

## Forschungsförderung 2001

Kurzbeschreibung

### **Untersuchungen zur Funktion des humanen ARC Gens in der Pathogenese der Alzheimer Demenz**

**Dr. Joachim Kremerskothen,**  
Westfälische-Wilhelms-Universität Münster

Die Fähigkeit des Gehirns, gelernte Erfahrungen über einen sehr langen Zeitraum zu speichern, nennt man Gedächtnis. Es ist eines der wesentlichsten Eigenschaften des Gehirns und stellt erst die Grundlage für die Sprache, das Urteilsvermögen und die Abstraktionsfähigkeit des Menschen dar. Ohne ein funktionierendes Gedächtnis verliert der Mensch seine sozialen Kontakte, seine Geschichte und schließlich seine eigene Identität.

Bereits in frühen Phasen der Alzheimer-Krankheit ist ein schleichender aber unaufhaltsam fortschreitender Verlust der Gedächtnisleistungen (Demenz) zu bemerken. Im Endstadium der Krankheit ist aus einer eigenständigen Persönlichkeit ein psychisch-pflegebedürftiger Patient geworden. Somit stellt diese Hirnleistungsschwäche eine der größten medizinischen und sozialen Probleme der heutigen Zeit dar. Über den Ursachen der Alzheimer-Erkrankung ist bisher wenig bekannt. Offensichtlich kommt es jedoch in bestimmten Hirnarealen zunächst zu einer gestörten Signalweiterleitung und später zu einem vermehrten Tod von Nervenzellen. Bereits die anfängliche Deregulierung der Reizübertragung führt zu ersten Gedächtnisverlusten.

Das vorgestellte Projekt beschäftigt sich genau mit diesen frühen Prozessen der Alzheimer Demenz. Dabei konzentrieren sich die Untersuchungen auf die Synthese des ARC Proteins unter normalen und pathologischen Bedingungen. Das ARC Protein wird von dem activity-regulated cytoskeleton-associated gene kodiert und ist ausschließlich in Nervenzellen zu finden.

Hier besitzt es eine Funktion bei der kontinuierlichen Neuvernetzung von Neuronen, einem Vorgang, der als „Synaptische Plastizität“ bezeichnet wird. Erst dieser dynamische Prozess ist die Grundlage für eine langandauernde Informationsspeicherung im Gehirn.

Wird nun die ARC Proteinsynthese bei Versuchstieren blockiert, so entstehen daraus Gedächtnis- und Lernstörungen, was auf eine zentrale Funktion des Moleküls bei diesen Prozessen hinweist.

Das ARC Protein wird nicht kontinuierlich, sondern erst nach einer Aktivierung der Nervenzelle gebildet. Zu den Aktivatoren der Expression gehören psychomotorische Drogen (Koffein, Kokain) sowie eine elektrische Reizung der Neuronen. Wir konnten nun in unseren Untersuchungen herausstellen, dass auch der Botenstoff Acetylcholin einen Induktor der ARC Proteinsynthese darstellt.

Acetylcholin ist ein wichtiger Neurotransmitter im Gehirn und bewirkt nach der Bindung an bestimmte Rezeptoren eine Aktivierung verschiedener Signalketten in den Nervenzellen. Bei Alzheimer Patienten ist der normale Gehalt an Acetylcholin im Gehirn sehr stark herabgesetzt, sodass auch nachgeschaltete Prozesse, wie etwa die ARC Proteinsynthese, gestört sind. Dies führt dann in Folge zu den krankheitsbedingten Gedächtnisverlusten.

Wir möchten in unseren zukünftigen Untersuchungen den genauen Mechanismus der Acetylcholin-vermittelten ARC Expression in den Nervenzellen analysieren, um zu einem besseren Verständnis der molekularen Vorgänge in frühen Phasen der Alzheimer Demenz beizutragen.

Dies könnte in Zukunft eine Grundlage für die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten darstellen.