

Ungewöhnliche Kombination: Mit Grüntee-Extrakt und Licht gegen Alzheimer

Dem Ulmer Nanowissenschaftler Andrei Sommer ist es im Labor gelungen, Beta-Amyloid-Ablagerungen in humanen Modellzellen mit Hilfe von rotem Laserlicht und Grüntee-Extrakt um bis zu 60 Prozent zu entfernen. Das in seiner Kombination ungewöhnliche Experiment könnte sehr bald in die Entwicklung einer neuen Therapie der bislang unheilbaren Alzheimer-Krankheit münden, hoffen die beteiligten Forscher.

Immer noch sind die genauen Ursache(n) von Alzheimer unbekannt. Als typische Kennzeichen der Krankheit gelten Eiweißablagerungen im Gehirn. Es handelt sich dabei im Wesentlichen um extrazelluläre Plaques aus Beta-Amyloid-Peptiden sowie um intrazelluläre Fibrillen des Tau-Proteins. Ob diese Ablagerungen - beide zusammen oder alleine - die Krankheit verursachen oder nur Begleiterscheinungen der Krankheit sind, ist noch ungeklärt. Grundlagenforscher diskutieren seit einiger Zeit (wieder) die nicht unumstrittene Prionen-Theorie (z. B. Kim/Holtzman, Prion-Like Behavior of Amyloid- β , Science, 12.11.2010, DOI: 10.1126/science.1198314). Aufsehen erregt haben jüngst zwei Tierversuchsstudien, die eine infektiöse Verbreitung des Tau-Proteins von Zelle zu Zelle belegen (Kolata, NYT).

Beta-Amyloid-Peptide werden von Neuronen als Fragmente des Membranproteins (Amyloid Precursor Protein) gebildet. Im gesunden Gehirn werden diese Bruchstücke zersetzt und vernichtet. Beim Alzheimer-Leiden häufen sie sich zu unauflöslchen extrazellulären Plaques an. Intrazellulär abgelagerte Beta-Amyloide wirken ebenfalls toxisch. Die stärkste toxische Wirkung zeigten die kleineren, löslichen Fragmente (Oligomere). Die neurotoxischen Mechanismen sind noch nicht vollständig verstanden. Manifestiert sich die Krankheit früh, wird sie meist von Mutationen in den Genen verursacht, die für die Produktion und den Stoffwechsel von Beta-Amyloid verantwortlich sind.

Wehe der Zelle, wenn Tau den Halt verliert

Tau-Fibrillen bestehen aus unlöslichen, gedrehten Protein-Fasern in Neuronen. Pathologische Aggregationen des Tau-Proteins bilden eine eigene Klasse von neurodegenerativen Krankheiten (Tauopathien). Im gesunden Gehirn stabilisiert das Protein Tau (Tubulin-Associated Unit) die Struktur der 25 Nanometer dicken tubulären Filamente des neuronalen Zytoskeletts. Diese Mikrotubuli spielen beim Transport von Nährstoffen und anderen wichtigen Substanzen innerhalb der Neuronen eine bedeutende Rolle. Bei Morbus Alzheimer verliert das Tau-Protein seine stabilisierende Funktion. Neben der Bildung der Tau-Fibrillen kommt es zu einer Desintegration der Mikrotubuli, die Neuronen sterben ab.



Nanowissenschaftler Dr. Andrei Sommer.
© privat

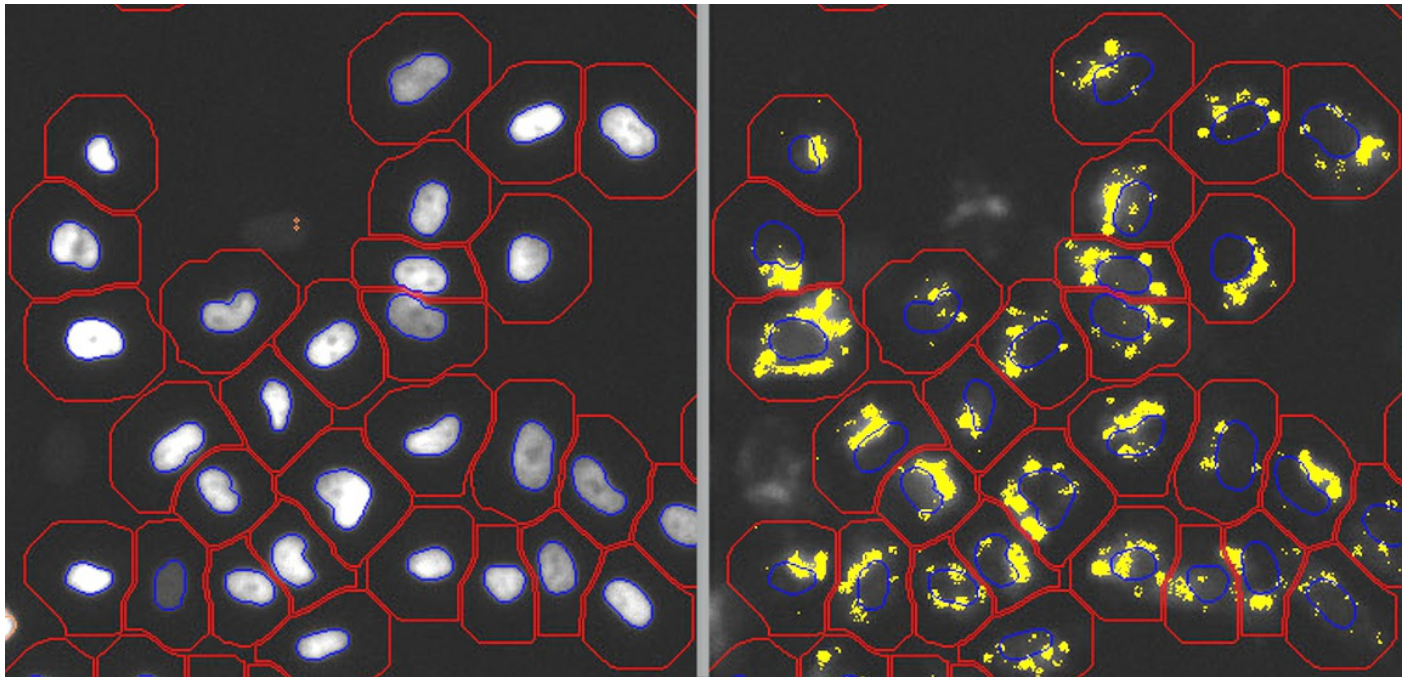
Für den jetzt im Fachblatt „Photomedicine and Laser Surgery“ veröffentlichten Versuch wurden menschliche Neuroblastomzellen, die das Peptid Beta-Amyloid (Aβ42) aufgenommen hatten, mit zwei Komponenten behandelt: Laserlicht der Wellenlänge 670 Nanometer und/oder dem aus Grüntee extrahierten Polyphenol EGCG. Die Versuche wurden in Berlin am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin durchgeführt.

Dort erforscht die Gruppe um Erich Wanker die molekularen Mechanismen neurodegenerativer Erkrankungen. Auf dem Gebiet der Erforschung der Wechselwirkung von EGCG und Beta-Amyloid ist diese Gruppe nach Sommers Worten weltweit führend. Die Berliner hatten 2010 im Laborversuch gezeigt, dass das im Grüntee enthaltene Extrakt EGCG die Ablagerungen in ungiftige Verbindungen umwandelt. (Bieschke, 2012; Ehrnhöfer, 2008)

Kombilösung war am effektivsten

„Die Behandlung mit EGCG verringerte die Ablagerungen in den Neuroblastomzellen um 50%, die Laserbestrahlung um 20%, und die Kombination um etwas mehr als 60%“, fasst der Ulmer Nanowissenschaftler die seither rege diskutierten Ergebnisse zusammen. Laserlicht im Wellenlängenbereich rot bis nahinfrarot sowie mit vergleichbarer Intensität wird seit über vierzig Jahren in der klinischen Wundheilung eingesetzt.

In den USA wird es zur transkraniellen Behandlung akuter Schlaganfälle und akuter und chronischer traumatischer Hirnschäden eingesetzt, erklärt Sommer. Ob die Erfolge bei der Behandlung der chronischen traumatischen Hirnschäden, wie sie etwa im Boxsport oder American Football vorkommen, möglicherweise im Zusammenhang mit progressiven Tauopathien stehen, lässt sich nicht ausschließen (Miller, 2009).



Humane Neuroblastomzellen, ein etabliertes Zellmodell. Links: Zellkerne (blaue) und Zellmembran (rote Konturlinien), rechts: Fluoreszenzmarkierte Aβ-Ablagerungen (gelb)
© Uni Ulm

Gelingt der Ansatz auch beim Tau-Protein?

Die Anwendung des ungewöhnlichen Kombinationsansatzes auf das Tau-Protein ist Gegenstand weiterer Forschungen. Partielle Hinweise gibt es bereits. „Wir stehen erst am Anfang“, schränkt der Ulmer ein. Tatsächlich sehen Sommer und Kollegen vielversprechende Forschungsmöglichkeiten in Zusammenhang von Laserlicht, Grüntee-Extrakt und weiteren Plaque-Zerstörern. Zurzeit „entwickeln wir Ansätze, um entsprechende In-vitro-Tests mit Beta-Amyloid-Oligomeren durchzuführen“, sagt Sommer, ohne weitere Einzelheiten zu verraten.

Für Laien mag es ein ungewöhnlicher Ausflug eines Nanowissenschaftlers in biomedizinische Gefilde sein. Für Andrei Sommer vom Institut für Mikro- und Nanomaterialien der Universität Ulm war es „nur die systematische Anwendung einfacher biologischer Modelle“. Diese gehen zurück auf aktuelle grundlagenorientierte (experimentelle und theoretische) Arbeiten zu nanoskopisch dünnen Wasserfilmen auf nanokristallinen Diamantsubstraten. Dass letztere und die dafür nötige Messtechnik am Institut vorhanden waren, hat nach Sommers Worten den Ausschlag gegeben. „Das war der Schlüssel für alles Weitere.“

Licht setzt bei Wasser ‚Pumpe‘ in Gang

Die Ulmer Nanowissenschaftler und Ingenieure hatten bei ihren Untersuchungen von nanoskopisch dünnen Wasserschichten auf nanokristallinem Diamant festgestellt, dass sich diese ausdehnen, wenn sie mit rotem Laserlicht bestrahlt wurden. Die Bestrahlungsparameter Wellenlänge und Intensität waren identisch mit den entsprechenden in der Wundheilung eingesetzten Parametern. Nanoskopische Wasserschichten, so formuliert es Sommer, verändern bei der Laserbestrahlung ihre molekulare Struktur in puncto Dichte und Viskosität – sie expandieren. Nach Ende der Laserbestrahlung ziehen sich die Wasserschichten wieder zusammen. Diese Erkenntnisse, so der translationale Ansatz, müssten auch für nanoskopische Wasserfilme in lebenden Zellen gelten. Beim Zusammenziehen müssten die Zellen Substanzen aus der unmittelbaren Umgebung aufnehmen können.

Die Hoffnung, dass eine Kombination aus 670-Nanometer-Laserlicht und Grüntee-Extrakt neurotoxische Beta-Amyloid-Ablagerungen in den Neuroblastomzellen entfernen würde, nährten die Ergebnisse von Untersuchungen am Karlsruher Institut für Technologie. Dort konnten die Forscher zeigen, dass eine kurze Bestrahlung mit 670-Nanometer-Laserlicht humane Krebszellen zur verstärkten Aufnahme des EGCG aus dem Kulturmedium zwang.

These: Licht setzt Autophagozytose in Gang

Die zytostatische Wirkung von EGCG ist hinreichend dokumentiert. Vermutlich, so die Hypothese der Ulmer Forscher, wird Beta-Amyloid in Neuroblastomzellen primär über einen Mechanismus lichtinduzierter Autophagozytose abgebaut. Dies wäre deshalb „außerordentlich interessant“, weil sich die Erfolge der

transkraniellen Lichttherapie bei chronischen traumatischen Hirnschäden möglicherweise auf den gleichen Mechanismus zurückführen lassen. Dies würde bedeuten, dass dort das Licht den entsprechenden Abbauprozess von Aggregaten des Tau-Proteins unterstützt - für Andrei Sommer „ein faszinierendes Szenario“. Sollten intrazelluläre Verklumpungen des Tau-Proteins per lichtunterstützter Autophagozytose in vitro abbaubar sein, wäre das ein wichtiger Hinweis für präventive Strategien bei einigen Tauopathien.

„Die Ergebnisse zeigen zahlreiche Anknüpfungspunkte für hoch interdisziplinäre wissenschaftliche Projekte auf“, bekräftigt Iris-Tatjana Kolassa, Leiterin der Abteilung Klinische und Biologische Psychologie der Universität Ulm. Gerade die neue Kombination von materialwissenschaftlicher, psychologischer und medizinischer Grundlagenforschung könne zukünftig zu völlig neuen Ansätzen in der Behandlung altersbedingter Erkrankungen wie beispielsweise der Alzheimer-Demenz führen.

Neben Andrei Sommer waren an dem Projekt auch der Ulmer Institutsleiter Hans-Jörg Fecht und Dan Zhu beteiligt. Sie haben eng mit Forschern der Universität Heidelberg sowie des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin in Berlin zusammengearbeitet. Das aktuelle Projekt wurde zum Teil von der Helmholtz-Allianz "Geistige Gesundheit im Alter" (HelMA), von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.

Literatur:

Abbott, Alison, Dementia: A problem for our age, *Nature* 475, S2-S4 (14.7.2011), doi: 10.1038/475S2a

Bieschke Jan, Herbst Martin, et al., Small-molecule conversion of toxic oligomers to nontoxic β -sheet-rich amyloid fibrils. *Nat Chem Biol.* 2012 8, 93-101.

Bieschke Jan, Russ Jenny, et al., EGCG remodels mature alpha-synuclein and amyloid-beta fibrils and reduces cellular toxicity, *PNA* 2010, 107, 7710-5.

Ehrnhoefer Dagmar, Bieschke Jan, et al., EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers, *Nat Struct Mol Biol.* 2008, 15, 558-66.

Gravitz, Lauren, Drugs: A tangled web of targets, *Nature* 475, S9-S11 (14.7.2011), doi:10.1038/475S9a.

Kolata, Gina, Path is Found for the Spread of Alzheimer's, *New York Times*, 1.2.2012

Miller Greg, Neuropathology. A late hit for pro football players. *Science.* 2009, 325, 670-2.

Schnabel, Jim, Amyloid: Little proteins, big clues, *Nature* 475, S. 12-14, 14.7.2011, DOI: 10.1038/475S12a.

Sommer, Andrei, Bieschke, Jan et al.: 670 nm Laser and EGCG Complementarily Reduce Amyloid-B Aggregates in Human Neuroblastoma Cels: Basis for Treatment of Alzheimer's Disease?, *Photomedicine and Laser Surgery* 30/1, 4.1.2012.