Proteomstudie identifiziert fünf Subtypen der Alzheimer-Krankheit

**Alzheimer scheint eine heterogene Erkrankung zu sein, denn der Abbau von Hirnzellen und die Anreicherung von fehlgefalteten Tau-Proteinen beginnen bei verschiedenen Patienten in unterschiedlichen Hirnregionen. Jetzt hat ein Forscherteam des Alzheimer-Zentrums Amsterdam fünf verschiedene Alzheimer-Subtypen durch Analyse der in der Rückenmarksflüssigkeit vorhandenen Proteine identifiziert. So hatten die Alzheimer-Varianten signifikant veränderte Proteinprofile, die mit unterschiedlichen molekularen Prozessen assoziiert waren. Die Ergebnisse könnten helfen, neue Therapien zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu entwickeln.**

Mit über 55 Millionen Betroffenen weltweit ist Alzheimer die häufigste Demenzerkrankung, und jedes Jahr kommen 10 Millionen Neuerkrankungen hinzu [1]. Histopathologisch ist Alzheimer durch extrazelluläre Amyloid-Ablagerungen (Amyloid-Plaques) und intrazelluläre Neurofibrillen (Aggregate von hyperphosphoryliertem Tau-Protein) im Gehirn charakterisiert. Die Bildung von Amyloid-Ablagerungen und Neurofibrillen führt zum Verlust von Synapsen und Neuronen, wodurch es zu einem allmählichen Verlust an Gewebe (Atrophie) der betroffenen Bereiche im Gehirn kommt (Abb.). Der zugrundeliegende pathophysiologische Prozess zur Entstehung von Alzheimer ist jedoch weitgehend unbekannt. Zudem gibt es Hinweise, dass die Pathogenese der Alzheimer-Krankheit auf unterschiedliche Ursachen zurückgeht. Dieser Umstand mag auch ein Grund dafür sein, dass Therapien immer nur bei einem Teil der Alzheimer-Patienten wirken.

Jetzt haben niederländische Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Alzheimer-Zentrum Amsterdam fünf Alzheimer-Subtypen identifiziert [2]. Mittels Massenspektrometrie-basierter Proteomik wurde das Proteinprofil der Rückenmarksflüssigkeit (Liquor) von 419 Alzheimer-Patienten und 187 gesunden Kontrollpersonen bestimmt und verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Konzentration von 1058 Proteinen im Liquor von Alzheimer-Patienten verändert war. Auf der Basis der gefundenen Unterschiede in den 1058 Proteinen konnten fünf Alzheimer-Varianten (Subtypen) identifiziert werden. So unterschieden sich die fünf Subtypen bezüglich der Art und der Menge der veränderten Proteine: Verglichen mit Kontrollen waren bei Patienten der Subtypen 1, 2 und 3 die Tau-Proteinwerte in Liquor erhöht, während diese bei Alzheimer-Erkrankten der Subtypen 4 und 5 meist normal waren. Auch unterschieden sich die Alzheimervarianten darin, wie sie von einer milden kognitiven Beeinträchtigung zur Demenz fortschreiten. Das höchste Demenzrisiko hatten Subtyp-2- und 5-Patienten, während Subtyp-4-Patienten das niedrigste Demenzrisiko hatten. Darüber hinaus hatten demente Subtyp-3-Patienten die kürzeste Überlebenszeit (durchschnittlich 5,6 Jahre), während demente Subtyp-1-Patienten am längsten überlebten (durchschnittlich 8,9 Jahre). Diese Befunde deuten darauf hin, dass die Unterschiede in der Verschlechterung des Krankheitszustands zwischen den Patienten wohl teilweise auf unterschiedliche molekulare Prozesse zurückzuführen sind. Im Folgenden sind die wichtigsten molekularen Merkmale und Atrophienmuster der fünf Alzheimer-Subtypen beschrieben:

* Subtyp 1 (Hyperplastizität): Von allen Subtypen zeigte diese Alzheimerform den höchsten Anteil von Proteinen, die spezifisch für Neuronen, Astrozyten, Oligodendrozyten und Oligodendrozyten-Vorläuferzellen sind. Insbesondere kamen solche Proteine in der Rückenmarksflüssigkeit der Patienten vermehrt vor, was auf eine neuronale Hyperplastizität (gesteigerter Umbau und Aktivität der Gehirnneuronen) hindeutet. Darüber hinaus hatten die Patienten erhöhte Konzentrationen an der β-Secretase 1 (BACE1, *beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1*), am Amyloid-β1-40-Peptid und am Tau-Protein, was auf dystrophische Neuriten hinweist. In Magnetresonanztomografie-(MRT)-Analysen wurde gefunden, dass der Subtyp 1 mit einer geringen, auf Schläfen- und Scheitellappen begrenzten Atrophie des Gehirns assoziiert ist.
* Subtyp 2 (Aktivierung des angeborenen Immunsystems): Bei diesem Subtyp waren vor allem Proteine spezifisch für die Mikroglia (Immuneffektorzellen des zentralen Nervensystems) im Liquor erhöht. Dabei handelte es sich insbesondere um Proteine, die mit der Aktivierung des angeborenen Immunsystems und der Regulation der Zytokinproduktion assoziiert sind. Auch befanden sich in der Rückenmarksflüssigkeit erhöhte Konzentrationen von Proteinen des Komplementsystems. Darüber hinaus wurden bei Subtyp 2-Patienten erhöhte PYCARD-Proteinwerte gefunden. PYCARD ist ein Schlüsselfaktor bei Entzündungen und Apoptose und verstärkt die Amyloidaggregation, wodurch die Alzheimerpathologie verschlimmert wird. So hatten Patienten dieses Subtyps auch höhere Tau-Proteinwerte als Subtyp-1-Patienten. In MRT-Untersuchungen zeigten Subtyp-2-Patienten schwere und ausgedehnte kortikale Atrophien.
* Subtyp 3 (RNA-Deregulierung): Bei Patienten mit diesem Subtyp waren besonders solche Proteine in der Rückenmarksflüssigkeit erhöht, die in Verbindung mit der Organisation des Zytoskeletts, mit dem axonalen Transport und mit der Proteasom- und Proteinfaltung stehen. Vornehmlich waren heterogene nukleare Ribonukleoproteine (hnRNPs) und RNA-bindende Proteine bei dieser Alzheimerform erhöht. hnRNPs sind an der Reifung von Prä-mRNAs, an der Stabilisierung von mRNAs und an der lokalen Translation zahlreicher RNA-Moleküle, einschließlich solcher, die wichtig für die Organisation des Zytoskeletts sind, beteiligt. All dies deutet auf eine Deregulierung von RNA-Molekülen hin. In MRT-Untersuchungen zeigte der Subtyp 3 ähnliche Atrophien des Gehirns wie der Subtyp 1.
* Subtyp 4 (Plexus choroideus-Funktionsstörung): Dieser Subtyp war dadurch charakterisiert, dass eine Häufung von Proteinen im Liquor von Patienten gefunden wurde, die vom Plexus choroideus, einem baumartig verzweigten, Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit produzierenden Adergeflecht der Hirnventrikel, stammten. Ein großer Anteil der Proteine war spezifisch für die Mikroglia und andere Immunzellen. In MRT-Aufnahmen hatte der Plexus choroideus von Subtyp 4-Patienten das größte Volumen. Ein erhöhtes Plexus-choroideus-Volumen steht in Verbindung mit Entzündungsreaktionen und strukturellen Veränderungen. Darüber hinaus waren Proteine, die in Verbindung mit dem axonalen Wachstum und der synaptischen Plastizität stehen, im Liquor verringert. Dies weist auf eine neuronale Hypoplastizität (reduzierte Fähigkeit des Gehirns, sich kontinuierlich zu verändern und an verschiedene Reize anzupassen) beim Subtyp 4 hin. Auch wenn bei Patienten dieses Subtyps oftmals normale Tau-Proteinwerte gefunden wurden, hatten die Patienten stärker atrophierte Gehirne als Patienten der Subtypen 1, 3 und 5, mit Beteiligung des anterioren cingulären Kortex, einem Bereich der Großhirnrinde, der für unsere kognitiven Fähigkeiten eine große Rolle spielt.
* Subtyp 5 (Blut-Hirn-Schranke-Funktionsstörung): Der fünfte Subtyp ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von bluttypischen Proteinen wie Albumin, Fibrinogen, Plasminogen, Prothrombin und zahlreichen Immunglobulinen im Liquor. Im Einklang damit wurden im MTR vermehrt Mikroblutungen in den Gehirnen von Subtyp-5-Patienten festgestellt. Bluttypische Proteine können nur in die Rückenmarksflüssigkeit gelangen, wenn die Blut-Hirn-Schranke durchlässig ist und somit ihre Schutzfunktion (Trennung des zentralen Nervensystems vom Blutsystem) nicht mehr erfüllen kann. Darüber hinaus waren Proteine assoziiert mit neuroplastischen Veränderungen im Liquor reduziert, was auf eine neuronale Hypoplastizität wie beim Subtyp 4 hindeutet. Es ist bekannt, dass das Eindringen von bluttypischen Proteinen in den Liquor die neuronale Plastizität des Gehirns beeinträchtigen kann. MTR-Untersuchungen zeigten zudem, dass Subtyp-5-Patienten ähnliche atrophierte Gehirne hatten wie Subtyp-2-Patienten.

Dass die Alzheimer-Krankheit in fünf verschiedenen Varianten vorkommt, und dass jeder dieser Subtypen mit bestimmten genetischen Risikofaktoren (auf die in diesem Kurzbericht nicht näher eingegangen wurde) assoziiert ist, deutet auf spezifische molekulare Mechanismen zur Pathogenese der verschiedenen Formen hin. Diese Erkenntnis legt nahe, dass zur Behandlung der Alzheimer-Subtypen spezifische Therapien erforderlich sind. Mit einer Klassifizierung der Alzheimer-Patienten könnten somit im Rahmen einer stratifizierten Medizin (zur Begriffsdefinition vgl. NR 75/6, S. 292) maßgeschneiderte Heilverfahren entwickelt werden.

[1] World Health Organization ‒ Dementia, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia (2023). [2] B. M. Tijms et al., Nat. Aging **4**, 33 (2024)].

*PD Dr. Dietmar Steverding, Norwich, England*



**Abb.** Gesundes Gehirn (links) im Vergleich mit dem Gehirn eines Menschen mit Alzheimer-Demenz (rechts). [National Institutes of Health, Public domain, via Wikimedia Commons]