

Forschungsförderung 2001

Kurzbeschreibung

Beeinflussung der Caspasenaktivität in Lymphozyten von Alzheimer Patienten als innovativer Ansatz für eine pharmakologische Interventionsstrategie

Dr. Anne Eckert

Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/M.

In der medizinischen Praxis gewinnen Demenzen zunehmend an Bedeutung. Die gestiegene Lebenserwartung mit dem daraus resultierenden erhöhten Anteil älterer Menschen bedingen einen Morbiditätswandel, der mit einem zunehmenden Anteil an Menschen mit Demenzerkrankungen verbunden ist.

Die häufigste Ursache ist die Alzheimer Demenz (AD). Bei weniger als 10% aller Alzheimer-Fälle liegt ein genetischer Defekt vor (familiäre Form, FAD), der für einen sehr frühen Krankheitsbeginn und einen sehr progressiven Krankheitsverlauf verantwortlich gemacht wird.

Bisher konnten drei verschiedene Gene mit Alzheimer-spezifischen Mutationen bei einem Teil der FAD-Patienten identifiziert werden: das Amyloidvorläuferprotein (APP) auf Chromosom 21, Präsenilin-1 (PS1) auf Chromosom 14 und Präsenilin-2 (PS2) auf Chromosom 1.

Bei über 90% der Patienten tritt die AD sporadisch auf. Bei dieser Form wird angenommen, daß eine Kombination aus umweltbedingten nichtgenetischen und noch unbekanntem genetischen Risikofaktoren geringer Penetranz die Erkrankung multifaktoriell bedingt.

Bekannte Risikofaktoren stellen hier das Altern und das Apolipoprotein E4 dar. Die Neurodegeneration im Morbus Alzheimer ist durch ein progressives Absterben der Gehirnzellen gekennzeichnet. Der daran beteiligte Zelltod verläuft nach einem festgelegtem genetischen Programm, wobei zelluläre Strukturen und die DNA im Zellkern zerstört werden.

Dieser Zelltod wird auch als Apoptose bezeichnet. Bei der Apoptose sind Enzyme, die sogenannten Caspasen, beteiligt. Diese versetzen der Zelle den Todesstoß, indem sie lebenswichtige Proteine zerschneiden.

In Gehirnen von verstorbenen Alzheimer Patienten lassen sich apoptose-spezifische Veränderungen und eine verstärkte Aktivität der am Zelltod beteiligten Caspasen nachweisen.

Interessanterweise läßt sich eine erhöhte Apoptose auch in Blutzellen von Alzheimer Patienten im Vergleich mit gleichaltrigen nicht-dementen Personen nachweisen. Somit zeigen die Blutzellen der Patienten dieselben Veränderungen wie die Gehirnzellen.

Daher bietet die Untersuchung peripherer Blutzellen, wie den Lymphozyten, auf apoptotische Merkmale in der Alzheimer-Krankheit die Möglichkeit, zelluläre Veränderungen ohne aufwendige bildgebende Verfahren bzw. nicht erst bei verstorbenen Patienten zu erfassen.

Wie bereits erwähnt sind Caspasen an der Exekution des Zelltodprogrammes beteiligt. Erste Hinweise deuten darauf hin, daß vor allem eine erhöhte Aktivierung einer bestimmten Caspase, nämlich der Caspase-3, an den Zelltodprozessen der Alzheimer-Krankheit beteiligt ist.

In dem vorliegenden Projekt soll untersucht werden, ob sich eine erhöhte Aktivität dieses Enzyms in Lymphozyten von sporadische Alzheimer Patienten nachweisen läßt. Um zu

überprüfen, ob ähnliche Veränderungen auch bei der familiären Form existieren, werden außerdem Lymphozyten von transgenen Tieren untersucht, die Alzheimer-spezifische Mutationen tragen.

Da es sehr schwierig ist, frische Blutzellen von den weltweit doch nur selten vorkommenden Alzheimerfamilien zu erhalten, wird auf dieses transgene Tiermodell ausgewichen.

Weitere Experimente sollen Aufschluß darüber geben, inwieweit eine solche Methode als Mittel zur Diagnose oder zum Monitoring der Therapie in Betracht kommt