Deutsches Tee-Institut

Wissenschaftlicher Informationsdienst Tee

Ausgabe 1/2010, Oktober 2010

Inhibitor der amyloiden Proteinaggregation in Grünem Tee: Die Wirkung des Tee-Inhaltsstoffs EGCG gegen Eiweißablagerungen bei Parkinson, Alzheimer und anderen Erkrankungen

Von Dr. rer. nat. Dagmar E. Ehrnhöfer, Centre for Molecular Medicine and Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, Canada

Catechine gehören zu den Hauptinhaltsstoffen von Grünem Tee. Epigallocatechin-gallat (EGCG) ist ihr Hauptvertreter in Grüntee und gilt als eines der pharmakologisch aktivsten Tee-Polyphenole. Wissenschaftliche Studien zeigen, dass der Tee-Inhaltsstoff EGCG eine hemmende Wirkung auf Proteinablagerungen hat, die als charakteristisches Merkmal für Alzheimer, Parkinson, Chorea Huntington oder Prionenerkrankungen wie die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gelten. Auch bei der Übertragung von HIV spielen Bestandteile von sogenannten amyloiden Aggregaten eine Rolle. EGCG wird die Fähigkeit zugeschrieben, sowohl die Bildung amyloider Proteinaggregate zu verhindern als auch bestehende aufzulösen. Dies lässt den Tee-Inhaltsstoff zu einem Hoffnungsträger im Kampf gegen diverse Erkrankungen werden.

Dr. Dagmar Ehrnhöfer erläutert im folgenden Beitrag die Wirkungsweise von EGCG auf die amyloide Proteinaggregation, gibt einen Überblick der Krankheiten, die dieses Merkmal aufweisen, und diskutiert das Potenzial des Tee-Inhaltsstoffs, zur Quelle für Behandlungsansätze zu werden.

Inhibitor der amyloiden Proteinaggregation in Grünem Tee:
Die Wirkung des Tee-Inhaltsstoffs EGCG gegen Eiweißablagerungen bei Parkinson, Alzheimer und anderen Erkrankungen

Von Dr. rer. nat. Dagmar E. Ehrnhöfer, Centre for Molecular Medicine and Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, Canada

Einleitung

Tee ist eines der am häufigsten konsumierten Getränke weltweit. Er wird nicht nur wegen seines aromatischen Geschmacks so geschätzt, sondern auch aufgrund der zahlreichen, gesundheitsfördernden Wirkungen, die ihm und seinen Inhaltsstoffen zugeschrieben werden. Deshalb liegt ein besonderes wissenschaftliches Interesse darin zu ergründen, welch vielversprechendes Potenzial in einer Tasse Tee steckt, und auszuloten, ob und wie es für die Therapie von Krankheiten eingesetzt werden kann[1].

Während in Europa und Nordamerika bevorzugt Schwarztee genossen wird, spielt im ostasiatischen Raum traditionell Grüntee eine größere Rolle. Je nach Produktionsart variieren Menge und Art der Inhaltsstoffe im Tee, besonders der Catechine. Obwohl der Gesamtgehalt an Polyphenolen in Grünem und Schwarzem Tee fast gleich ist, gibt es Unterschiede in der Zusammensetzung. So wird bei der Herstellung von Grünem Tee die Oxidation der im Blatt enthaltenen Polyphenole, z. B. Flavonoide und Catechine, anders als bei der Herstellung Schwarzen Tees verhindert. Die Catechine verschwinden bei der Fermentation nicht völlig, sind aber in wesentlich geringerer Menge vorhanden als bei Grüntee, dessen Hauptinhaltshaltsstoffe sie darstellen. Sie machen den Hauptanteil der Flavonoide im Grünteeaufguss aus[1, 2].

Epigallocatechin-gallat (EGCG) ist Hauptvertreter dieser Catechine im Grüntee. EGCG gilt als eines der pharmakologisch aktivsten Tee-Polyphenole und kommt in Grüntee im Vergleich zu Schwarzem Tee mengenmäßig am meisten vor[1]. Damit ist Grüner Tee eine wichtige Quelle für diesen Inhaltsstoff, dem diverse gesundheitsfördernde Wirkungen zugeordnet werden. So konnte in wissenschaftlichen Studien der letzten Jahre beobachtet werden, dass der Tee-Inhaltsstoff EGCG gefährliche Eiweißablagerungen (Amyloidablagerungen), wie sie z. B. bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen auftreten, unschädlich machen kann.

Amyloidablagerungen und Proteinfehlfaltung als Krankheitsbild

Die Ausbildung fibrillärer Amyloidablagerungen ist ein charakteristisches Merkmal vieler, vor allem neurodegenerativer Erkrankungen (Tabelle 1)[3]. Sie werden bei der Alzheimer'schen und Parkinson'schen Krankheit, bei Chorea Huntington und Prionenerkrankungen wie z. B. der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) beobachtet. Außerdem zeigen sie sich bei spinozerebellären Ataxien (erbliche Erkrankungen, bei denen vor allem die Nervenzellen des Kleinhirns und des Rückenmarks fortschreitend zugrunde gehen und infolgedessen Koordinationsstörungen von Bewegungsabläufen auftreten), amyotropher Lateralsklerose (abgekürzt ALS, degenerative Erkrankung des motorischen Nervensystems) und muskulären Atrophien (Muskelschwund durch einen fortschreitenden Rückgang von motorischen Nervenzellen). Aber auch bei verschiedenen Formen der systemischen Amyloidose sind sie erkennbar. Unter systemischer Amyloidose versteht man Amyloiderkrankungen, bei denen primär Organe außerhalb des Zentralnervensystems mit Proteinablagerungen belastet sind. Der ganze Körper ist dabei von der Anreicherung abnorm, veränderter Proteine im Zwischengewebe und zwischen den Zellen betroffen. Diese unlöslichen Ablagerungen liegen in Form kleiner Fasern, sogenannter Fibrillen (beta-Fibrillen), vor und werden als Amyloid bezeichnet[3].

Die Bezeichnung „amyloid" bezieht sich hierbei auf die mikroskopischen Eigenschaften der proteinhaltigen Aggregate (lat.: „aggregatio" für „Anhäufung", „Vereinigung"), die ursprünglich mit Stärkeablagerungen verwechselt wurden (lat.: „amylum"). Heute versteht man unter Amyloiden fibrilläre Aggregate, deren Proteinbestandteile eine beta-Faltblatt-Struktur aufweisen, sich mit spezifischen Farbstoffen wie Kongorot und Thioflavin S färben lassen und eine hohe Resistenz gegenüber Hitzedenaturierung oder proteolytischem Abbau besitzen[4]. Die betroffenen Proteine weisen hierbei keine Gemeinsamkeiten in ihrer Primärstruktur auf, ihre normale Faltung kann jedoch entweder durch Mutationen beeinträchtigt, oder die Aggregationswahrscheinlichkeit kann durch blockierte Abbaumechanismen oder starke Überexpression erhöht sein[5]. Zudem können pathologische Veränderungen zellulärer Chaperone (Proteine, die bei Zellen für die korrekte Faltung anderer komplexer Proteine sorgen) sowie posttranslationelle Modifikationen die Proteinfaltung negativ beeinflussen und dadurch eine Rolle in der Ausbildung von Amyloidstrukturen spielen[5].

Krankheit	betroffene Zellen/Organe	Protein/Peptid
Alzheimer'sche Krankheit	Gehirn (Hippocampus, zerebraler Cortex)	beta-Amyloid, Tau
Parkinson'sche Krankheit, Multisystematrophie, Demenz mit Lewy-Körpern	Gehirn (Substantia nigra, zerebraler Cortex)	alpha-Synuclein
Chorea Huntington	Gehirn (Striatum, zerebraler Cortex)	Huntingtin
Prionenerkrankungen, spongiforme Enzephalopathien (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom, tödliche familiäre Insomnie, Kuru)	Gehirn (verschiedene Regionen, besonders Cortex, Zerebellum)	Prionen
spinozerebelläre Ataxien (SCA 1-3, 6-7, 17), Dentatorubrale pallidolysische Atrophie (kurz: DRPLA, ist eine erbliche Polyglutaminerkrankung)	Gehirn (zerebellärer Cortex)	Ataxin-1, -2, -3, -7, CACNA1A, TATA- bindendes protein, Atrophin
spinobulbäre Muskelatrophie (kurz: SBMA oder auch Kennedy-Erkrankung, ist eine x-chromosomal-rezessive, neuro-muskuläre Erbkrankheit)	Gehirn (Hirnstamm), Rückenmark	Androgenrezeptor
amyotrophe Lateralsklerose	Gehirn (Motorcortex, Hirnstamm)	SOD-1
Leichtketten-Amyloidose	versch. Organe außerhalb des Zentralnervensystems	Immunglobulinleichtketten
familiäre systemische Amyloidose	versch. Organe außerhalb des Zentralnervensystems	Transthyretin
familiäres Mittelmeerfieber, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen	Magen-Darm-Trakt, versch. Organe außerhalb des Zentralnervensystems	Serumamyloid A
dialyseassoziierte Amyloidose	Gelenke	beta-2 Mikroglobulin
Inselzellamyloidose	Pankreas	Inselzellamyloidpolypeptid

Tabelle 1: Amyloidogene Proteine und assoziierte Erkrankungen.

Studien über die Amyloidbildung bei verschiedenen Erkrankungen haben gezeigt, dass es sich um einen mehrstufigen Prozess mit einer Vielzahl an Zwischenstufen handelt, wobei die Toxizität der einzelnen Intermediate nicht vollständig geklärt ist. Es wird jedoch derzeit angenommen, dass nicht die finalen Proteinfibrillen, sondern bereits fehlgefaltete mono- und oligomere Proteine pathologische Wirkung besitzen[4]. Amyloidogene Proteine bilden hierbei bereits im oligomeren Stadium charakteristische strukturelle Merkmale aus, die mit konformationsspezifischen Antikörpern detektiert werden können[6]. Die Erforschung aggregationshemmender Substanzen bietet daher die Gelegenheit, die Amyloidbildung

verschiedener Proteine gleichermaßen zu verhindern und dadurch potenziell therapeutische Wirkung bei unterschiedlichen Erkrankungen zu erzielen. Der Wirkmechanismus des jeweiligen Inhibitors (Hemmstoff, lat.: „inhibere“ für „unterbinden“, „anhalten“) muss jedoch genau untersucht werden, um die Stabilisierung von möglicherweise gefährlichen Faltungsintermediaten zu verhindern.

Amyloidinhibitor in Grünem Tee

Ein Amyloidinhibitor findet sich auch in jeder Tasse Grünen Tees. 30% bis 40% des Trockengewichts von Grünem Tee-Extrakt bestehen aus Catechinen, einer Familie pflanzlicher Sekundärmetaboliten mit einer polyphenolischen Struktur[7]. Das quantitativ in Grüntee-Extrakt am häufigsten vorkommende Catechin (~10% des Trockengewichts) ist (-)-Epigallocatechin Gallat (EGCG), eine Substanz der von antioxidativen und antibakteriellen bis zu antikanzerogenen Effekten verschiedene gesundheitsfördernde Wirkungen zugeschrieben werden[8]. In den letzten Jahren wurde zusätzlich ein neuer Wirkmechanismus für den Tee-Inhaltsstoff entdeckt und beschrieben: Die Fähigkeit, sowohl die Bildung amyloider Proteinaggregate zu verhindern, als auch bestehende Aggregate aufzulösen. EGCG scheint hierbei direkt in den Aggregationsprozess einzugreifen und stabilisiert Proteinstrukturen, die sowohl für Zellkulturen als auch Modellorganismen deutlich weniger toxisch sind als Amyloidfibrillen und deren Vorstufen.

Mehrere Studien belegen eine direkte Wirkung von EGCG auf amyloide Proteinaggregation, wobei der Mechanismus unabhängig von den antioxidativen Eigenschaften des Tee-Inhaltsstoffs zu sein scheint[9,10]. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Reduktionskraft des jeweiligen Polyphenols und dessen IC_{50}-Wert für Amyloidinhibierung festgestellt werden, und einige stark antioxidativ wirkende Polyphenole wie Epicatechin sind sehr schwache Aggregationsinhibitoren[10]. Als mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50}) wird die Konzentration eines Inhibitors bezeichnet, bei der eine halbmaximale Inhibition beobachtet wird. In der Pharmakologie wird die IC_{50} verwendet, um die Wirkstärke eines Antagonisten (altgriech.: „ἀνταγωνιστής“ für Substanz, die einen agonistisch wirkenden Stoff z. B. ein Hormon oder einen Neurotransmitter durch Blockierung seiner Bindungsstelle in seiner Wirkung hemmt, ohne selbst einen Effekt auszulösen) anzugeben.

Andererseits wurde jedoch beobachtet, dass die Gallat-Gruppe eine wesentliche Rolle bei der Amyloidinhibierung spielt: Während der Tee-Inhaltsstoff EGCG und die verwandte Substanz (-)-Gallocatechingallat (GCG) beispielsweise die Aggregation von Huntingtin ähnlich stark hemmen, sind die korrespondierenden Substanzen (-)-Epigallocatechin und (-)-Gallocatechin, denen nur die Gallatgruppe fehlt, unwirksam[9] (siehe Abbildung 1 für Strukturformeln).

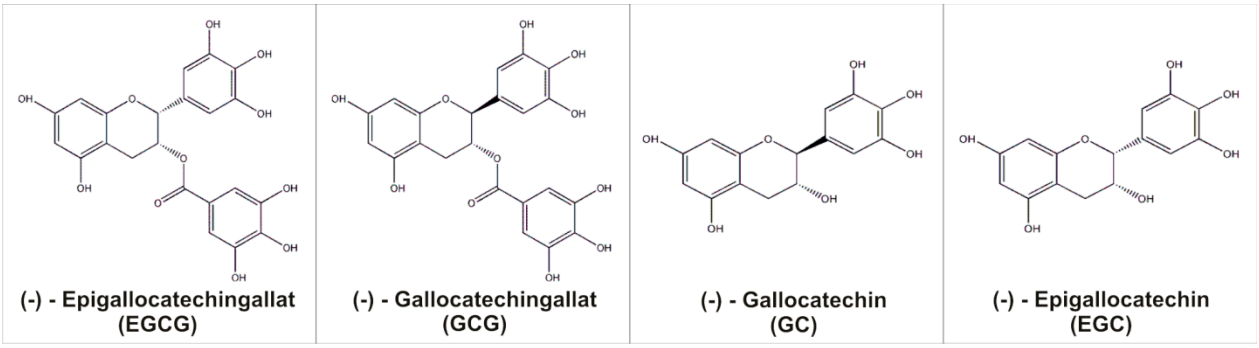

Abbildung 1: Chemische Strukturen der in [9] getesteten Catechine.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch für Prionenaggregation gefunden, wobei die zusätzlich getesteten Schwarztee-Extrakte und die Substanz Koffein ebenfalls keine aggregationshemmende Wirkung zeigten[11]. Da die Polyphenole in Schwarzem Tee im Gegensatz zu Grünem Tee hauptsächlich aus kondensierten Tanninen bestehen[7], liefern diese Ergebnisse weitere Beweise für die spezifische Wirkung des Grüntee-Inhaltsstoffs EGCG und anderen monomeren Catechinen mit Gallatgruppe.

Das in Grüntee enthaltene EGCG inhibiert die Proteinaggregation bei neurodegenerativen Erkrankungen

Viele Amyloiderkrankungen betreffen das Zentralnervensystem, wobei bei jeder Krankheit spezifische Neuronengruppen in verschiedenen Hirnregionen stark geschädigt werden (siehe Tabelle 1). Der Krankheitsverlauf ist schleichend, da das Gehirn zu bedeutenden Kompensationsleistungen fähig ist, und Symptome treten meist erst auf, wenn bereits deutlich erkennbarer Zellverlust eingetreten ist. Die allgemein steigende Lebenserwartung trägt dazu bei, dass neurodegenerative Krankheiten zunehmend häufiger auftreten, da für die meisten Erkrankungen das Altern als größter Risikofaktor gilt.

Die klinischen Symptome der Neurodegeneration wie Bewegungsstörungen oder Gedächtnisverlust sind seit langem bekannt, jedoch wurden erst in der jüngeren Vergangenheit mit Hilfe von Tier- und Zellkulturmodellen tiefergehende Erkenntnisse über die biochemischen Hintergründe gewonnen. Während den Polyglutaminerkrankungen wie Chorea Huntington und den verschiedenen Formen spinozerebellärer Ataxien strikt vererbte Mutationen zugrunde liegen, sind die Ursachen für die Alzheimer'sche und Parkinson'sche Krankheit größtenteils unbekannt. Seltene vererbbare Formen mit Mutationen in Proteinen wie APP (Amyloid-Precursor-Protein oder Amyloid-Vorläuferprotein, integrales Membranprotein, das möglicherweise bei der Bildung von Synapsen eine Rolle spielt) für Alzheimer oder alpha-Synuclein für Parkinson erlauben jedoch auch hier das Erstellen von transgenen Zellkultur- und Tiermodellen zur genaueren Untersuchung von Krankheitsmechanismen.

Bisher wurde die Wirkung des in Grünem Tee enthaltenen EGCG auf die Aggregation von Prionen, beta-Amyloid, alpha-Synuclein und Huntingtin nachgewiesen[9,11-14]. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der Proteinablagerungen ist jedoch anzunehmen, dass ein aggregationshemmender Effekt auch bei den anderen in Tabelle 1 aufgeführten amyloidogenen Proteinen beobachtet werden kann. Untersuchungen mit konformationsspezifischen Antikörpern, Zirkulardichroismus-Spektroskopie (Methode zur Berechnung der Sekundärstrukturgehalte von Proteinen, die ein Abbild des Faltungszustandes des Proteins erlaubt) und anderen strukturbiologischen Methoden haben ergeben, dass der Tee-Inhaltsstoff bereits sehr früh in den Aggregationsprozess eingreift[9,13,14]. Bereits der erste Schritt der Proteinfehlfaltung wird unterbunden, wodurch sich die beta-Faltblattreichen Strukturen, die in reifen Fibrillen vorhanden sind, erst gar nicht ausbilden können[13].

Das in Grüntee enthaltene EGCG bewirkt dann die Bildung von oligomeren Strukturen, die Resistenz gegenüber Detergens-Denaturierung zeigen und im Vergleich zu fibrillärem Protein keine Toxizität aufweisen[11,13]. Für EGCG-modifizierte Prionen wurde gezeigt, dass diese Oligomere lysosomalem Abbau unterworfen sind, was ihre niedrige Toxizität erklären könnte[11]. Desweiteren zeigte der Tee-Inhaltsstoff in einem Fliegenmodell für Chorea Huntington eine Verbesserung der Neurodegeneration, und scheint daher auch im Tiermodell eine detoxifizierende Wirkung auf amyloide Proteinaggregation zu besitzen[9].

Neueste Studien belegen außerdem, dass der Tee-Inhaltsstoff EGCG zusätzlich die Fähigkeit besitzt, bereits bestehende Proteinaggregate aufzulösen. Dies ist für eine potenzielle therapeutische Anwendung von besonderem Interesse, da zum Zeitpunkt der Diagnose in den meisten Fällen bereits Amyloidablagerungen vorhanden sind, und es möglicherweise nicht genügt, nur die Neubildung von Aggregaten zu verhindern. Diese Untersuchungen machten ebenfalls einen direkten Einfluss von EGCG auf die Tertiärstruktur der aggregierten Proteine deutlich, wobei der mittels Zirkulardichroismus-Spektroskopie gemessene Anteil an beta-Faltblatt-Struktur während der Inkubation mit EGCG ständig abnahm[12]. Elektronenmikroskopische und AFM-Bilder (engl.: „Atomic force microscopy" für Rasterkraftmikroskopie, hochauflösender Typ von Rastersondenmikroskopie mit Auflösung in der Größenordnung von Bruchteilen eines Nanometers) zeigten zusätzlich das Auflösen der fibrillären Morphologie von alpha-Synuclein und beta-Amyloidaggregaten durch EGCG und deren Umwandlung in kleinere, amorphe Strukturen, wobei die Restrukturierung direkt an den Fibrillenenden stattzufinden scheint, ohne dabei größere Mengen an Proteinmonomeren freizusetzen[12]. Dieser Mechanismus ist vom therapeutischen Standpunkt aus vorteilhaft, da er die zwischenzeitliche Bildung toxischer monomerer und oligomerer Strukturen ausschließt. Auch beim Prionprotein Sup35 wurde das Auflösen fibrillärer Strukturen durch den Tee-Inhaltsstoff EGCG beobachtet, was erneut die Parallelen in der Wirkung der Substanz auf verschiedene amyloidogene Proteine unterstreicht[14].

Grüntee-Inhaltsstoff verringert Amyloidablagerungen bei systemischer Amyloidose

Amyloiderkrankungen, bei denen primär Organe außerhalb des Zentralnervensystems mit Proteinablagerungen belastet sind, werden unter dem Begriff „systemische Amyloidosen" zusammengefasst. In dieser Gruppe von Erkrankungen gibt es, wie bei den neurodegenerativen Amyloidosen, sowohl vererbbare als auch sporadisch auftretende Formen: Erbliche Mutationen im Protein Transthyretin können beispielsweise zur Amyloidbildung im periphären Nervensystem oder auch in anderen Organen wie dem Herzen führen[3]. Andere, nicht erblich bedingte Formen der Amyloidose umfassen die Leichtketten-Amyloidose, bei der verschiedene Organe wie das Herz, die Nieren, der Darm und die Leber betroffen sein können, sowie sekundäre Formen der Amyloidose, wie die dialysebedingte beta-2-Mikroglobulinamyloidose mit Amyloidablagerungen in verschiedenen Gelenken und daraus folgenden rheumaartigen Beschwerden[3]. Die Behandlungsmethoden

unterscheiden sich je nach Ursache der Amyloidose und können Chemotherapien z. B. bei Vorliegen eines multiplen Myeloms (syn. Plasmozytom, Kahler-Krankheit nach Otto Kahler, Huppert-Krankheit, sogenannte monoklonale Gammopathie mit pathologischer Produktion von Immunglobulinen, Krebserkrankung des Knochenmarks), unterstützende Maßnahmen wie das Einsetzen eines Herzschrittmachers sowie Transplantation des am stärksten betroffenen Organs beinhalten[3].

Das in Grünem Tee enthaltene EGCG wurde bisher bei zwei Formen der systemischen Amyloidose getestet: Studien mit Transthyretin haben ergeben, dass der Tee-Inhaltsstoff die Fibrillenbildung verschiedener Transthyretin-Varianten verhindert, die mit familiärer amyloider Polyneuropathie assoziiert sind[15]. EGCG stabilisiert hierbei die native, tetramere Struktur des Proteins sowohl im Reagenzglas als auch in einem Zellkultur-Modell, wobei die Substanz einen stabilen Komplex mit dem Protein bildet, der mittels Massenspektrometrie nachgewiesen werden konnte[15]. In einer kürzlich publizierten Studie wurde zusätzlich die Kristallstruktur des EGCG-Transthyretin-Komplexes untersucht[16]. Die Autoren stellten hierbei fest, dass Transthyretin eine spezifische Bindungsstelle für das im Grünen Tee enthaltene EGCG besitzt, die nicht mit der Bindungsstelle des Transthyretin-Liganden Thyroxin ident ist[16]. Dieser Bindungsmechanismus unterscheidet EGCG von bisher bekannten Transthyretin-Stabilisatoren[17,18] und könnte den Tee-Inhaltsstoff als Aggregationsinhibitor auch für Transthyretin-Varianten interessant machen, die Mutationen an der Thyroxin-Bindungsstelle besitzen.

Erste klinische Berichte über die Wirksamkeit von EGCG wurden vor kurzem für Patienten mit Leichtketten-Amyloidose publiziert[19-21]. Hierbei wurde eine Verbesserung der Herzfunktion von 3 auf 2 (Median der Patienten vor/nach Behandlung mit Tee-Extrakt) auf der Skala der New York Heart Association (NYHA) festgestellt, einhergehend mit einem positiven Einfluss von Grüntee-Extrakt auf die Septumdicke, Ventrikelmasse und Ejektionsfraktion des linken Herzventrikels[20]. Diese Beobachtung legt einen Grundstein für die Evaluierung des Tee-Inhaltsstoffs in der Klinik, insbesondere für Amyloidosepatienten mit ausgeprägter Kardiomyopathie, deren Prognose mit herkömmlichen Behandlungsmethoden bis heute schlecht bleibt[22].

Tee-Inhaltsstoff EGCG verringert HIV-Infektiosität durch Inhibierung der Proteinaggregation in Sperma

Ein Peptid, das durch Spaltung des Proteins PAP (prostatic acidic phosphatase) entsteht und in großen Mengen in menschlicher Samenflüssigkeit vorkommt, wurde vor kurzem als Bestandteil von amyloiden Aggregaten identifiziert, die eine Infektion mit verschiedenen HIV-Stämmen erleichtern[23]. Diese Amyloidfibrillen könnten folglich dazu beitragen, dass eine HIV-Infektion auch bei geringen Mengen an Viren im Sperma stattfindet, und dadurch die Wirksamkeit von antiretroviralen Mitteln in der HIV-Übertragung verringern[24]. Auch bei dieser Form amyloider Proteinaggregation gibt es Hinweise auf eine positive Wirkung von EGCG, das auflösend auf die Fibrillen wirkt und so die Infektivität von HI-Viren in einem Zellkulturmodell verringern konnte[25]. Dieser Mechanismus macht den Grüntee-Inhaltsstoff als Zusatz zu antiretroviralen Mikrobiziden im Kampf gegen die sexuelle Übertragung von HIV interessant.

Das Potenzial des Tee-Inhaltsstoffs EGCG als Behandlungsmethode

Obwohl bereits viele Studien über die aggregationshemmende Wirkung des in Grünem Tee enthaltenen EGCG publiziert wurden, bedienen sich die meisten davon biochemischer Methoden und weisen Effekte im Reagenzglas, in Zellkulturen und nur vereinzelt in Tiermodellen nach. Eine Ausnahme bilden hierbei die Studien mit Patienten, die an Leichtketten-Amyloidose leiden. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Gehalt des Tee-Inhaltsstoffs EGCG im Serum der behandelten Patienten nicht bestimmt wurde (Anm.: In einem Selbstversuch mit messbar positivem Ergebnis tranken 59 Patienten ca. 1,5 bis zwei Liter Grünen Tee pro Tag und/oder nahmen Grüntee-Extrakt-Kapseln ein. Ausgangspunkt waren die ermutigenden Erfahrungen und Veröffentlichungen von Prof. Dr. Werner Hunstein, der 2006 als selbst Betroffener zunächst durch Trinken von ca. anderthalb bis zwei Litern Grünen Tees mit einem EGCG-Gehalt zwischen 400 und 600 mg, später durch Einnahme von Grüntee-Extrakt-Kapseln positive Effekte feststellen konnte)[20, 26]. Um einen verlässlichen Zusammenhang zwischen EGCG-Dosis und erwünschter Wirkung auf die Herzfunktion herzustellen, ist die genaue Bestimmung des EGCG-Gehalts jedoch notwendig, da der aggregationsinhibierende Mechanismus dosisabhängig ist und der Tee-Inhaltsstoff EGCG im Zuge des Stoffwechsels im Körper chemisch verändert wird[27, 28].

Die Wirksamkeit von EGCG-Stoffwechselprodukten auf amyloide Proteinaggregate ist nicht bekannt, Informationen darüber stellen jedoch einen wichtigen Schritt auf dem Weg zur Medikamentenentwicklung dar. Insbesondere neurodegenerative Erkrankungen, bei denen sich die Amyloidaggregate im Gehirn befinden, sind hierbei eine Herausforderung, da ein potenzielles Medikament die Blut-Hirn-Schranke überwinden muss.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Tee-Inhaltsstoff einen direkten Einfluss auf die Aggregation verschiedener krankheitsrelevanter Proteine besitzt und auch in der Lage ist, bestehende Amyloidablagerungen abzubauen. Voraussetzung dafür ist allerdings der direkte Kontakt von EGCG mit den fehlgefalteten Proteinen. Weitere Studien über den Zusammenhang zwischen chemischer Struktur und Wirksamkeit der Catechine, die in jeder Tasse Tee vorkommen und für die Tee deshalb ein wichtiger Lieferant ist, sowie Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit und metabolische Stabilität von EGCG sind daher nötig, um das bisherige Wissen über den Tee-Inhaltsstoff als Amyloidinhibitor in die Klinik zu übertragen.

Literatur

1. LORENZ, M., 2009. Grüner und Schwarzer Tee besitzen verlgeichbare Wirkungen auf das kardiovaskuläre System – die Rolle individueller Substanzen [online]. Hamburg: Wissenschaftlicher Informationsdienst Tee. Available from: http://www.teeverband.de/texte/download/WIT_0912_lorenz.pdf [Accessed 8 October 2010].
2. BAREIS, P., STEHLE, P., 2002. Human-Studien zur Bio-Verfügbarkeit von Catechinen [online]. Hamburg: Wissenschaftlicher Informationsdienst Tee. Available from: http://www.teeverband.de/texte/download/wit1-2002_02.pdf [Accessed 8 October 2010].
3. BEIMLER, J., ZEIER, M., 2007. Amyloidosen. In: Schölmerich, J. (Ed.). *Medizinische Therapie.* 3 ed. Heidelberg: Springer Verlag.
4. SOTO, C., 2003. Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci,* 4, 49-60.
5. VOISINE, C., PEDERSEN, J. S., MORIMOTO, R. I., 2010. Chaperone networks: tipping the balance in protein folding diseases. *Neurobiol Dis,* 40, 12-20.
6. KAYED, R., HEAD, E., THOMPSON, J. L., MCINTIRE, T. M., MILTON, S. C., COTMAN, C. W., GLABE, C. G., 2003. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science,* 300, 486-489.
7. WANG, Y., HO, C. T., 2009. Polyphenolic chemistry of tea and coffee: a century of progress. *J Agric Food Chem,* 57, 8109-8114.
8. CABRERA, C., ARTACHO, R., GIMENEZ, R., 2006. Beneficial effects of green tea - a review. *J Am Coll Nutr,* 25, 79-99.
9. EHRNHOEFER, D. E., DUENNWALD, M., MARKOVIC, P., WACKER, J. L., ENGEMANN, S., ROARK, M., LEGLEITER, J., MARSH, J. L., THOMPSON, L. M., LINDQUIST, S., MUCHOWSKI, P. J., WANKER, E. E., 2006. Green tea (-)-epigallocatechin-gallate modulates early events in huntingtin misfolding and reduces toxicity in Huntington's disease models. *Hum Mol Genet,* 15, 2743-2751.
10. PORAT, Y., ABRAMOWITZ, A., GAZIT, E., 2006. Inhibition of amyloid fibril formation by polyphenols: structural similarity and aromatic interactions as a common inhibition mechanism. *Chem Biol Drug Des,* 67, 27-37.
11. RAMBOLD, A. S., MIESBAUER, M., OLSCHEWSKI, D., SEIDEL, R., RIEMER, C., SMALE, L., BRUMM, L., LEVY, M., GAZIT, E., OESTERHELT, D., BAIER, M., BECKER, C. F., ENGELHARD, M., WINKLHOFER, K. F., TATZELT, J., 2008. Green tea extracts interfere with the stress-protective activity of PrP and the formation of PrP. *J. Neurochem,* 107, 218-229.
12. BIESCHKE, J., RUSS, J., FRIEDRICH, R. P., EHRNHOEFER, D. E., WOBST, H., NEUGEBAUER, K., WANKER, E. E., 2010. EGCG remodels mature alpha-synuclein and amyloid-beta fibrils and reduces cellular toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 107, 7710-7715.
13. EHRNHOEFER, D. E., BIESCHKE, J., BOEDDRICH, A., HERBST, M., MASINO, L., LURZ, R., ENGEMANN, S., PASTORE, A., WANKER, E. E., 2008. EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers. *Nat Struct Mol Biol,* 15, 558-566.
14. ROBERTS, B. E., DUENNWALD, M. L., WANG, H., CHUNG, C., LOPREIATO, N. P., SWEENY, E. A., KNIGHT, M. N., SHORTER, J., 2009. A synergistic small-molecule combination directly eradicates diverse prion strain structures. *Nat Chem Biol,* 5, 936-946.
15. FERREIRA, N., CARDOSO, I., DOMINGUES, M. R., VITORINO, R., BASTOS, M., BAI, G., SARAIVA, M. J. & ALMEIDA, M. R., 2009. Binding of epigallocatechin-3-gallate to transthyretin modulates its amyloidogenicity. *FEBS Lett,* 583, 3569-3576.

16. MIYATA, M., SATO, T., KUGIMIYA, M., SHO, M., NAKAMURA, T., IKEMIZU, S., CHIRIFU, M., MIZUGUCHI, M., NABESHIMA, Y., SUWA, Y., MORIOKA, H., ARIMORI, T., SUICO, M. A., SHUTO, T., SAKO, Y., MOMOHARA, M., KOGA, T., MORINO-KOGA, S., YAMAGATA, Y., KAI, H., 2010. The crystal structure of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate-transthyretin complex reveals a novel binding site distinct from the thyroxine binding site. *Biochemistry,* 49, 6104-6114.

17. JOHNSON, S. M., CONNELLY, S., WILSON, I. A., KELLY, J. W., 2008. Biochemical and structural evaluation of highly selective 2-arylbenzoxazole-based transthyretin amyloidogenesis inhibitors. *J Med Chem,* 51, 260-270.

18. PALANINATHAN, S. K., MOHAMEDMOHAIDEEN, N. N., ORLANDINI, E., ORTORE, G., NENCETTI, S., LAPUCCI, A., ROSSELLO, A., FREUNDLICH, J. S., SACCHETTINI, J. C., 2009. Novel transthyretin amyloid fibril formation inhibitors: synthesis, biological evaluation, and X-ray structural analysis. *PLoS One,* 4, e6290.

19. HUNSTEIN, W., 2007. Epigallocathechin-3-gallate in AL amyloidosis: a new therapeutic option? *Blood,* 110, 2216.

20. MERELES, D., BUSS, S. J., HARDT, S. E., HUNSTEIN, W., KATUS, H. A., 2010. Effects of the main green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate on cardiac involvement in patients with AL amyloidosis. *Clin Res Cardiol,* 99, 483-490.

21. MERELES, D., WANKER, E. E., KATUS, H. A., 2008. Therapy effects of green tea in a patient with systemic light-chain amyloidosis. *Clin Res Cardiol,* 97, 341-344.

22. MEKINIAN, A., LIONS, C., LELEU, X., DUHAMEL, A., LAMBLIN, N., COITEUX, V., DE GROOTE, P., HATRON, P. Y., FACON, T., BEREGI, J. P., HACHULLA, E., LAUNAY, D., 2010. Prognosis assessment of cardiac involvement in systemic AL amyloidosis by magnetic resonance imaging. *Am J Med,* 123, 864-868.

23. MUNCH, J., RUCKER, E., STANDKER, L., ADERMANN, K., GOFFINET, C., SCHINDLER, M., WILDUM, S., CHINNADURAI, R., RAJAN, D., SPECHT, A., GIMENEZ-GALLEGO, G., SANCHEZ, P. C., FOWLER, D. M., KOULOV, A., KELLY, J. W., MOTHES, W., GRIVEL, J. C., MARGOLIS, L., KEPPLER, O. T., FORSSMANN, W. G., KIRCHHOFF, F., 2007. Semen-derived amyloid fibrils drastically enhance HIV infection. *Cell,* 131, 1059-1071.

24. ROAN, N. R., MUNCH, J., ARHEL, N., MOTHES, W., NEIDLEMAN, J., KOBAYASHI, A., SMITH-MCCUNE, K., KIRCHHOFF, F., GREENE, W. C., 2009. The cationic properties of SEVI underlie its ability to enhance human immunodeficiency virus infection. *J Virol,* 83, 73-80.

25. HAUBER, I., HOHENBERG, H., HOLSTERMANN, B., HUNSTEIN, W., HAUBER, J., 2009. The main green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate counteracts semen-mediated enhancement of HIV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 106, 9033-9038.

26. HUNSTEIN, W., 2010. AL-Amyloidose und Epigallocatechin-3-Gallat: mehr als drei Jahre sind vergangen [online]. Available from: http://www.hunstein-egcg.de/Deutsch.html [Acessed 8 October 2010].

27. LAMBERT, J. D., SANG, S., YANG, C. S., 2007. Biotransformation of green tea polyphenols and the biological activities of those metabolites. *Mol Pharm,* 4, 819-825.

28. HUO, C., WAN, S. B., LAM, W. H., LI, L., WANG, Z., LANDIS-PIWOWAR, K. R., CHEN, D., DOU, Q. P., CHAN, T. H., 2008. The challenge of developing green tea polyphenols as therapeutic agents. *Inflammopharmacology,* 16, 248-252.