

Forschungsförderung 2008

Leuner, Kristina
Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel
Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt

Kurzbeschreibung

TRPC6 Aktivierung – ein möglicher neurotropher Therapieansatz bei der Alzheimer Demenz

Neurotrophe Faktoren, wie der „Nerve Growth Faktor“ (NGF), sind kleine Proteine, die als Modulatoren des neuronalen Überlebens, des Neuritenwachstums und der synaptischer Konnektivität in dem zentralen Nervensystem (ZNS) eine wichtige Rolle von der embryonalen Entwicklung bis hin ins hohe Alter spielen. Zusätzlich sind Neurotrophine in der Lage neuronale Degeneration zu hemmen. Ein wichtiges Mitglied der Familie der neurotrophen Faktoren, NGF, ist in letzten Jahren in den Fokus des Interesses von Alzheimer Forschern gerückt. Während der Progression der Alzheimer Demenz degenerieren überproportional cholinerge Neuronen im Nukleus basalis Meynert, die essentiell für die cholinerge Innervation des cerebralen Cortex sind, besonders stark. Sie spielen eine Schlüsselrolle für die Gedächtnis- und die Konzentrationsleistung. Es konnte von unterschiedlichen Gruppen gezeigt werden, daß gerade das Überleben dieser Neurone besonders von NGF abhängig ist. Dies führte zur Hypothese, das das Absterben der cholinergen Neurone im Nukleus Basalis Meynert in der Spätphase der Alzheimer Demenz durch einen Mangel an neurotrophen Faktoren, vor allem durch einen Mangel von NGF ausgelöst wird. Eine vor kurzem veröffentlichte Phase I Studie an acht Alzheimer Patienten zeigte, dass im Rahmen einer Gentherapie durch Implantation von genetisch veränderten autologen Fibroblasten, die humanes NGF produzieren, die Verschlechterung des kognitiven Defizites bei Alzheimer Patienten aufgehalten werden konnte und sich die Glukoseutilisation im ZNS der Probanden stark verbesserte. Bei einer weiteren Studie an drei Alzheimer wurden Katheter in den rechten lateralen Ventrikel des Hirnes der Patienten implantiert und anschließend über 3 Monate NGF infundiert. Neben moderaten positiven Effekten ist diese Therapieform von starken Schmerzen und Gewichtsverlust begleitet. Diese komplizierten nebenwirkungsreichen und kostenintensiven Therapieformen waren notwendig, da NGF als hydrophiles Molekül ist die Bluthirnschranke nicht überwinden kann. Trotz ihrer vorläufigen Charakteristik können beide Studien aber zu einem gewissen Grad als „Proof of Concept“ angesehen werden.

Eine wesentlich einfachere, nebenwirkungsärmere und kostengünstigere Alternative wären Arzneistoffe, die in der Lage sind die Bluthirnschranke zu passieren und im ZNS ähnliche Effekte besitzen wie NGF. Erste Befunde aus unserer Arbeitsgruppe lassen vermuten, dass das aus der Antidepressivaforschung stammende Hyperforin und chemisch vereinfachte Hyperforin-Derivate eine solche Substanzklasse darstellen könnten, da sie i) NGF-artige Effekte auf die Ausdifferenzierung cholinergischer Neurone besitzen, ii) nach oraler Gabe im Gehirn von Versuchstieren nachweisbar sind. Hyperforin und die chemisch vereinfachten Hyperforin-Derivate vermitteln ihre NGF-artige Wirkung über den klassischen transienten Rezeptor Kanal TRPC6, einem nicht-selektiven Kationen-Kanal. TRPC6 Kanäle werden auch durch den „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF) aktiviert und sind essentiell für das neuronale Überleben im Kortex und im Hippokampus. Des weiteren konnte gezeigt werden, daß NGF in PC12 Zellen zu einem Calcium-Influx über einen nichtselektiven Kationenkanal führt, der allerdings noch nicht genau charakterisiert ist. Aus diesem Grund wollen wir überprüfen, ob NGF einen Teil seiner neurotrophen Wirkungen in PC12 Zellen über TRPC6 vermittelt und über welche Signaltransduktionskaskade Hyperforin und die chemisch vereinfachten Hyperforin-Derivate Neuriten-Wachstum vermitteln. Der zweite Schwerpunkt liegt auf der Fragestellung, ob Hyperforin und die Derivate auch im in vivo Experiment NGF-artige Wirkungen aufweisen. Hier sollen 2 unterschiedliche Modelle

verwendet werden, ein Tiermodell mit einer Läsion im Neokortex und AD11 Tiere, die anti-NGF Antikörper exprimieren und ein altersabhängiges cholinerges Defizit aufweisen.