

## Forschungsförderung 2004

Keil, Uta

### **Schlüsselfunktion der Mitochondrien in der Pathogenese der Alzheimer Demenz**

Der Morbus Alzheimer ist eine langsame, jedoch stetig und unaufhaltsam voranschreitende Erkrankung des Gehirns. Die Demenz ist bedingt durch eine initiale Nervenschädigung im Gehirn, gefolgt von deren Absterben. Die Ursachen der Schädigung sind außerordentlich vielfältig und letztendlich auch noch nicht vollständig aufgeklärt.

Vermeehrt gebildete Sauerstoffradikale. Die Anhäufung von  $\beta$ -Amyloid (Hauptbestandteil der in Alzheimer Gehirnen gefundenen extrazellulären Ablagerungen), Anhäufung von Tau (Bestandteil von intrazellulären Bündeln in Gehirnen von Alzheimer Patienten), Induktion von programmiertem Zelltod (Apoptose) und ein gestörter Energiehaushalt können Ursachen des Zelltodes von Nervenzellen sein.

Mitochondrien werden häufig als „Kraftwerke der Zelle“ bezeichnet. Sie sind wichtig für die Bildung von ATP, des Hauptenergielieferanten. Geschädigte Mitochondrien spielen eine entscheidende Rolle bei der Entscheidung, ob eine Zelle stirbt oder weiter lebt. Eine Erniedrigung der mitochondrialen Energiebilanz und des Redoxstatus, ein Verlust des mitochondrialen Membranpotentials (Depolarisation) und eine Verschlechterung der Cytochrom c, die zur Apoptose führen.

Es gibt viele Befunde, dass mitochondriale Störungen bei der Alzheimer Krankheit sehr wichtig sind. Unsere bisherigen Untersuchungen zeigen, dass PC12 Zellen (in vitro), die die Schwedische Alzheimer Mutation im Amyloidvorläuferprotein (APP<sup>sw</sup>) tragen und somit verstärkt Ab produzieren (vergleichbar mit der Situation im Alzheimer Gehirn) mitochondriale Defizite aufweisen. Die APP<sup>sw</sup> Zellen zeigen reduzierte ATP – Spiegel und eine beeinträchtigte mitochondriale Atmungskette. Das heißt der Energiehaushalt in diesen Zellen ist gestört. Außerdem zeigen sie erhöhte Stickstoffmonoxidspiegel (NO – Spiegel). Dieser Befund ist besonders wichtig, denn NO ist in der Lage, die mitochondriale Atmungskette zu stören.

Es scheint also ein Zusammenhang zu bestehen zwischen erhöhter Ab Produktion, gestörtem NO Stoffwechsel und mitochondrialer Fehlfunktion.

In dem vorliegenden Projekt soll nun der NO Stoffwechsel genauer untersucht werden, um Rückschlüsse ziehen zu können, warum APP<sup>sw</sup> Zellen erhöhte NO – Spiegel aufweisen. Außerdem sollen Nervenzellen von APP transgenen Mäusen verschiedener Altersstufen auf mitochondriale Veränderungen untersucht werden.

Ziel ist es hierbei festzustellen, ob die Mitochondrienfunktion in vivo mit der Bildung von intrazellulären Ab bzw. Plaques im Gehirn der transgenen Mäuse korreliert.

Des Weiteren soll auf das zweite charakteristische Merkmal der Alzheimer Krankheit, die Bildung von intrazellulären Ablagerungen bestehend aus dem Protein Tau, näher eingegangen werden. Hierzu werden Zellen, die eine Tau – Mutation tragen auf mitochondriale Veränderungen untersucht. Um Aufschlüsse über eine gegenseitige Beeinflussung von Tau und Ab zu erhalten, sind zusätzlich Kotransfektionen der Tau – Zellen mit APP geplant.

Ein genaues Wissen über die bei dem Absterben von Nervenzellen beteiligten mitochondrialen Mechanismen wird dazu beitragen, die Wirkweise von mitochondrien-stabilisierenden Arzneistoffen besser verstehen zu können.