in der Maus: In einem *Drosophila* Modell, bei dem die Expression von APP, BACE und γ -Sekretase Komponenten zu Neurodegeneration und letalem Phänotyp führt, reduzierte die Zugabe des Hemmstoffs zum Futter die Letalität und in der transgenen Maus erniedrigte der sterolgebundene Hemmstoff die A β -Konzentrationen im Gehirn – wenn auch noch nach intrazerebraler Injektion.

Die Ergebnisse von Rajendran et al. (2008) zeigen einen neuen zellbiologisch fundierten Mechanismus zur zielgerichteten Hemmung endosomal lokalisierter Enzyme durch Membranverankerung und endosomales Targeting des Hemmstoffes auf. Was die stark potenzierte Wirkung auf die Hemmung der APP Prozessierung durch BACE1 exemplarisch zeigt, könnte

möglicherweise auf andere Membranproteine übertragbar sein, deren Aktivitäten durch endosomales Targeting effektiver gehemmt werden könnten. Da eine Vielzahl endosomaler Membranproteine an Signalübertragungskaskaden beteiligt sind, die beispielsweise eine Rolle bei der Entstehung von Krebs spielen oder als Rezeptoren für die Virusaufnahme dienen können, sind einige zukünftige Anwendungen dieses neuen Wirkmechanismus in Therapie und Prävention vorstellbar.

Kurzbiographien

Kai Simons ist Mediziner und Biochemiker. Nach seiner Promotion an der Universität Helsinki im Jahr 1964 war er von 1965 bis 1967 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Rockefeller University in New York. Als Gruppenleiter am European Molecular Biology Laboratory kam er 1975 nach Heidelberg. Seit 2001 ist Simons Gruppenleiter am Dresdner Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik (MPI-CBG), das er bis zu seiner Emeritierung 2006 auch als Direktor mitleitete. Simons arbeitet an der Zellmembranstruktur und -funktion sowie am intrazellulären Transport von Proteinen und Lipiden. Ein weiterer Schwerpunkt sind Studien zu Lipid Rafts, kleinen Fett-Flößen, die auf der zweidimensionalen Flüssigkeit der Lipidmembran schwimmen. Neben seiner wissenschaftlichen Arbeit engagiert sich Kai Simons für die Nachwuchs- und Frauenförderung in seinem Fachgebiet. Sein Ziel ist die Stärkung der kooperativen



Lawrence Rajendran, Kai Simons

Zusammenarbeit in der Forschung. Zu diesem Zweck hob er die European Life Scientist Organization (ELSO) mit aus der Taufe, deren Präsident er auch ist.

Lawrence Rajendran ist Postdoc im Labor von Kai Simons am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden. Nach Studien an der Universität Madras in Indien promovierte er 2003 in Konstanz im Bereich der Zellbiologie und Immunologie. Seine aktuellen Forschungsprojekte bearbeiten systembiologische und zellbiologische Fragestellungen zu Phänomenen der Alzheimerschen Krankheit.

Korrespondenzadresse

Lawrence Rajendran
Max Planck Institut für Molekulare
Zellbiologie und Genetik
Pfotenhauerstr.108
01307 Dresden
Tel: +49-351-210 28 44
Fax: +49-351-210 12 09
E-Mail: rajendra@mpi-cbg.de

„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2007

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft vergibt jährlich einen mit 500 Euro dotierten Sonderpreis für ein neurowissenschaftliches Projekt im Rahmen des Bundeswettbewerbs „Jugend forscht“.

Die Preisträger werden zudem zur Göttinger Tagung eingeladen und erhalten für ein Jahr ein freies Abonnement für *Neuroforum*.

Die Preisträgerin 2008 ist die 18-jährige Celia Viermann aus Neckargemünd. Sie erhält den Preis für ihr Projekt „Ri-



Die Preisträgerin 2008 Celia Viermann und Prof. Dr. Hans-Joachim Pflügler für die NWG

siken und Nebenwirkungen – Analyse der Wirkung von Epilepsie-Medikamenten auf die Apoptose von Nervenzellen“.

Epilepsie ist eine schwerwiegende chronische Erkrankung, bei der im neuronalen Netzwerk des Gehirns die Balance von Hemmung und Erregung gestört ist. Viele Epilepsie-Medikamente verstärken daher den Prozess der Hemmung in Nervenzellen. Als Nebenwirkung kommt es jedoch zum Tod einzelner Zellen, der sogenannten Apoptose. Celia Viermann gelang es, diesen Effekt anhand von Nervenzell-Kulturen detailliert zu untersuchen. In ihrer Arbeit konnte sie unter Laborbedingungen zeigen, dass der Zelltod tatsächlich eine schädliche Nebenwirkung der Epilepsie-Präparate ist. Allerdings sind davon offenbar nur Zellen mit bestimmten Eigenschaften betroffen.