

Hirnliga - Forschungspreis 2001

Prof. Dr. Falk Fahrenholz und Dr. Elzbieta Kojro

Institut für Biochemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

"Constitutive and regulated α -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease"

Das neuropathologische Hauptmerkmal der Alzheimer-Erkrankung ist die Ablagerung von Eiweißen, der Amyloid-Plaques und neurofibrillären Bündel in Hirnregionen, die Sitz wichtiger kognitiver Funktionen sind.

Amyloid-Plaques bestehen aus sogenannten A β -Peptiden, Fragmenten von meist 40 oder 42 Aminosäuren eines größeren Amyloid-Vorläuferproteins.

Ein Hauptziel der kausalen Alzheimer-Therapie muß es sein, die Bildung dieser A β -Peptide zu verhindern bzw. sie abzubauen, falls sie schon entstanden sind.

Den beiden Biochemikern Dr. Elzbieta Kojro und Prof. Falk Fahrenholz gelang die Identifikation eines Enzyms, der α -Sekretase, die das Amyloid-Vorläuferprotein derart spaltet, dass die A β -Peptide nicht gebildet werden. Vielmehr entsteht ein lösliches Fragment, das als Wachstumsfaktor für Neuronen wirkt.

Nach den in den Proceedings der National Academy of Sciences, USA, veröffentlichten Ergebnissen der beiden Preisträger handelt es sich um eine in der Zellmembran verankerte Metalloprotease, deren Aktivität durch verschiedene Hormone und Aktivatoren zellulärer Signalwege gesteigert werden kann.

Das Forscherteam der Mainzer Universität zeigte darüber hinaus, dass die Aktivität der von ihm identifizierten α -Sekretase durch Verringerung der Konzentration des Cholesterins in der Zelle stark erhöht wird.

Aus genetischen, biochemischen und epidemiologischen Studien sind die Zusammenhänge zwischen dem Cholesterin-Metabolismus und der Alzheimer-Erkrankung bekannt, nicht jedoch die hierfür verantwortlichen Mechanismen.

Mit der Identifikation der α -Sekretase wurde somit ein wichtiges Schlüsselmolekül für kausale Therapieansätze für die Alzheimer-Erkrankung entdeckt.