

Forschungsförderung 2009

Dr. Jens Benninghoff,
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU, München

Kurzbeschreibung

Alzheimer-Prävention durch Regulation der Beta-Sekretase (BACE1)

Die Alzheimersche Demenz (AD) ist eine langsam progredient verlaufende neurodegenerative Krankheit, die den größten Anteil unter den bekannten Demenzformen ausmacht (REF WHO). Einer der wichtigsten Aspekte in der Erforschung der AD liegt in der genauen Beschreibung der bekannten neuropathologischen Schädigungen wie plaqueartigen Ablagerungen von beta-Amyloid (A β) und hyperphosphorylierten tau-Proteinen.

Insbesondere die Ablagerungen von A β sind in diesem Zusammenhang entscheidend. Hier spielt BACE1 bzw. die β -Sekretase eine wichtige Rolle, indem sie die Abspaltung von A β vom Amyloid-Precursor Protein (APP) steuert und dann die Kaskade der A β -Entstehung in Gang setzt. Genaues Verständnis der exakten Regulation von BACE1 könnte somit helfen, diese Kaskade aufzuhalten, auf deren Weg Verlust der Synapsenfunktion, neuronaler Zelluntergang und schließlich Einbußen von Gedächtnisfunktionen stehen. Aus diesem Grund schlagen wir ein Zellkulturmodell vor, in dem sich diese Mechanismen exakt studieren lassen. Konkret handelt es sich um ein Stammzellmodell aus der Maus. Hier wurden adulte neurale Stammzellen (ANSC) aus Maus-Hippocampi generiert.

Wie wir weiter in eigenen Vorarbeiten zeigen konnten, wurde BACE1 im Stammzellmodell nachgewiesen. Interessanterweise waren wir auch in der Lage, in Vorversuchen BACE1 mit verschiedenen cholinergen Substanzen zu regulieren.

Daneben kann man mit Hilfe des vorgeschlagenen Stammzell-Modells eine weitere wichtige Hypothese in Zusammenhang mit BACE1-Fehlfunktion untersuchen: Die durch die Spaltung der β -Sekretase bzw BACE entstandenen A β bilden nicht nur extrazelluläre Plaques, sondern sie lösen den Eintritt der Nervenzellen in den Zellzyklus wieder aus (Varvel et al., 2008): Dies ist außergewöhnlich, denn Nervenzellen gelten als sog. Post-mitotische Zellen. Der Eintritt in den Zellzyklus könnte somit den Verlust der Synapsenfunktion bedeuten.

Für unser Projekt bedeutet dies, dass wir in unserem Modell diese Hypothese erstmals direkt untersuchen können. Wird die A β Produktion durch cholinerge Substanzen heruntergefahren, sieht man eventuell eine Verschiebung der BAX-BCL2-Achse; dieses gegenseitige Zusammenwirken ist entscheidend für den Eintritt der Zelle in die Mitose. Auch hier konnten wir für unser Modell das Vorhandensein dieser Achse nachweisen.

Insgesamt scheint das vorgeschlagene Stammzell-Modell sehr gut geeignet, um Fragen der BACE1-Regulation weiter beantworten zu können und eventuell klinisch geeignete Pharmaka zu testen.

Solche Medikamente könnten einen bedeutenden Schritt in der AD-Prävention markieren.