

WALTER E. MÜLLER, PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT FÜR NATURWISSENSCHAFTLER

## Alzheimer Demenz Forschung – Strategien gegen das Vergessen

Im Laufe der Alzheimer Demenz (AD) tritt eine charakteristische Neurodegeneration in bestimmten Arealen des Gehirns auf. Neuropathologisch lassen sich im Gehirn von AD-Patienten darüber hinaus charakteristische Ablagerungen, Plaques und neurofibrilläre Bündel, detektieren. Bei den senilen Plaques handelt es sich um Aggregate des  $\beta$ -Amyloid-Peptides ( $A\beta$ ) die entweder extrazellulär als senile Plaques oder in der Gefäßwand als vaskuläre Plaques auftreten. Neben  $A\beta$  enthalten Plaques noch eine Reihe weitere Substanzen wie Proteine oder Lipidbestandteile. Die intrazellulär auftretenden intrazellulären neurofibrillären Bündel bestehen aus pathologisch stark phosphoryliertem Tau-Protein, das ein Teil des Zytoskeletts darstellt. Plaques und neurofibrilläre Tangles treten bei allen Formen der AD auf, unabhängig davon, ob sie erst in sehr hohem Alter oder bereits in jüngeren Jahren auftritt, ob sie sich bei hoher genetischer Belastung oder bei den spontanen Fällen ausbildet. Nach der in den neunziger Jahren aufgestellten Amyloid-Hypothese  $A\beta$  im Gehirn ursächlich für die Pathogenese der Krankheit. Neue Befunde belegen diese Hypothese und zeigen, dass auch die Bildung der neurofibrillären Tangles sekundär durch  $A\beta$  induziert werden kann. Heute weiß man, dass nicht nur  $A\beta$ -Aggregate, sondern auch  $\beta$ -Amyloid-Oligomere krankheitsrelevant sind. Zudem scheint neben den extrazellulären  $A\beta$ -Ablagerungen auch intraneural gebildetes  $A\beta$  von Bedeutung zu sein. Schwerpunkte der Untersuchung unserer Arbeitsgruppe ist die Aufklärung der Rolle der Mitochondrien für die Neurotoxizität von  $A\beta$  und der regulierende Effekt von Cholesterin.

Abb. 1: Die mitochondriale Dysfunktion repräsentiert einen frühen, gemeinsamen Signalweg der Hirnalterung, der Tau Pathologie und anderen noch nicht bekannten Risikofaktoren sporadischer und genetischer Formen der Alzheimer Krankheit. Letztere sind durch Mutationen in Genen charakterisiert, die unter anderen für das Präsenilin 1 (PS1) oder das Beta-Amyloid-Vorläuferprotein (APP) codieren. Möglicherweise stören das Altern und PS1-Mutationen direkt die mitochondriale Funktion, unabhängig von der Beta-Amyloid-Kaskade. Adenosintri-phosphat (ATP), ROS (Reaktive Sauerstoffspezies). (aus Forschung Frankfurt 2/2007)

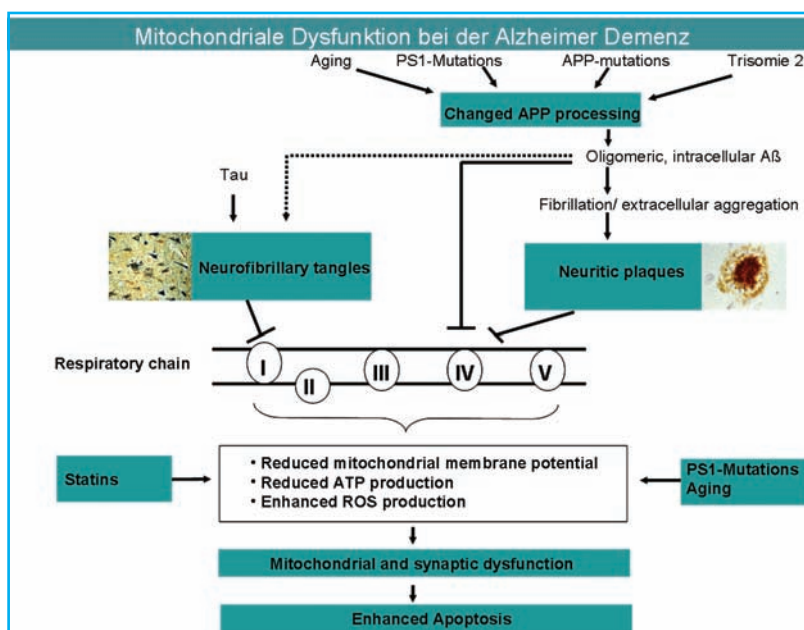


Fig. 1: Mitochondrial dysfunction represents an early pathway of brain aging, tau pathology and other risk factors for sporadic and genetic forms of Alzheimer's disease. Dementia is characterized by mutations in genes, which encode for presenilin-1 (PS-1) or the amyloid precursor protein (APP). Possibly, aging and PS-1 disturb mitochondrial function, independently from the beta-amyloid cascade. Adenosintri-phosphat (ATP), ROS (reactive oxygen species). (from Forschung Frankfurt 2/2007)

WALTER E. MÜLLER, INSTITUTE OF PHARMACOLOGY

## Alzheimer Research – strategies against the forgetfulness

Alzheimer's Disease (AD) is characterised by the degeneration of specific brain areas. Plaques and neurofibrillary tangles are additional neuropathological hallmarks of the disease. Plaques mainly contain aggregated beta-amyloid peptides ( $A\beta$ ). Senile plaques occur extracellularly, vascular plaques reside within the brain blood vessels. Beside  $A\beta$ , plaques contain other compounds like proteins and lipids. Neurofibrillary tangles occur intracellularly and consist of hyperphosphorylated tau-proteins that are part of the cytoskeleton of the cell. In the past these parameters were only used for the diagnoses of the disease. Today, it is agreed that plaques and tangles are directly involved in the pathological processes leading to dementia. Both, plaques and tangles can be found in all forms of AD independent of the age of onset or the genetic background. The genetically defined forms of dementia are characterised by a massive deposition of  $A\beta$  within the brain of the patients that lead to an earlier onset of dementia. The majority of dementia cases are sporadic and occur above the age of 60.

According to the amyloid hypothesis that has been postulated approximately fifteen years ago the overexpression of  $A\beta$  in the brain represents one major cause of AD. New findings confirm this hypothesis and show a link between plaque and tangle formation. Evidences indicate that not only  $A\beta$  aggregates but also  $A\beta$  oligomers play a role in the pathogenesis of AD. Moreover, intracellular produced  $A\beta$  seem to disturb cellular functions. Our research strategies are directed against the role of mitochondria for the neurotoxic effects of  $A\beta$  and against the modulatory role of cholesterol.



Abb. 2:

Der Mevalonat-Stoffwechselweg liefert nicht nur Cholesterin sondern auch die wichtigen Intermediärprodukte Farnesylpyrophosphat (FPP) und Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP). Diese Isoprenoide werden von entsprechende Synthesen (FPPS & GGPPS) produziert. Statine inhibieren ein zentrales Stoffwecheselenzym (HMGR) und somit die Bildung von Cholesterin und Isoprenoiden. Interessanterweise konnten wir jüngst zeigen, dass die Gehalte an FPP und GGPP im Gehirngewebe von Alzheimer Patienten signifikant erhöht sind.

Unsere Befunde belegen, dass A $\beta$  die Funktion von Mitochondrien, den Zellkraftwerken, beeinträchtigen kann [1]. In der Mitochondrienmembran befinden sich die Komplexe der Atmungskette, die unter Sauerstoffverbrauch Adenosintriphosphat und damit Energie für die Zelle liefert. Störungen in diesem Prozess führen zu oxidativem Stress, dabei werden unter anderem freie Radikale gebildet. Diese repräsentieren eine Gruppe höchst reaktionsfreudiger Stoffe, die als Produkte des physiologischen Stoffwechsels entstehen und körpereigene Strukturen, wie DNA, Proteine oder Zellmembranen, angreifen. Jüngste Befunde an transgenen Mäusen, die Alzheimer relevante Gene tragen belegen, dass die Überexprimierung von A $\beta$  im Gehirn zu erhöhtem oxidativen Stress führt [2]. Die mitochondriale Dysfunktion löst die Apoptose, den programmierten Zelltod aus (Abb. 1) [3]. Bei der Apoptose werden die wichtigsten zellulären Strukturen nach einem festgelegten genetischen Programm zerstört. Es kommt zur Depolarisierung und damit Zerstörung der Mitochondrien, zum gezielten Zerschneiden der DNA zwischen den Nukleosomen, wobei ein apoptosespezifisches Bandenmuster entsteht, und letztlich zur Zerlegung der Zelle in apoptotische Körperchen. Die apoptotische Zelle gibt sich nach außen zu erkennen und wird von Fresszellen eliminiert (phagozytiert). Daher ruft die Apoptose im Gegensatz zur Nekrose keine Entzündungsreaktionen hervor. Neben den Effekten von A $\beta$  auf zelluläre Strukturen beschäftigt sich die aktuelle Forschung auch mit der ursächlichen Entstehung des neurotoxischen Peptides. Die Bildung von A $\beta$  verläuft über eine spezifische Prozessierung des A $\beta$ -Vorstufenproteins (APP). Wird dieses transmembranäre Protein über das Enzym  $\alpha$ -Sekretase gespalten, entsteht kein A $\beta$ . Spaltung von APP über  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretase führt dagegen zur Bildung von A $\beta$ . Viele der zur Erkrankung führenden genetischen Veränderungen steigern die Bildung von A $\beta$ . Heute weiß man, dass bei diesem Prozess Cholesterin eine wesentliche Rolle spielt. Cholesterin ist an der Stabilität von Zellmembranen beteiligt. Veränderungen der Cholesterinmenge und deren Verteilung in der Membran verändern deren Eigenschaften, zum Beispiel die Fähigkeit zur Übermittlung von Zell-Zell-Signalen. Sowohl an Zellen in Kultur als auch am Tier konnte gezeigt werden, dass eine Verminderung von zellulärem Cholesterin zu einer verringerten Bildung von Beta-Amyloid führt. Wir konnten kürzlich belegen, dass hierbei die Fluidität zellulärer Membranen eine zentrale Rolle spielt (BBA 2009, 1788: 964-72). Da Cholesterin ein maßgeblicher Modulator der Membranfluidität ist, erklärt dieser Mechanismus möglicherweise die epidemiologische Beobachtung, dass Menschen die über lange Zeit Statine, eine bestimmte Wirkstoffgruppe von Cholesterinsenkenenden Medikamenten, einnehmen, ein geringeres Risiko aufweisen an der AD zu erkranken. Allerdings entfalten Statine im Gehirn auch Cholesterin-unabhängige Effekte, die möglicherweise die Entstehung einer Demenz verzögern. So konnten wir erstmals zeigen,

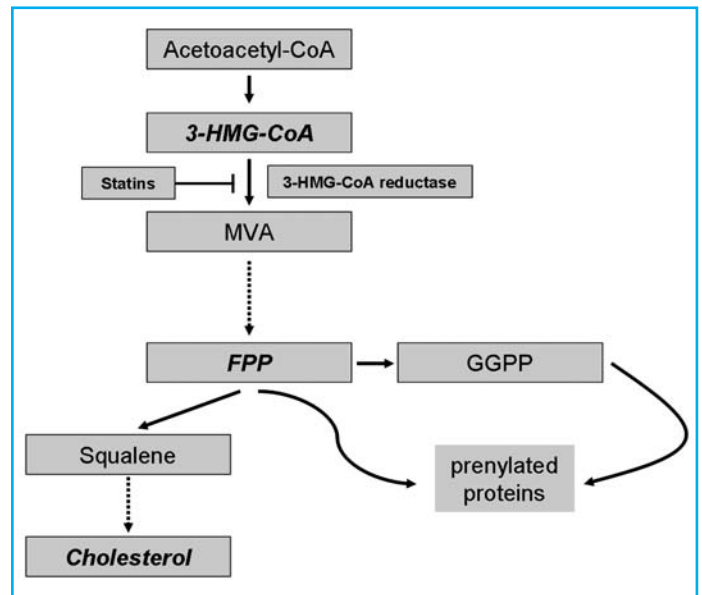


Fig. 2:

The mevalonate-pathway produces not only cholesterol, but also the important intermediate products farnesylpyrophosphate (FPP) and geranylgeranylpyrophosphate (GGPP). These isoprenoids are produced by synthases (FPPS & GGPPS). Statins inhibit the central enzyme in this pathway (HMGR) and consequently the production of cholesterol and isoprenoids. Interestingly, we demonstrated recently that levels of FPP and GGPP are significantly enhanced in brain tissue from Alzheimer's disease patients.

Recent findings show that A $\beta$  affect the function of mitochondria that are responsible for the energy balance in the cell [1]. The complexes of the respiration chain are located within the membrane of mitochondria and generate energy by consuming oxygen. Disturbances of this process lead to oxidative stress. Thereby, free radicals are produced. These represent a group of reactive compounds that interact with cellular proteins, cell membranes or DNA. Recent findings using transgenic mice expressing AD relevant human genes confirm that the overproduction of A $\beta$  in the brain lead to accelerated oxidative stress [2]. Mitochondrial dysfunction results in apoptosis, the programmed death of the cells [3]. Beside the neurotoxic mechanisms of A $\beta$ , current research deals with the formation of this molecule. A $\beta$  is derived from the larger Alzheimer amyloid precursor protein (APP), a ubiquitously expressed transmembrane glycoprotein. Intracellular processing of APP molecules by endopeptidases designated " $\beta$ -" and " $\gamma$ -secretase" yields A $\beta$ . The " $\alpha$ -Secretase"-mediated cleavage of a proportion of cellular APP molecules precludes the formation of A $\beta$ . Most of the genetic forms of the disease lead to accelerate formation of A $\beta$ . It is now widely accepted that cholesterol represents a key molecule in the processing of APP. Cholesterol modulates and stabilises the integrity of cellular membranes and thereby the neurotoxicity of A $\beta$  (BBA 2009, 1788: 964-72). Evidences from in vitro and in vivo experiments demonstrate that reduction of the cellular cholesterol content decrease the formation of A $\beta$ . This mechanism possibly explains the observation that long term administration of statins, a class of cholesterol lowering drugs, decreases the prevalence of AD. However, statins also exert cholesterol-independent effects in the brain. Recently, we demonstrated that statins provide anti-apoptotic



dass Statine den programmierten Zelltod entgegenwirken und Gehirnzellen ex vivo schützen [4]. Statine hemmen auch die Bildung von Isoprenoiden, die unter anderem für unterschiedliche Signalkaskaden wichtig sind (Abb. 2). Genau diese Intermediärprodukte des Cholesterinstoffwechsels fanden wir im Gehirn von Alzheimer Patienten signifikant erhöht [5]. Chancen für eine Therapie der bisher unheilbaren Gehirnerkrankung bestehen nach unserer Einschätzung in Strategien, die spezifisch in den Mevalonatstoffwechsel im Gehirn eingreifen und die mitochondriale Dysfunktion positiv beeinflussen. Wie diese gezielt verändert werden kann wird zur Zeit im Rahmen des EU-Projektes "MitoTarget" untersucht.

activity and protected brain cells ex vivo [4]. Moreover, statins inhibit the synthesis of isoprenoids, which are important for diverse signalling processes. Our recent data demonstrate that these intermediates of the mevalonate pathway are significantly enhanced in brain tissue from Alzheimer's disease patients [5]. Hence, new therapeutic strategies have to involve the identification of compounds that specifically interfered with the mevalonate pathway and provide beneficial effects against mitochondrial dysfunction. Later aspect is now investigated under the frame of the EU-project "MitoTarget".

#### LITERATUR / REFERENCES

- [1] U. Keil, A. Bonert, C. A. Marques, I. Scherping, J. Weyermann, J. B. Strosznajder, F. Müller-Spahn, C. Haass, C. Czech, L. Pradier, W. E. Müller, A. Eckert, Amyloid beta-induced changes in nitric oxide production and mitochondrial activity lead to apoptosis. *J Biol Chem* 2004, 279, 50310-20.
- [2] K. Leuner, S. Hauptmann, R. Abdel-Kader, I. Scherping, U. Keil, J.B. Strosznajder, A. Eckert, W.E. Müller. Mitochondrial dysfunction: the first domino in brain aging and Alzheimer's disease? *Antioxid Redox Signal.* 9, 2007, 9; 1659-75.
- [3] S. Hauptmann, I. Scherping, S. Dröse, U. Brandt, K.L. Schulz, M. Jendrach, K. Leuner, A. Eckert, W.E. Müller. Mitochondrial dysfunction: An early event in Alzheimer pathology accumulates with age in AD transgenic mice. *Neurobiol Aging.* 2009, in press
- [4] C. Franke, M. Nöldner, R. Abdel-Kader, L.N. Johnson-Anuna, W. G. Wood, W. E. Müller, G.P. Eckert. Bcl-2 Upregulation and Neuroprotection in Guinea Pig Brain Following Chronic Simvastatin Treatment. *Neurobiol. Dis.*, 2007, 25: 438-445.
- [5] G.P. Eckert, G.P. Hooff, D.M. Stranjord, U. Igbavboa, D.A. Volmer, W.E. Müller, W.G. Wood. Regulation of the brain isoprenoids farnesyl- and geranylgeranylpyrophosphat is altered in male Alzheimer Patients. *Neurobiol. Disease*, 2009, 35; 251-57.

#### KONTAKT / CONTACT:

Prof. Dr. Walter E. Müller

Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie  
Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler  
Max-von-Laue-Str. 9  
D-60438 Frankfurt am Main

Tel.: ++49 (0)69 798-29376  
Fax: ++49 (0)69 798-29374  
E-Mail: [PharmacolNat@em.uni-frankfurt.de](mailto:PharmacolNat@em.uni-frankfurt.de)  
<http://www.pharmazie.uni-frankfurt.de/Pharmakologie/index.html>

## Ihr Full-Service-Partner im Bereich Print

Die VMK Druckerei GmbH ist bereits ein etablierter Partner im Segment Hochschulmarketing und bietet den Hochschulen sowie Unternehmen aus Wirtschaft und Handel gleichermaßen Know-how im Bereich Offset-, Digital- sowie Vierfarbendruck an. Unser Produktportfolio beinhaltet Printpublikationen wie z.B. Vorlesungsverzeichnisse, Forschungsberichte, Hochschulzeitungen sowie -magazine für Universitäten, Hochschulen und Fachhochschulen. Des Weiteren drucken wir Unternehmensbroschüren, Flyer, Kataloge, Sach- und Fotoreportagenbücher, Technische Illustrationen und Montageanleitungen (z.B. IKEA), Kalender, Weinetiketten, Eintrittskarten, Business Cards, Karten für jegliche Anlässe, Gutscheinblöcke und vieles mehr.

Überzeugen Sie sich selbst von unserem Know-how!  
Unsere Verkaufsabteilung informiert Sie gerne über unsere Druckmöglichkeiten.

Weitere Informationen erhalten Sie auf unserer Website  
[www.vmk-druckerei.de](http://www.vmk-druckerei.de).

