

GENE DES VERGESSENS: SUCHE NACH URSACHEN UND HEILUNG DER ALZHEIMER-KRANKHEIT

Prof. Dr. Tobias Hartmann, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

(Homburg/Saar, September 2006) – Die Alzheimer-Krankheit betrifft circa ein Drittel der Bevölkerung, das heißt jeder Dritte wird gegen Ende seines Lebens zumindest einen Teil seiner geistigen Leistungsfähigkeit durch diese Erkrankung verlieren. Vereinfacht dargestellt entspricht dieser Verlust der umgekehrten Entwicklung, die wir in der Kindheit durchlaufen: Komplexe Vorgänge werden als Erstes „verlernt“, es folgen dann die weniger schwierigen und zuletzt können auch einfachste geistige Leistungen nicht mehr erbracht werden. Dies hat drastische Konsequenzen für den Patienten, der bald nicht mehr am sozialen Leben teilnehmen kann und immer pflegebedürftiger wird. Der zunehmende geistige Zerfall lässt sich bis heute weder verlangsamen noch aufhalten. Lediglich die Symptome der Krankheit können für begrenzte Zeit gemildert werden. Alzheimer-Forscher auf der ganzen Welt suchen deshalb nach neuen Behandlungsmöglichkeiten. Die Identifizierung von Risikogenen ist dabei ein wichtiger Aspekt.



Tobias Hartmann
Foto: privat

Komplexes Zusammenspiel

Die meisten Alzheimer-Patienten tragen zumindest ein oder sogar mehrere Risikogene. Trotzdem ist es nicht einfach, diese Gene aufzuspüren, denn zumeist wirken bei der Entstehung der Alzheimer-Krankheit diverse Gene zusammen. Daher hat sich der Alzheimer-Schwerpunkt innerhalb des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) gebildet, in dem die Wissenschaftler gemeinsam versuchen, Risikogene zu identifizieren und zu charakterisieren. Einige Gruppen beschäftigen sich mit den wichtigsten zur Krankheit führenden zellulären Prozessen. Die Forscher untersuchen die dabei identifizierten verdächtigen Gene anschließend in verschiedenen Tiermodellen und überprüfen, ob diese Gene bei Alzheimer-Patienten vorkommen. Damit wollen Sie sicherstellen, dass die verdächtigen Gene auch tatsächlich am Krankheitsprozess beteiligt sind. Andere Forschungsgruppen des Alzheimer-Netzwerks entwickeln Behandlungsmethoden, die an besonders kritischen Kandidatengen ansetzen. Durch die intensive Vernetzung der unterschiedlichen Forschungsgruppen konnten bereits mehrere Durchbrüche erzielt werden. Die Tübinger Arbeitsgruppe um Professor Jucker entwickelte ein Tiermodell, bei dem die Tiere innerhalb weniger Wochen die für Alzheimer typischen Amyloid-Ablagerungen im Gehirn ausbilden. Solche Tiermodelle sind unerlässlich, um zu testen, ob neu entwickelte Therapieansätze wirksam sind.

Risikofaktor Cholesterin

Ein möglicherweise therapierelevanter Mechanismus konnte durch das Alzheimer-Netzwerk bereits weitgehend aufgeklärt werden. Meine Arbeitsgruppe entdeckte, welche natürliche Funktion der Amyloid-Bildung zugrunde liegt. Amyloid besteht aus Ablagerungen kleiner Proteinbruchstücke, sogenannter A-beta-Peptide ($A\beta$), von denen durch Spaltung eines größeren Proteins zwei Varianten entstehen können: Zum einen das $A\beta_{42}$, dessen übermäßige Produktion zur Alzheimer-Krankheit führt, zum anderen das $A\beta_{40}$, welches wahrscheinlich bei Krankheiten, die von Durchblutungsstörungen ausgelöst werden eine wichtige Rolle spielt. Beim Menschen werden diese Peptide von jeder Körperzelle gebildet, besonders viel produzieren dabei die Zellen im Gehirn. Bei Zellen oder Tieren, denen das Gen für das Protein fehlt, aus welchem das $A\beta$ herausgeschnitten wird, ist die Regulation des Cholesterinhaushalts stark beeinträchtigt.

Wir konnten einen komplexen Regelkreis entschlüsseln (s. Abb.1): Das Peptid $A\beta_{40}$ hemmt das Schlüsselenzym der Cholesterinproduktion, das Enzym HMGCR. $A\beta_{42}$ hingegen aktiviert andere Enzyme: die SMasen. SMasen sind Enzymscheren. Sie bauen das im Gehirn besonders wichtige Fett Sphingomyelin ab. Wenn die Peptide $A\beta_{40}$ und $A\beta_{42}$ im richtigen Mengenverhältnis vorliegen, bleibt der Fettstoffwechsel im Lot. Allerdings können genetische Faktoren und auch Umweltfaktoren dieses wichtige Mengenverhältnis beeinflussen. Verändert sich zum Beispiel die Cholesterinmenge in den Nervenzellen, werden vermehrt $A\beta$ -Peptide gebildet und die Cholesterinproduktion sinkt. Allerdings funktioniert dieses System nur innerhalb gewisser Grenzwerte. Sobald diese überschritten werden, kann das System aus dem Ruder laufen. Tatsächlich ist ein erhöhter Cholesterinwert ein bekannter Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit. Umgekehrt tritt die Alzheimer-Krankheit bei Patienten, die mit Statinen – sehr wirksamen Cholesterinsenkern – behandelt werden, auffällig selten auf. So fand meine Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit den Tübinger Kollegen Simons und Schulz heraus, dass der $A\beta$ -Gehalt in der Hirnflüssigkeit von Alzheimer-Patienten nach einer Behandlung mit Statin sinkt. Dieses Ergebnis soll nun auch therapeutisch zur Behandlung und Prävention genutzt werden. Entsprechende Studien laufen bereits.

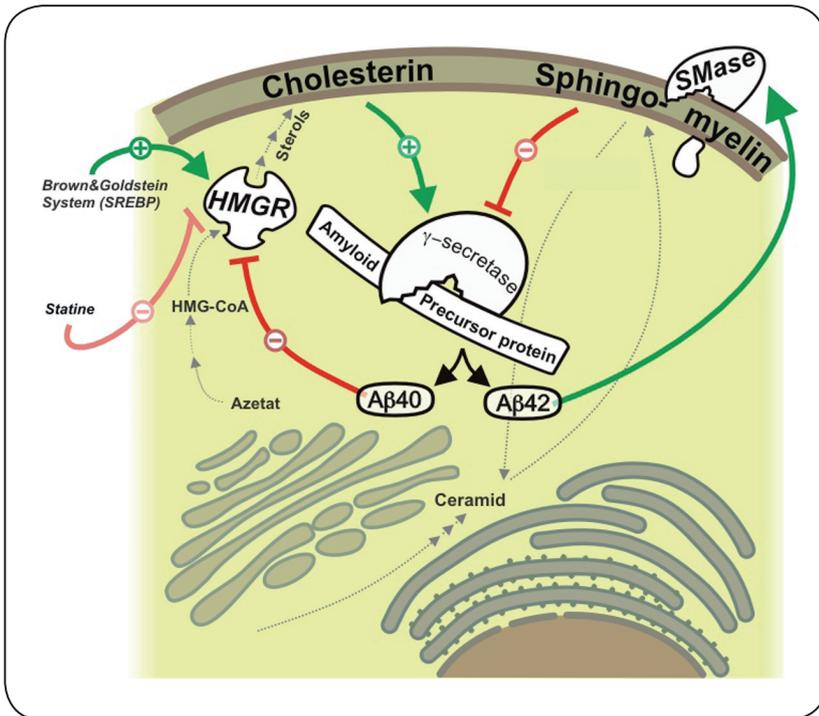


Abbildung 1: Ein geschlossener Regelkreis: Amyloid-Peptide steuern die Produktion der Fettsorten Cholesterin und Sphingomyelin, die wiederum die Herstellung der Amyloid-Peptide kontrollieren. Ein hoher Cholesterinspiegel aktiviert (+) das Enzym Gamma-Sekretase (γ -Sekretase), welche das Amyloid-Vorläuferprotein (Amyloid Precursor protein) spaltet. Ein hoher Cholesterinspiegel fördert auf diese Weise die Bildung von A β 40. A β 40 wiederum hemmt (-) das Enzym HMGR, welches das Schlüsselenzym der Cholesterinproduktion ist. Die zweite Amyloid-Form - das A β 42 - hingegen aktiviert SMasen, die wie winzige Scheren das Sphingomyelin abbauen. Sphingomyelin verhindert (-) die Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins durch die Gamma-Sekretase.

Abb.: Prof. Dr. T. Hartmann,
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar