

## **Aggregation and toxicity of amyloid- $\beta$ peptide in relation to peptide sequence variation**

Annelies Vandersteen 12.12.2012

Generally, aggregation of the amyloid- $\beta$  peptide is considered the cause of neuronal death in Alzheimer disease. The heterogenous A $\beta$  peptide occurs in various lengths *in vivo*: A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42 are the predominant forms while both shorter and longer peptides exist. A $\beta$ 40 and shorter isoforms are less aggregation-prone and hence considered less dangerous than A $\beta$ 42 and longer isoforms, which are more aggregation-prone. Up to now research mainly focussed on the predominant A $\beta$  peptides and their individual characterization. This work emphasizes on the behavior of various isoforms in mixtures, as to mimick the *in vivo* situation. The results indicate that subtle differences in the ratio of A $\beta$ 40 to A $\beta$ 42 can induces strong differences in aggregation behavior and toxicity. This observation is not limited to these isoforms: a small fraction of the shorter A $\beta$ 38 or the longer A $\beta$ 43 affects the aggregation behavior of the predominant A $\beta$  isoforms. Additionally these minor peptides can enhance the toxic effects of A $\beta$ 40 on neurons while damping that of A $\beta$ 42. This is crucial for the development of new therapeutics as current strategies aim to decrease the production of A $\beta$ 42 while increasing A $\beta$ 38 levels at the same time. The strategy is based on the assumption that the presence of less aggregating A $\beta$ 38 is less hazardous than that of A $\beta$ 42. The results presented here however suggest that the situation is more nuanced. A detailed understanding of the aggregation behavior of less predominant A $\beta$  isoforms, in isolation but certainly in mixtures, will lead to better insight in the mechanisms leading to Alzheimer disease and as such contribute to improved therapeutic approaches.

## **Aggregatie en toxiciteit van het amyloid- $\beta$ eiwit in het licht van variaties van de eiwitsequentie.**

Annelies Vandersteen, 12.12.2012

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie en treft meer dan 35 miljoen mensen wereldwijd. Algemeen wordt de aggregatie van het amyloid- $\beta$  eiwit aangenomen als de oorzaak van het afsterven van neuronen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Het  $A\beta$  eiwit komt in het lichaam voor onder verschillende vormen, waarvan  $A\beta_{40}$  en  $A\beta_{42}$  de meest voorkomende zijn.  $A\beta_{40}$  en kortere vormen van  $A\beta$  zijn minder aggregierend en worden beschouwd als 'veilig', in tegenstelling tot  $A\beta_{42}$  en langere vormen die sterk aggregierend zijn. Onderzoek naar de ziekte van Alzheimer focust veelal op de twee meest voorkomende vormen van  $A\beta$ , en hun individuele karakterisatie. Tijdens mijn doctoraalonderzoek werd vooral nadruk gelegd op het gedrag van verschillende  $A\beta$  eiwitten in een mengsel, wat de situatie in de hersenen benadert. De resultaten tonen dat subtiele verschuivingen in de verhouding van  $A\beta_{40}$  tot  $A\beta_{42}$  kunnen leiden tot sterke verschillen in aggregatie en toxiciteit. Deze waarneming blijft echter niet beperkt tot deze vormen: kleine hoeveelheden van het kortere  $A\beta_{38}$  of het langere  $A\beta_{43}$  beïnvloeden de aggregatie van  $A\beta_{40}$  en  $A\beta_{42}$ . Bovendien kunnen deze  $A\beta$  vormen de toxische effecten van  $A\beta_{40}$  op neuronen versterken terwijl ze de toxiciteit van  $A\beta_{42}$  temperen. Dit is van cruciaal belang voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen aangezien de huidige aanpak tracht de productie van  $A\beta_{42}$  te verminderen en tegelijkertijd zorgt voor een stijging van de  $A\beta_{38}$  niveau's. Deze strategie is gebaseerd op de veronderstelling dat aanwezigheid van het minder aggregerende  $A\beta_{38}$  'veiliger' is dan die van  $A\beta_{42}$ . Onze resultaten suggeren echter dat het beeld minder zwart-wit is en dat een diepgaande kennis van de verschillende voorkomende vormen van  $A\beta$ , en van hun gedrag in mengsels, zal leiden tot een beter inzicht in de mechanismen die leiden tot de ziekte van Alzheimer en dus tot betere interventie-strategiën.