

Forschungsförderung 2004

Glöckner, Frauke

Influence of apolipoprotein E and cholesterol on tau-pathology in AD

Beeinflussen Apolipoprotein E und Cholesterin die Entstehung neurofibrillärer Veränderungen bei der DAT?

Die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die zu schweren Hirnleistungsstörungen führt, die die Pflegebedürftigkeit der Betroffenen bedingen. Die histopathologischen Kennzeichen sind extrazelluläre Ablagerungen von Protein (β -Amyloid), sogenannte Plaques, und primär intrazelluläre Veränderungen des neuronalen Zellskeletts, die als neurofibrilläre Degenerationen bezeichnet werden.

Es gibt vermehrt Hinweise, dass der Cholesterin-Stoffwechsel eine entscheidende Rolle bei Entstehung und Fortschreiten der DAT spielt.

In zellbiologischen Studien wurde gezeigt, dass die Bildung von β -Amyloid durch den Cholesteringehalt der Zellmembranen moduliert wird. Im Tierversuch führte die Fütterung mit cholesterinreicher Nahrung zu einer verstärkten Plaquebildung im Gehirn.

Wir zeigten kürzlich, dass Neurone mit neurofibrillären Veränderungen erhöhtes freies Cholesterin aufweisen. Daraus kann man folgern, dass Cholesterin diese mit der DAT-assoziierten Veränderungen beeinflusst. Ergebnisse retrospektiver Studien stützen diese Vermutung: Cholesterinsenkende Pharmaka aus der Gruppe der Statine verringern die Wahrscheinlichkeit an einer DAT zu erkranken. Wie jedoch Veränderungen des Cholesteringehalts zur Entstehung der Alzheimer'schen Erkrankung beitragen, ist bisher ungeklärt.

Eine wichtige Komponente im Cholesterinstoffwechsel ist Apolipoprotein E. Das Protein ist verantwortlich für die Verteilung von Cholesterin im Gehirn, insbesondere während neuronaler Umbauprozesse. Beim Menschen kommen drei Isoformen dieses Proteins (genannt apoE2, ~3 und ~4) vor, die sich in ihren Bindungseigenschaften unterscheiden. Sie werden durch die entsprechenden Allele e2, e3, e4 des Apolipoprotein-E-Gens codiert. Der Besitz des-e4-Allels ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, an einer DAT zu erkranken. Der Mechanismus, der dazu führt, ist jedoch nicht geklärt. An diesem Punkt setzt die geplante Arbeit an. Wir wollen gezielt die Rolle von Apolipoprotein E als Cholesterintransportprotein bei der Entstehung neurofibrillärer Veränderungen, einem Hauptmerkmal der DAT, untersuchen.

Hierzu sollen Apolipoprotein-E-Expression und Cholesteringehalt in Abhängigkeit von den neuropathologischen Veränderungen und vom Apolipoprotein-E-Genotyp am humanen Hirngewebe charakterisiert werden. Darüber hinaus soll der Einfluss des Cholesterinstoffwechsels auf die Entstehung neurofibrillärer Veränderungen in Abhängigkeit von Apolipoprotein E in einem Tiermodell untersucht werden.

Die Studie soll zeigen, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen dem Apolipoprotein-E-Polymorphismus, dem Cholesterinstoffwechsel im Gehirn und den DAT-assoziierten neurofibrillären Degenerationen.

Dies soll helfen zu klären, ob das mit dem -e4-Allel des Apolipoprotein-4-Gens verknüpfte Erkrankungsrisiko mit der Rolle des Proteins als Cholesterintransporter zusammenhängt. adurch können auch Grundlagen für neue pharmakotherapeutische Strategien gelegt werden, wie der Beeinflussung des Sterolmetabolismus und der Lipoprotein vermittelten Cholesterinaufnahme.