

Zusammenfassung

Dipl.-Biol. Raik Röncke

Thema der Dissertation: Mechanismen der A β -induzierten neuronalen Dysfunktion

Die Alzheimer Demenz (AD) ist bisher unheilbar und gehört zu den schwerwiegendsten neuronalen Degenerationskrankheiten. Sie stellt mit der steigenden Zahl von Neuerkrankungen und dem hohen Pflegebedarf der Patienten eine der größten sozioökonomischen Herausforderung unserer Zeit dar. Kennzeichnend für die AD sind β amyloid Ablagerungen (A β Plaques) im Gehirn der Betroffenen. Aufgrund von vererbaren Alzheimerfällen wird ein gestörter A β -Metabolismus als primäre Ursache der Krankheit angesehen. Doch obwohl die Biochemie dieses Peptids gut untersucht und verstanden ist, bleibt ungeklärt, über welchen Mechanismus A β die Gedächtnisstörungen im Gehirn auslöst. Anhand von Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass A β die Langzeitpotenzierung (LTP), ein zelluläres Korrelat des Lernens, stören kann. Auf der molekularen Ebene scheint eine Überaktivierung des NMDA-Rezeptors bei der Vermittlung der A β -induzierten neuronalen Dysfunktion von entscheidender Bedeutung zu sein. Dieser Rezeptor kommt im Säugerhirn in vier verschiedenen Subtypen vor. Bei pathologischer Schädigung, wie zum Beispiel dem Schlaganfall, wurde vor allem dem NR2B-haltigen NMDA-Rezeptorsubtyp eine zellschädigende Wirkung nachgewiesen. Inwieweit dieser Rezeptor in die A β -vermittelte LTP Störung involviert ist, wurde bisher noch nicht untersucht.

In dieser Arbeit wurde zunächst die Verminderung der LTP durch A β an akut isolierten hippokampalen Schnitten der Maus etabliert und charakterisiert. Die LTP wurde nur durch Applikation von sogenannten oligomeren A β , einer Zusammenlagerung von wenigen A β Monomeren, gestört, während monomeres und fibrilläres A β keinen Effekt auf die neuronale Plastizität hatte. Somit wurde die besondere Potenz der A β Oligomere, neuronale Dysfunktion auszulösen, belegt. Diese Schädigung der neuronalen Funktion war jedoch nicht mit einer Verminderung der zellulären Redoxaktivität korreliert, was mit Hilfe des MTT Assays gemessen wurde. Weitere Experimente an neuronalen Primärkulturen zeigten einen Rückzug von synaptischen Kontakten durch A β Oligomere. Dies hatte eine Verminderung der spontanen Netzwerkaktivität innerhalb der Zellkultur zur Folge. Alle A β Oligomereffekte konnten mit dem Antagonisten des NR2B-haltigen NMDA-Rezeptors Ifenprodil bzw. Ro 25,6981 aufgehoben werden, womit eine kritische Beteiligung der induzierten Signale dieses Rezeptors bei den A β Effekten belegt wurde. Die besondere Rolle des NR2B-haltigen NMDA-Rezeptors bei der Vermittlung des A β Schadens, fand weitere Unterstützung durch

die Beobachtung, dass Jacob, ein Signalprotein das über die Aktivierung extrasynaptischer NR2B-haltiger NMDA-Rezeptoren Zellschädigung vermittelt, durch A β in primären Neuronen, sowie akut isolierten hippocampalen Schnitten aktiviert wurde und in den Zellkern translozierte. Auch die Aktivierung von Jacob konnte durch Koapplikation von Ifenprodil blockiert werden.

In dieser Arbeit konnte demonstriert werden, dass eine initiale A β Wirkung mit der Aktivierung des NR2B-haltigen NMDAR einhergeht. Die damit verbundene Aktivierung von Jacob, sowie die generelle Aktivitätsminderung der beeinflussten Neurone kann als ein gemeinsamer Schädigungsmechanismus, der eine homeostatische Herabregulation des neuronalen Netzwerks bewirkt, verstanden werden.

Abstract

Dipl.-Biol. Raik Rönicke

Thema der Dissertation: Mechanismen der A β -induzierten neuronalen Dysfunktion

Alzheimer's disease is one of the most challenging health threats of the future society. A pronounced burden of extracellular beta amyloid (A β) Plaques is one pathological hallmark of that disease. Basing on findings in patients with inherited familial Alzheimer's disease, a disturbed metabolism of A β is accepted to play a primary role in the disease. Although the metabolism of that protein is well understood, it is still elusive how A β cause memory deficits. By means of animal models, A β was shown to impair long-term potentiation (LTP), a cellular model of learning and memory. On the molecular level, over-activation of the NMDA-receptor appears to be crucially involved in the A β mediated neuronal dysfunction. In the mammalian brain there are four NMDA-receptor subtypes. In pathological scenarios such as ischemia, the NR2B-containing NMDA-receptor subtype appears to be a key mediator of neuronal impairment. The role of that receptor subtype in Alzheimer's disease has not been investigated.

Utilizing acute isolated hippocampal slices from mice, we established and characterized the A β -mediated impairment of long-term potentiation. While fibrillar and monomeric A β did not affect LTP, the application of so called A β oligomers, which are peptide aggregates containing only few A β monomers, significantly disturbed LTP. Hence, we could demonstrate the particular potency of oligomeric A β to cause neuronal dysfunction. The impairment of neuronal function did not correlate with a reduced cellular redox activity, measured with the MTT reduction assay. Further experiments using primary neuronal cell culture revealed a

retraction of synaptic contacts caused by oligomeric A β . As a consequence of that, the spontaneous activity of the neuronal network within the cell culture decreased. All these effects could be blocked with the NR2B-containing NMDA-receptor antagonist ifenprodil or Ro 25,6981 suggesting that activation of downstream effectors of these receptors is involved in detrimental actions of Abeta oligomers. In line we found that Jacob, a messenger that can couple extrasynaptic NMDA-receptor activity to neuronal impairment, accumulates in the nucleus after Abeta oligomer administration and that the nuclear accumulation of Jacob can be blocked by a simultaneous application of ifenprodil.

Within that work we showed that A β induce neuronal dysfunction mainly by activation of NR2B-containing NMDA-receptors. The accompanied activation of Jacob and the global down-regulation of neuronal activity may reflect a common pathological mechanism which down-regulates the neuronal network in an homeostatic way.