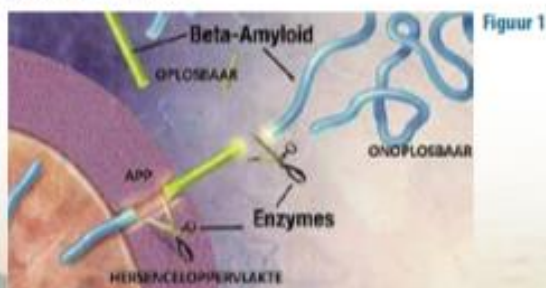


BIOCHEMISCH PROCES ACHTER PLAQUEVORMING BIJ DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER VERDER ONTRAFELD

Vlaamse wetenschappers van de KU Leuven en het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB) hebben het biochemisch-moleculair mechanisme achter de plaquevorming bij de erfelijke variant van de ziekte van Alzheimer verder ontleed. De Mexicaanse professor Lucía Chávez-Gutiérrez en professor Bart De Strooper konden samen met hun Leuven team aantonen hoe genetische mutaties juist de vorming van het amyloïde-beta ($A\beta$)^{*} eiwit uit het amyloïde precursor proteïne (APP) beïnvloeden. Het afknippen van dit langvormige APP in kortere stukken, zoals $A\beta$, aan de oppervlakte van een hersencel gebeurt door zogenaamde enzymen^{*}, zoals het γ -secretase. Reeds langer is geweten dat twee gekende Alzheimermutaties ervoor zorgen dat het enzym langere slierten $A\beta$ gaat afknippen in plaats van de 'goede', kortere $A\beta$ fragmenten. Deze langere fragmenten zijn onoplosbaar, klitten samen en slaan uiteindelijk neer als plaques rondom de hersencellen. Finaal leidt dit tot het afsterven van de hersencellen (Figuur 1). Het nieuwe, echter, is dat de onderzoekers ontrafelden dat de mutaties zorgen voor een structurele destabilisatie van de binding tussen het APP en het enzym, met een verstoring van het afknippen tot gevolg. Interessant genoeg vonden de onderzoekers ook dat bepaalde omgevingsfactoren, zoals een milde temperatuursverhoging, deze binding significant konden beïnvloeden. Het is daarom misschien niet verwonderlijk dat bij individuen met *familiale Middellandse zeekoorts*^{*} het risico op Alzheimer tot driemaal groter is. Kortom, de huidige resultaten openen een nieuwe piste voor de ontwikkeling van Alzheimermedicatie. Tot dusver was de focus voornamelijk gelegd op het stilleggen van de $A\beta$ productie, alhoewel we de 'goede' $A\beta$ stukken eveneens nodig hebben. Toekomstig farmacotherapeutisch onderzoek zou zich nu daarom eerder kunnen toespitsen op de vorming van moleculen met stabiliserende werking op de enzym-APP binding.

Door: dr. Yannick Vermeiren (PhD) - postdoctoraal onderzoeker aan het Instituut Born-Bunge (IBB), Universiteit Antwerpen en Alzheimer Research Center Groningen, Nederland



Figuurlegende

Illustratie van het knipproces. Het amyloïde precursor proteïne (APP) wordt aan de oppervlakte van de hersencel geknipt in kortere amyloïde-beta ($A\beta$) fragmenten. Dit gebeurt onder meer door het γ -secretase enzym. APP en preseniline mutaties bij de ziekte van Alzheimer zorgen voor een destabilisatie van de binding tussen het enzym en het APP, wat ervoor zorgt dat langere $A\beta$ slierten (blauwe kleur) worden geknipt. Deze zijn onoplosbaar en giftig voor de hersencel, in tegenstelling tot de kortere $A\beta$ fragmenten (gele kleur).

*Lexicon:

- *amyloïde-beta ($A\beta$) proteïne/plaques*: dit proteïne is een belangrijk fragment van het veel grotere amyloïde precursor proteïne (APP) wat een rol speelt bij de groei van hersencellen; daarnaast is het ook betrokken bij reparatie van schade aan deze cellen; bij de ziekte van Alzheimer ontstaan er eiwitclusters van het $A\beta$ tot de uiteindelijk veel grotere en onoplosbare amyloïde 'plaques'.
- *enzym*: is een eiwit, dat als katalysator fungeert bij een bepaalde chemische reactie in of buiten een cel; het enzym maakt de reactie mogelijk of versnelt de reactie, zonder daarbij zelf te worden verbruikt of van samenstelling te veranderen; de stof waar het enzym op inwerkt heet het substraat, waarmee het zich kortstondig verbindt tijdens de reactie.
- *familiale Middellandse zeekoorts*: erfelijke ziekte gekenmerkt door korte aanvallen van koorts en pijn die vaak miskend worden als voorbijgaande virale infecties; komt vooral voor bij volkeren rond de Middellandse zee (Joden, Turken, Arabieren, Armeniërs); ook mediterrane koorts genaamd.

Bronnen:

- <http://deredactie.be/cm/vrtnieuws/wetenschap/1.3033713#>
- Szaruga M, Munteanu B, Lismont S, Veugelen S, Horr  K, Mercken M, Saido TC, Ryan NS, De Vos T, Savvides SN, Gallardo R, Schymkowitz J, Rousseau F, Fox NC, Hopf C, De Strooper B, Chávez-Gutiérrez L, 2017. Alzheimer's-causing mutations shift $A\beta$ length by destabilizing γ -secretase- $A\beta_n$ interactions. Cell, Vol. 170 Issue 3, pp. 443-456.