

## Forschungsförderung 2006

von Arnim, Christiane

### Kurzbeschreibung des Projektes für Laien

M. Alzheimer ist eine langsam fortschreitende Erkrankung des höheren Lebensalters, die zum Untergang von Nervenzellen führt und sich klinisch durch Gedächtnisprobleme und eine Abnahme der geistigen Fähigkeiten bis hin zur Pflegebedürftigkeit äußert.

Neuropathologisches Kennzeichen des M. Alzheimer ist die Ablagerung von so genannten senilen Plaques im Gehirn. Diese bestehen aus  $\beta$ -Amyloid-Eiweiß (A $\beta$ ), welches aus dem Vorläufereiweiß, Amyloid Precursor Protein' (APP) herausgeschnitten wird. Dies erfolgt durch so genannte Schneide-Proteine:  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretase.

Aktuelle Daten zeigen, dass dabei die Organisation des Zusammenkommens von APP mit den Schneideproteinen und der Transport dieser Eiweiße innerhalb der Zelle wesentliche Schritte bei der Produktion von A $\beta$  sind. Eine wichtige Rolle kommt dabei der Zelloberfläche zu, von der aus dann A $\beta$  abgeschieden wird. Neuere Untersuchungen zeigen, dass das Gleichgewicht von APP und  $\beta$ -Sekretase(BACE) an der Zelloberfläche abhängig vom Cholesteringehalt ist und mit veränderter Produktion von A $\beta$  einhergeht. Darüber hinaus wurde in epidemiologischen Studien ein positiver Zusammenhang von Cholesterin senkenden Medikamenten (Statine) und der Wahrscheinlichkeit an M. Alzheimer zu erkranken gezeigt.

In eigenen Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass BACE, APP und andere Transportproteine (u.a. low density lipoprotein receptor related protein, LRP) abhängig vom Cholesteringehalt der Zellmembran in so genannten cholesterinreichen ‚Lipid-Rafts‘ teilweise ko-lokalisieren. Lipid-Rafts sind Domänen in der Zelloberfläche, die sich durch eine veränderte Fett (Lipid) und Protein Zusammensetzung von der restlichen Membran unterscheiden. Insgesamt sind die Daten zur Interaktion von APP, den Sekretasen und weiteren Transportproteinen auf der Zelloberfläche in der Literatur widersprüchlich. Dies beruht größtenteils auf der schlechten räumlichen Auflösung der bislang zur Verfügung stehenden bildgebenden Methoden der konfokalen Lasermikroskopie mit einer räumlichen Auflösung von über 250nm.

Ziel dieses Projektes ist es die Interaktion von APP, BACE und LRP auf der Zelloberfläche in Abhängigkeit von ‚Lipid-Rafts‘ detailliert zu untersuchen. Dies erfolgt mittels einer technisch weiterentwickelten Form der Laser-Mikroskopie (Total Internal Reflection Mikroskopie = TIRFM), die eine Auflösung der Strukturen auf der Zelloberfläche von unter 100nm ermöglicht, in Kombination mit Fluorescence Lifetime Imaging Mikroskopie (FLIM), mit der die Interaktion zweier Proteine bei einer Auflösung von unter 10nm dargestellt werden kann. Dies soll in verschiedenen Zellkulturmodellen, die die Verhältnisse in Nervenzellen möglichst genau widerspiegeln, gemacht werden. In einem weiteren Schritt soll der Einfluss des Cholesteringehaltes der Zellmembran auf diese Interaktion untersucht werden. Dies soll zunächst dosisabhängig durch Substanzen erfolgen, die Cholesterin aus der Zelloberfläche entfernen, und dann auf die bereits zugelassenen Statine ausgeweitet werden.

In einem nächsten Schritt soll dann die funktionelle Auswirkung der gefundenen Interaktionen in einem bereits etablierten Test untersucht werden. In diesem Test können die von  $\beta$ -Sekretase geschnittenen und ins Medium abgeschiedenen Bestandteile von APP als auch LRP effizient untersucht werden. Die Annahme, dass APP und LRP – ein Transport- und Signalprotein, das auch von  $\beta$ -Sekretase geschnitten wird – abhängig vom Cholesteringehalt um  $\beta$ -Sekretase konkurrieren, soll damit überprüft werden.

Durch die Aufklärung der Grundlagen der Interaktion von APP und BACE an der Zelloberfläche und die Abhängigkeit von Cholesterin eröffnet sich die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bei M. Alzheimer. Insbesondere durch das bessere Verständnis der Wirkweise von Statinen auf Nervenzellen können sich so neue Wege in der Prävention von M. Alzheimer erschließen.