

Das Scheitern Amyloid basierter klinischer Studien: hat die Alzheimer Forschung total versagt?

Failure of amyloid-based clinic studies: did Alzheimer research fail entirely?

Christian Haass^{1,2,3} & Johannes Levin^{2,4}

¹Lehrstuhl für Stoffwechselbiochemie, Biomedizinisches Zentrum (BMC), Fakultät für Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, 81377 München

²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) 81377 München

³Münchner Cluster für System Neurologie (SyNergy), 81377 München

⁴Neurologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, 81377 München

Zusammenfassung

Zahlreiche klinische Studien basierend auf der Amyloid Hypothese sind gescheitert. Heißt dies nun, dass die Mechanismen der Alzheimer Erkrankung neu überdacht werden müssen, und dass Amyloid nicht der Auslöser der Erkrankung ist? Gegen diese fatalistische Ansicht spricht die Genetik der familiären Alzheimer Erkrankung. Mutationen in allen assoziierten Genen beeinflussen ohne Ausnahme die Amyloid Aggregation und eine protektive Mutation reduziert die Amyloid Bildung. Klinische Studien scheitern, weil Sekretase Inhibitoren die Prozessierung zahlreicher physiologisch wichtiger Substrate der Sekretasen verhindern und die Erkrankung lange vor den ersten Symptomen angelegt wird. Am Beispiel anderer prototypischer Amyloidosen wird eine erfolgreiche Behandlung mit Amyloid Medikamenten beschrieben und neue mikrogliale Zielmoleküle werden diskutiert.

Schlüsselwörter

Alzheimer, Amyloid-Hypothese, Sekretasen, Immuntherapie, klinische Studien

Summary

Numerous amyloid-based clinical studies recently failed. Does that mean we have to re-investigate the mechanisms of Alzheimer's disease? Strong genetic evidence from familial Alzheimer's disease speaks against this rather fatalistic opinion. Mutations in all familial Alzheimer's disease associated genes affect amyloid metabolism and aggregation. Moreover, a protective mutation reduces Amyloid production by 20-30 % throughout life time. Clinical studies rather failed, because secretase inhibitors block cleavage of numerous other physiologically important substrates of secretases. Moreover, disease pathology is initiated decades before symptoms occur. Successful treatment attempts with anti-amyloid medication is described based on other prototype amyloidoses. Finally, new therapeutic targets expressed in microglia cells are described.

Die Hiobsbotschaften jagen sich, eine Amyloid-modulierende klinische Studie nach der anderen zeigt keinerlei Stabilisierung oder gar Verbesserung der Gedächtnisleistung von Alzheimer Patienten. Und um es noch schlimmer zu machen, anscheinend werden die

Amyloid Plaques recht effizient reduziert, aber ohne jegliche Konsequenz für die Gedächtnisleistung. Folgerungen, dass Alzheimerforscher wider besseren Wissens über Jahrzehnte Unsummen von Steuergeldern zur Erforschung des falschen Zielmoleküls verschleudert haben und nun vor einem gewaltigen Scherbenhaufen stehen, werden öffentlich formuliert. Oft gewinnt man sogar den Eindruck, dass hier mit einer gewissen Schadensfreude das völlige Versagen der Alzheimerforscher gefeiert wird. Wenn wir allerdings einmal die Tatsachen nüchtern und ohne Emotionen genau betrachten, ergibt sich ein ganz anderes Bild. Das Zielmolekül ist nach wie vor korrekt und die genetischen Evidenzen, die diese Tatsache unterstützen sind unbestreitbar, eine Therapie ist allerdings in der Tat nach wie vor nicht in Aussicht. In diesem Artikel möchten wir die Gründe, die für die Amyloid Hypothese sprechen zusammenfassen und erklären warum die gegenwärtigen klinischen Erprobungen trotzdem gescheitert sein könnten.

Genetische und Evidenz für die Amyloid Kaskade

Als Hardy und Higgins 1992 die Amyloid Kaskade formulierten [19, 20, 36] (Abb. 1), war diese noch wenig komplex und viele unterstützende Befunde waren noch nicht einmal bekannt. Konrad Beyreuther hatte nur wenige Jahre zuvor mit der Identifizierung des Amyloid Precursor (APP) Gens den Startschuss für moderne Alzheimerforschung gegeben [25], gefolgt von Dennis Selkoe und Steve Younkin, die erstmalig zeigen konnten, dass das Amyloid β -Peptid (A β) von Sekretasen aus dem Vorläufer herausgeschnitten wird [15, 17]. Die Entdeckung der Lokalisation des APP Gens auf Chromosom 21 [25] unterstützte die Idee, dass A β der Auslöser der Alzheimer Erkrankung ist, da Down-Syndrom Patienten bereits im Alter von ca. 50 Jahren eine früh beginnende Alzheimer Erkrankung entwickeln und erhöhte Mengen an A β produzieren. Seltene Befunde von Down-Syndrom Patienten, die weder klinisch noch histopathologisch eine Alzheimer Krankheit entwickeln hatten, zeigten nur ein unvollständiges drittes Chromosom 21, dem das APP Gen fehlte [12]. Bei Down Syndrom Patienten mit drei APP Kopien beginnt die Ablagerung der Amyloid Plaques extrem früh schon im jugendlichem Alter [11], die tau Pathologie folgt aber erst Jahre später, was ein deutlicher Hinweis auf einen Kaskaden-ähnlichen Mechanismus ist. Diese Erkenntnisse waren bereits ein erster und sehr deutlicher Hinweis darauf, dass der Amyloid Metabolismus in direktem Zusammenhang mit der Erkrankung stehen muss. Erste Mutationen, die für den familiär vererbten Alzheimer verantwortlich sind, wurden auch zu diesem Zeitpunkt gefunden [3] und an den Grenzen sowie in der Mitte der Amyloid Domäne lokalisiert (Abb. 2). Diese wenigen Tatsachen reichten schon damals aus zu spekulieren, dass A β am Beginn einer Kaskade steht, die dann unwiederbringlich zur Bildung der neurofibrillären Tangles und Zelltod führt (Abb. 1). Nur wenige Jahre später wurde klar, dass alle Mutationen, die für familiären Alzheimer verantwortlich sind, ohne jegliche Ausnahme den A β Metabolismus so beeinflussen, dass entweder mehr A β entsteht oder A β Varianten, die schneller aggregieren. Auch zahlreiche Mutationen in den Presenilin Genen, PS1 und PS2, die auf dem ersten Blick nichts mit dem Amyloid Metabolismus zu tun haben schienen, ließen sich erklären [16]. Es stellte sich rasch heraus, dass Preseniline das aktive Zentrum der γ -Sekretase darstellen [39], und dass alle untersuchten Presenilin Mutationen wiederum zu einer schneller aggregierenden Form des A β führen [4]. Mutationen in allen drei Genen, sowie der APP Genduplikation, die mit familiären Alzheimer in Verbindung gebracht wurde, führen damit ohne jede Ausnahme zu einer beschleunigten Aggregation von A β (Abb. 2). Keine einzige mit der Alzheimer Erkrankung in Zusammenhang stehende Mutation wurde trotz massiver Genom-weiter Untersuchungen im tau Gen gefunden, was wiederum die auslösende Rolle von A β in der Amyloid Kaskade unterstützt. Darüber hinaus wurde eine Mutation im APP Gen gefunden, die

verhindert, dass Menschen im hohen Alter eine Demenz entwickeln [23]. Diese Mutation reduziert die A β Bildung um 20-30% [23]. Dies impliziert bereits, dass eine lebenslängliche Amyloid Reduktion das Risiko am Alzheimer zu erkranken drastisch reduziert, eine Entdeckung, die offensichtliche Konsequenzen für Therapieansätze hat. Auch der wohl wichtigste Risikofaktor für den späten Beginn der Alzheimererkrankung, ApoE4 [9], spielt im Amyloid Metabolismus eine entscheidende Rolle. ApoE ist ein wesentlicher Bestandteil der Amyloid Plaques und eine Reduzierung von ApoE z.B. mit anti-ApoE Antikörpern führt zur Auflösung der Plaques [28]. Darüber hinaus beschleunigt ApoE das Auswaschen von A β aus dem Gehirn, eine Funktion, die bei dem Risikoallel E4 dramatisch reduziert ist [27]. ApoE4 erleichtert zudem auch die Aggregation von A β wesentlich stärker als das E2 oder E3 Allel [27].

Erfolgreiche Behandlung anderer Amyloidosen

Gerne wird vergessen, dass die Idee, dass Amyloid Ablagerungen direkt zur Erkrankung führen, bereits in einer Reihe anderer Amyloidosen belegt wurde und zu erfolgreicher klinischer Intervention führte. Kritiker der Amyloid Hypothese sollten sich das Beispiel der Transthyretin (TTR) Amyloidose vor Augen halten [14]. Wie im Falle des familiären Alzheimer gibt es auch hier wiederum zahlreiche Mutationen, die unwiederbringlich zum Krankheitsausbruch führen. In diesem Falle destabilisieren die Mutationen den löslichen TTR Tetramer durch eine Strukturveränderung, was dazu führt, dass das Protein fehlgefaltet wird und unlöslich in Ablagerungen präzipitiert. Medikamente wie Tafamidis und Diflunisal, die die Aggregation von TTR verhindern, verlangsamten massiv die Progression der Erkrankung [2, 5-7]. Die TTR Amyloidose, wie auch die Serum Amyloid A Amyloidose und die Leichtketten Amyloidose sollten damit als prototypische Beispiele für einen Amyloid basierten Therapieansatz dienen. Auch sollte man in Erinnerung behalten, dass bei der TTR Amyloidose der Therapieerfolg umso höher ist je früher man mit der Behandlung beginnt, eine Erkenntnis, die bei den fehlgeschlagenen Phase 3 Studien von Alzheimer Medikamenten von Bedeutung ist und eigentlich selbstverständlich sein sollte, den je früher man bei egal welcher Erkrankung einschreitet umso höher ist der Therapieerfolg.

Warum Scheitern A β basierte klinische Studien?

Auch wenn die Humangenetik die Krankheitsauslösende Wirkung von A β eindeutig belegt, stehen wir doch vor dem massiven Dilemma, dass keine der bisherigen klinischen Studien, die die Reduktion von A β zum Ziel hatte, erfolgreich war. In Falle der γ -Sekretase und β -Sekretase Inhibitoren scheint es eine relativ triviale Begründung zu geben. Beide Sekretasen haben zahlreiche Substrate [21, 30], deren Prozessierung für essentielle Signalkaskaden notwendig ist. Eine Inhibition der Sekretasen führt damit nicht nur zu einer Reduktion von A β , sondern auch zum Verlust bzw. Störung lebenswichtiger Signalmechanismen. Die daraus resultierenden „on target“ Nebenwirkungen führten sehr wahrscheinlich zum Abbruch und Scheitern der entsprechenden klinischen Studien [13]. In diesem Falle hat das Scheitern der klinischen Studie natürlich nichts mit der krankheitsauslösenden Rolle von A β zu tun, auch wenn das selbst in manchem wissenschaftlichen Kommentarartikel gerne so dargestellt wurde. Ob Sekretaseinhibitoren weiterhin getestet werden können ist damit natürlich sehr unwahrscheinlich, man sollte allerdings immer noch die Möglichkeit in Betracht ziehen Sekretasen nicht vollständig zu inhibieren und eventuell niedrigere Dosen zu testen. Entsprechend wird die Testung des β -Sekretase-Hemmers Elenbecestat, der zu einer inkompletten Enzymhemmung führt, fortgeführt (NCT03036280). Wesentlich hoffnungsvoller sieht es nach wie vor für γ -Sekretase Modulatoren aus [10]. Diese blockieren die γ -Sekretase nicht, sondern verschieben ihren Schnitt so, dass eine verkürzte A β Variante

entsteht, die nicht mehr zur Aggregation neigt. Wichtige Signalprozesse, die durch die γ -Sekretase gesteuert werden, sind davon nicht betroffen. Diesem Ansatz sollte man daher nach wie vor mit hoher Priorität verfolgen.

Problematischer ist nun das Scheitern der Immuntherapie mit dem Aducanumab Antikörper. In der ersten kleinen klinischen Studie waren die Ergebnisse sehr vielversprechend und haben große Hoffnungen erweckt [37]. In den behandelten Patienten fand man eine deutliche Dosis abhängige Reduktion des Amyloid-PET Signals, d.h. die Progression der Pathologie konnte anscheinend reduziert werden. Wir wissen aber nicht ob das Amyloid-PET Signal tatsächlich die wirklich toxische Form von A β erkennt. Sollten das lösliche A β Oligomere sein, wofür vieles spricht [18], würde das Amyloid-PET nicht unbedingt klinisch relevante Daten liefern, da es nur fibrilläres, in kompakten Amyloid Plaques abgelagertes A β detektiert. Ob es in dieser kleinen Phase 2 Studie tatsächlich auch zu einer Stabilisierung der Gedächtnisleistung kam lässt sich nicht beurteilen, da die Studie nicht auf diesen Endpunkt ausgelegt war. Die darauffolgende Phase 3 Studie (EMERGE; NCT02484547) mit 1605 Patienten wurde kürzlich wegen fehlender Gedächtnisstabilisierung abgebrochen. Dies war natürlich ein gewaltiger Schock für die betroffenen Patienten und Angehörigen, aber auch für alle Alzheimerwissenschaftler. Leider liegen bisher keinerlei Daten vor, die man zu einer Erklärung des Scheiterns dieser Studie heranziehen könnte. Es gibt allerdings deutliche Gründe, warum die bisherigen Studien nicht zum Ziel führen. Das fängt schon damit an, dass in kleinen Phase 2 Studien die Patienten sorgfältiger ausgesucht werden können. In weltweiten Studien mit hunderten von Patienten ist es wesentlich schwieriger ein homogenes Kollektiv zu rekrutieren. Weitere Probleme einer Therapie gegen A β sind, dass sich bei einer frühen Demenzdiagnose andere Formen der Neurodegeneration wie die frontotemporale Degeneration nicht immer ausschließen lassen. Zudem können Co-Pathologien wie Ablagerungen von α -Synuclein und TDP-43 [22], von denen wir nun wissen, dass sie in zahlreichen Alzheimerhirnen zu finden sind, auch dazu führen, dass individuelle Unterschiede bestehen, die den Erfolg einer Behandlung ganz erheblich beeinflussen. Das größte Problem besteht allerdings darin, dass die A β -Pathologie bereits Jahrzehnte vor dem Auftreten erster klinischer Symptome angelegt wird. In Patienten mit familiär vererbter Alzheimererkrankung konnte dies mit Hilfe longitudinaler Amyloid-PET Studien eindeutig belegt werden [1]. Aus diesen Erkenntnissen ist es naheliegend zu folgern, dass A β zwar der Auslöser der Erkrankung ist, die Progression der Pathologie dann aber vermutlich unabhängig von A β fortschreitet. Es gibt sehr deutliche Hinweise darauf, dass A β und tau sich in einem Prionen-ähnlichen Mechanismus im Gehirn verbreiten [24, 33]. Ist einmal die tangle Ablagerung durch A β initiiert, kann die tau Pathologie mit Hilfe dieses Mechanismus völlig unabhängig von A β fortschreiten. Wir sollten auch unbedingt prüfen, ob A β „seeds“ nicht schon extrem früh in unserem Gehirn gebildet werden, und dort lange „schlummern“ bis sie durch Umwelteinflüsse oder genetisch Risikofaktoren aktiviert werden. Das gleiche gilt für eine frühe Bildung der löslichen A β Oligomere, die sich naturgemäß sehr schwer nachweisen lassen.

Gibt es alternative Therapieansätze?

Von allen Seiten werden nun mit Vehemenz sog. alternative Therapieansätze gefordert. Gibt es denn andere oder bessere Zielmoleküle für die alternativen Ansätze? Hier muss von vornherein klargestellt werden, dass egal welches Zielmolekül angegriffen wird, das immer gleiche Problem auftreten wird, nämlich, dass die Zerstörung des Gehirns bereits Jahrzehnte vor Beginn der ersten Symptomatik auftritt.

Genetische Untersuchungen zum Risiko am Alzheimer in hohem Alter zu erkranken erbrachten unerwartete Ergebnisse. Es wurden Veränderungen in einer Reihe von Genen

gefunden, die im Gehirn ausschließlich in Mikroglia exprimiert werden. Schon Alois Alzheimer vermutete, dass Gliazellen eine Rolle bei der Alzheimer Erkrankung spielen könnten. Die genetischen Assoziationen belegen dies nun eindeutig. Eine ganz entscheidende Rolle scheint hierbei der *Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells* (TREM2) zu spielen [8]. Mutationen, wie TREM2 R47H erhöhen das Alzheimerisiko ähnlich dramatisch wie das ApoE4 Allel. Völlig unerwarteter Weise fand man, dass TREM2 der zentrale Schalter ist, der Mikroglia erlaubt von einem ruhenden Zustand (homöostatisch) in einem aktivierten Zustand (disease associated microglia; DAM) zu wechseln [26, 29, 31]. Generell wurde seit langem vermutet, dass aktivierte Mikroglia die Neurodegeneration verstärkt und gezielt zum Zelltod beiträgt. Es stellte sich aber nun heraus, dass genau das Gegenteil der Fall ist. TREM2 Mutationen führen zu einem Funktionsverlust und halten Mikroglia in einem homöostatischen Zustand indem es ihnen nicht mehr möglich ist auf Veränderungen in ihrer Umgebung zu reagieren [26, 29, 31]. So können Mikroglia nicht mehr um Amyloid Plaques clustern und diese phagozytieren [34, 38]. Das legt nun Nahe, dass eine gezielte Aktivierung der Mikroglia die Progression der Alzheimerpathologie verlangsamen könnte. TREM2 und ähnliche Mikroglia assoziierte Proteine sind nun in der Tat neue Zielmoleküle für zukünftige Alzheimertherapien. In vielen Labors werden derzeit TREM2 Antikörper entwickelt, die TREM2 abhängige Funktionen entsprechend modulieren können. Man muss aber auch hier vor zu großem Optimismus warnen. Das therapeutische Fenster Mikroglia modulierender Medikamente ist vermutlich extrem schmal, da eine langfristige Überaktivierung der Mikroglia mit Sicherheit katastrophale Folgen hat. So zeigen z.B. die Mikroglia von Patienten mit Progranulin Haploinsuffizienz eine massive hochregulierte DAM Signatur, also genau das Gegenteil von dem was man beim TREM2 Funktionsverlust sieht. Diese Patienten entwickeln aber trotzdem eine katastrophale frontotemporale Degeneration (Götzl et al., in press).

Was nun?

Ist die Amyloid Hypothese noch zu retten und wie kann man sie denn endgültig beweisen? Der ultimative Beweis der Amyloid Hypothese besteht natürlich darin zu zeigen, dass eine präventive Amyloid-basierte Therapie tatsächlich den Gedächtnisverlust bremst. Genau dies wird momentan im Rahmen der DIAN-Studie (Dominant Inherited Alzheimer Network) untersucht. Das DIAN Netzwerk ermöglicht es Patienten mit Alzheimer-verursachenden Mutationen bereits lange vor dem Ausbruch der Erkrankung zu identifizieren und zu behandeln. Eine entsprechende klinische Studie (DIAN Trials Unit; DIAN-TU) mit zwei Armen mit Amyloid Antikörpern ist bereits im Gange. Aber auch hier ist der Erfolg ungewiss. Diese Patienten werden die Aggregationskerne zur Amyloid Plaquebildung bereits zu einem extrem frühen präsymptomatischen Stadium in ihrem Gehirn akkumuliert haben. Letztendlich werden wohl Mutationsträger ohne jegliche Symptomatik in einem sehr jungen Alter mit >15 Jahren Abstand zu dem erwarteten Krankheitsausbruch in Langzeitstudien einbezogen werden müssen. Auch hier gibt es im Rahmen des DIAN Netzwerkes Überlegungen zu einer Primärpräventionsstudie [32]. Weiterhin schlagen wir vor, dass man erst einmal testet ob in klinischen Studien Neurodegeneration zu verlangsamen ist. Hierzu bietet sich eine Biomarkerstudie in der der Anstieg der Neurofilament Leichtkette (NFL) gemessen wird. Ansteigende NFL Spiegel können sehr präzise Neurodegeneration nachweisen [35] und eine Reduktion des NFL Signals (auch ohne gleichzeitiger Gedächtnisstabilisierung) würde zumindest mal beweisen, dass eine Amyloid-basierte Therapie zum Erfolg führen kann. Aber noch einmal, letztendlich muss jede Behandlung so früh stattfinden, dass die schleichende Gehirnschädigung noch nicht begonnen hat und wie bei vielen anderen Erkrankungen auch ist dann eine Prävention der beste Weg. Weiterhin sollten auch Kombinationstherapien erprobt

werden. Die Wirkung eines anti-Amyloid Antikörpers könnte z.B. durch die parallele aktivierende Modulation der Mikroglia verstärkt werden. Auch sollte man unbedingt bedenken, dass die derzeitigen klinischen Studien meist sehr kurz angesetzt sind (18 Monate). Um deutliche Unterschiede in der Gedächtnisstabilisierung zu detektieren wären längere Studienzeiträume von 2-3 Jahren zu wünschen.

Fazit für die Praxis

Trotz des Scheiterns zahlreicher klinischer Studien mit Amyloid-basierten Medikamenten ist die Amyloid Hypothese aufgrund überzeugender genetischer Evidenzen nach wie vor korrekt. Für die erfolglosen Studien gibt es zahlreiche Gründe, allen voran die extrem frühe Anlage der Pathologie Jahrzehnte vor dem Auftreten erster Symptome sowie bei den Sekretasehemmern die Blockade der Prozessierung zahlreicher physiologisch essentieller Substrate. Alternative therapeutische Zielmoleküle lassen sich eventuell in mikroglialen Signalkaskaden finden. Aber auch eine therapeutische Modulation der Mikroglia muss extrem früh einsetzen um erfolgreich sein zu können. Primäre Präventionsstudien mit Patienten mit familiärer Alzheimererkrankung innerhalb des DIAN Netzwerkes könnten letztendlich notwendig werden um den Nutzen Amyloid-basierter Medikamente nachzuweisen.

Abb. Legenden

Abb. 1: Vereinfachte Darstellung der Amyloid Kaskade.

Abb. 2: Lokalisation und Effekt von Mutationen, die mit familiärem Alzheimer (rote Sterne) oder einer Protektion (grüner Stern) assoziiert sind.

Literatur

1. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, Marcus DS, Cairns NJ, Xie X, Blazey TM, Holtzman DM, Santacruz A, Buckles V, Oliver A, Moulder K, Aisen PS, Ghetti B, Klunk WE, McDade E, Martins RN, Masters CL, Mayeux R, Ringman JM, Rossor MN, Schofield PR, Sperling RA, Salloway S, Morris JC, Dominantly Inherited Alzheimer N (2012) Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 367:795-804
2. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, Heneghan MA, Gorevic PD, Litchy WJ, Wiesman JF, Nordh E, Corato M, Lozza A, Cortese A, Robinson-Papp J, Colton T, Rybin DV, Bisbee AB, Ando Y, Ikeda S, Seldin DC, Merlini G, Skinner M, Kelly JW, Dyck PJ, Diflunisal Trial C (2013) Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 310:2658-2667
3. Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, Warren A, Hughes D, Fidani L, Goate A, Rossor M, Roques P, Hardy J, et al. (1991) Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature* 353:844-846
4. Citron M, Westaway D, Xia W, Carlson G, Diehl T, Levesque G, Johnson-Wood K, Lee M, Seubert P, Davis A, Kholodenko D, Motter R, Sherrington R, Perry B, Yao H, Strome R, Lieberburg I, Rommens J, Kim S, Schenk D, Fraser P, St George Hyslop P, Selkoe DJ

- (1997) Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid beta-protein in both transfected cells and transgenic mice. *Nat Med* 3:67-72
5. Coelho T, Ines M, Conceicao I, Soares M, de Carvalho M, Costa J (2018) Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 91:e1999-e2009
 6. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Plante-Bordeneuve V, Suhr OB, Conceicao I, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudiniere R, Chan J, Packman J, Grogan DR (2013) Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 260:2802-2814
 7. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceicao IM, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudiniere R, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan DR (2012) Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 79:785-792
 8. Colonna M, Wang Y (2016) TREM2 variants: new keys to decipher Alzheimer disease pathogenesis. *Nat Rev Neurosci* 17:201-207
 9. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261:921-923
 10. Crump CJ, Johnson DS, Li YM (2013) Development and mechanism of gamma-secretase modulators for Alzheimer's disease. *Biochemistry* 52:3197-3216
 11. Davidson YS, Robinson A, Prasher VP, Mann DMA (2018) The age of onset and evolution of Braak tangle stage and Thal amyloid pathology of Alzheimer's disease in individuals with Down syndrome. *Acta Neuropathol Commun* 6:56
 12. Doran E, Keator D, Head E, Phelan MJ, Kim R, Totoiu M, Barrio JR, Small GW, Potkin SG, Lott IT (2017) Down Syndrome, Partial Trisomy 21, and Absence of Alzheimer's Disease: The Role of APP. *J Alzheimers Dis* 56:459-470
 13. Egan MF, Kost J, Voss T, Mukai Y, Aisen PS, Cummings JL, Tariot PN, Vellas B, van Dyck CH, Boada M, Zhang Y, Li W, Furtek C, Mahoney E, Harper Mozley L, Mo Y, Sur C, Michelson D (2019) Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 380:1408-1420
 14. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T (2015) Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol* 12:91-102
 15. Golde TE, Estus S, Younkin LH, Selkoe DJ, Younkin SG (1992) Processing of the amyloid protein precursor to potentially amyloidogenic derivatives. *Science* 255:728-730
 16. Haass C (1997) Presenilins: genes for life and death. *Neuron* 18:687-690
 17. Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, Vigo-Pelfrey C, Mellon A, Ostaszewski BL, Lieberburg I, Koo EH, Schenk D, Teplow DB, et al. (1992) Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature* 359:322-325
 18. Haass C, Selkoe DJ (2007) Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:101-112
 19. Hardy J, Selkoe DJ (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297:353-356
 20. Hardy JA, Higgins GA (1992) Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256:184-185
 21. Hemming ML, Elias JE, Gygi SP, Selkoe DJ (2008) Proteomic profiling of gamma-secretase substrates and mapping of substrate requirements. *PLoS Biol* 6:e257

22. Higashi S, Iseki E, Yamamoto R, Minegishi M, Hino H, Fujisawa K, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Furukawa Y, Kosaka K, Arai H (2007) Concurrence of TDP-43, tau and alpha-synuclein pathology in brains of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain Res* 1184:284-294
23. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, Stefansson H, Sulem P, Gudbjartsson D, Maloney J, Hoyte K, Gustafson A, Liu Y, Lu Y, Bhangale T, Graham RR, Huttenlocher J, Bjornsdottir G, Andreassen OA, Jonsson EG, Palotie A, Behrens TW, Magnusson OT, Kong A, Thorsteinsdottir U, Watts RJ, Stefansson K (2012) A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 488:96-99
24. Jucker M, Walker LC (2015) Neurodegeneration: Amyloid-beta pathology induced in humans. *Nature* 525:193-194
25. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Muller-Hill B (1987) The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325:733-736
26. Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, David E, Baruch K, Lara-Astaiso D, Toth B, Itzkovitz S, Colonna M, Schwartz M, Amit I (2017) A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. *Cell* 169:1276-1290 e1217
27. Kim J, Basak JM, Holtzman DM (2009) The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron* 63:287-303
28. Kim J, Eltorai AE, Jiang H, Liao F, Verghese PB, Kim J, Stewart FR, Basak JM, Holtzman DM (2012) Anti-apoE immunotherapy inhibits amyloid accumulation in a transgenic mouse model of Abeta amyloidosis. *J Exp Med* 209:2149-2156
29. Krasemann S, Madore C, Cialic R, Baufeld C, Calcagno N, El Fatimy R, Beckers L, O'Loughlin E, Xu Y, Fanek Z, Greco DJ, Smith ST, Tweet G, Humulock Z, Zrzavy T, Conde-Sanroman P, Gacias M, Weng Z, Chen H, Tjon E, Mazaheri F, Hartmann K, Madi A, Ulrich JD, Glatzel M, Worthmann A, Heeren J, Budnik B, Lemere C, Ikezu T, Heppner FL, Litvak V, Holtzman DM, Lassmann H, Weiner HL, Ochoaño J, Haass C, Butovsky O (2017) The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Immunity* 47:566-581 e569
30. Kuhn PH, Koroniak K, Hogg S, Colombo A, Zeitschel U, Willem M, Volbracht C, Schepers U, Imhof A, Hoffmeister A, Haass C, Rossner S, Brase S, Lichtenthaler SF (2012) Secretome protein enrichment identifies physiological BACE1 protease substrates in neurons. *EMBO J* 31:3157-3168
31. Mazaheri F, Snaidero N, Kleinberger G, Madore C, Daria A, Werner G, Krasemann S, Capell A, Trumbach D, Wurst W, Brunner B, Bultmann S, Tahirovic S, Kerschensteiner M, Misgeld T, Butovsky O, Haass C (2017) TREM2 deficiency impairs chemotaxis and microglial responses to neuronal injury. *EMBO Rep* 18:1186-1198
32. McDade E, Bateman RJ (2017) Stop Alzheimer's before it starts. *Nature* 547:153-155
33. Meyer-Luehmann M, Coomaraswamy J, Bolmont T, Kaeser S, Schaefer C, Kilger E, Neuenschwander A, Abramowski D, Frey P, Jaton AL, Vigouret JM, Paganetti P, Walsh DM, Mathews PM, Ghiso J, Staufenbiel M, Walker LC, Jucker M (2006) Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science* 313:1781-1784
34. Parhizkar S, Arzberger T, Brendel M, Kleinberger G, Deussing M, Focke C, Nuscher B, Xiong M, Ghasemigharagoz A, Katzmarski N, Krasemann S, Lichtenthaler SF, Muller SA, Colombo A, Monasor LS, Tahirovic S, Herms J, Willem M, Pettkus N, Butovsky O,

- Bartenstein P, Edbauer D, Rominger A, Erturk A, Grathwohl SA, Neher JJ, Holtzman DM, Meyer-Luehmann M, Haass C (2019) Loss of TREM2 function increases amyloid seeding but reduces plaque-associated ApoE. *Nat Neurosci* 22:191-204
35. Preische O, Schultz SA, Apel A, Kuhle J, Kaeser SA, Barro C, Graber S, Kuder-Buletta E, LaFougere C, Laske C, Voglein J, Levin J, Masters CL, Martins R, Schofield PR, Rossor MN, Graff-Radford NR, Salloway S, Ghetti B, Ringman JM, Noble JM, Chhatwal J, Goate AM, Benzinger TLS, Morris JC, Bateman RJ, Wang G, Fagan AM, McDade EM, Gordon BA, Jucker M, Dominantly Inherited Alzheimer N (2019) Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. *Nat Med* 25:277-283
36. Selkoe DJ, Hardy J (2016) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 8:595-608
37. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM, Sandrock A (2016) The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 537:50-56
38. Wang Y, Ulland TK, Ulrich JD, Song W, Tzaferis JA, Hole JT, Yuan P, Mahan TE, Shi Y, Gilfillan S, Cella M, Grutzendler J, DeMattos RB, Cirrito JR, Holtzman DM, Colonna M (2016) TREM2-mediated early microglial response limits diffusion and toxicity of amyloid plaques. *J Exp Med* 213:667-675
39. Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, Diehl TS, Kimberly WT, Selkoe DJ (1999) Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. *Nature* 398:513-517

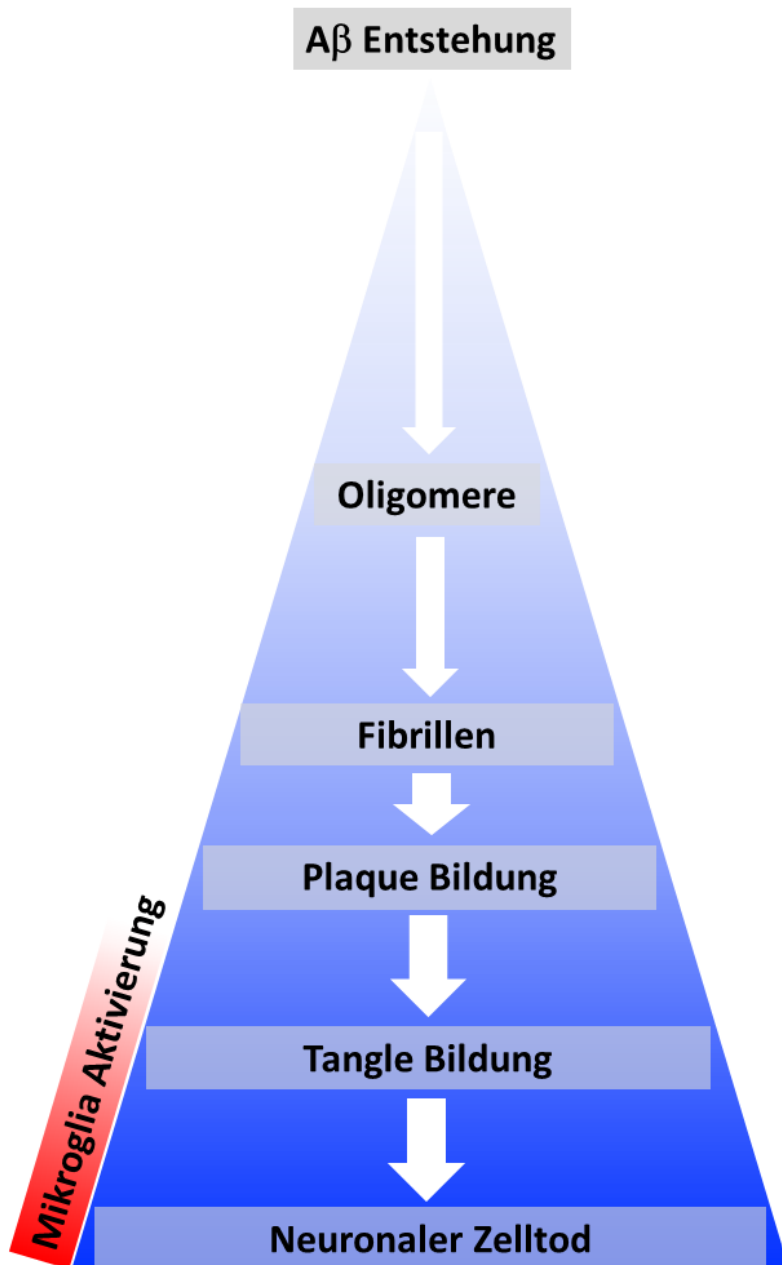


Abb. 1: Vereinfachte Darstellung der Amyloid Kaskade.

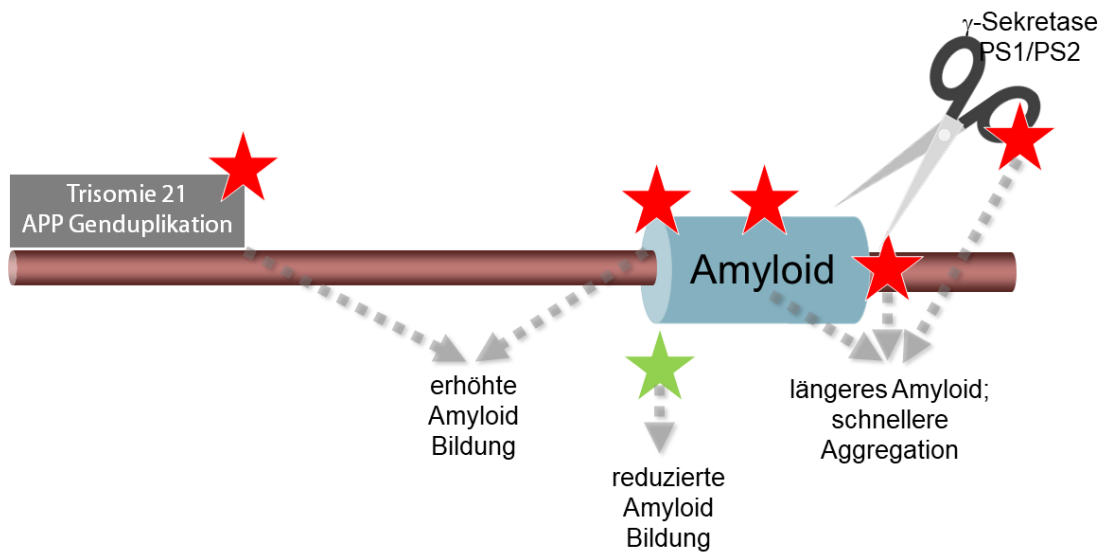


Abb. 2: Lokalisation und Effekt von Mutationen, die mit familiärem Alzheimer (rote Sterne) oder einer Protektion (grüner Stern) assoziiert sind.