

11/06 - Forsers van de Universiteit van Cambridge hebben in het tijdschrift Nature Chemistry een studie gepubliceerd die erop wijst dat cholesterol zou kunnen fungeren als katalysator bij de vorming van bèta-amyloïdplaten in de hersenen en een belangrijke rol zou kunnen spelen bij de pathogenese van de ziekte van Alzheimer.

De vorsers hebben ontdekt dat cholesterol, een van de belangrijkste bestanddelen van de celwand van de neuronen, de aggregatie van bèta-amyloïdmoleculen in gang kan zetten. Aggregatie van bèta-amyloïdmoleculen leidt tot de vorming van amyloïdplaten, en de daaruit voortvloeiende kettingreactie leidt tot het afsterven van de hersencellen.

Met een kinetische techniek die de groep van Cambridge en medewerkers van de Universiteit van Lund, Zweden, de laatste tien jaar hebben ontwikkeld, hebben de vorsers de interacties tussen eiwitten en vetten onderzocht die de aberrante aggregatie van eiwitten in gang zouden zetten. Zo hebben ze in vitro ontdekt dat de aanwezigheid van cholesterol in de celmembraan aggregatie van bèta-amyloïd kan uitlokken.

Het is bewezen dat er een link bestaat tussen bèta-amyloïd en de ziekte van Alzheimer. De vorsers wisten echter nog niet waarom het bèta-amyloïd begint samen te klitten in de hersenen. Normaal bevatten de hersenen kleine hoeveelheden bèta-amyloïdmoleculen, die niet aan elkaar kleven. Bij de ziekte van Alzheimer kleven de bèta-amyloïdmoleculen aan de celmembranen, die cholesterol bevatten. Als ze aan de celmembranen vasthangen, kunnen ze gemakkelijker met elkaar in contact komen en samenklitten. De vorsers hebben ontdekt dat cholesterol de aggregatie van bèta-amyloïdmoleculen verhoogt met factor 20.

Volgens prof. Michele Vendruscolo, een van de auteurs van de studie, is cholesterol een van de factoren die het aggregatieproces in gang kunnen zetten. De vraag is nu of en hoe je de interactie tussen cholesterol en bèta-amyloïdmoleculen kunt beïnvloeden.

Cholesterol is onoplosbaar in water en moet dan ook worden vervoerd door eiwitten zoals apoE. Een mutatie van het apoE-gen is een belangrijke risicofactor voor de ziekte van Alzheimer. Met het verouderen worden de transporteiwitten en andere eiwitten die meespelen bij het evenwicht van cholesterol in de hersenen, minder efficiënt. Daardoor komt de homeostase van bèta-amyloïd en veel andere eiwitten in de hersenen in het gedrang. Een geneesmiddeldat ingrijpt op de interactie tussen cholesterol en bèta-amyloïd, zou dus misschien de homeostase van cholesterol en van bèta-amyloïd in de hersenen op peil kunnen houden.

Referenties

J. Habchi et al., Cholesterol catalyses A β 42 aggregation through a heterogeneous nucleation pathway in the presence of lipid membranes. *Nature Chemistry* 2018, 10: 673 – 683 - doi: 10.1038/s41557-018-0031-x

Mededeling van de Universiteit van Cambridge, <https://www.cam.ac.uk/research/news/brain-cholesterol-associated-with-increased-risk-of-alzheimers-disease>