

Forschungsförderung 2000

Kurzbeschreibung

Untersuchungen zur gehirnspezifischen Expression potentieller -Sekretasen und deren Beteiligung an der Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins

Dr. Rolf Postina

Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
Institut für Biochemie, Becherweg 30,
55099 Mainz

In Gehirnen von Patienten mit Morbus Alzheimer sind vermehrt Ablagerungen von unlöslichen Eiweißmolekülen zu finden. Diese Moleküle entstehen aus dem sogenannten Amyloid-Vorläuferprotein, sind toxisch für Nervenzellen und mit verantwortlich für das so gefürchtete Krankheitsbild der Demenz.

Der Arbeitsgruppe von Prof. Falk Fahrenholz gelang es, ein Enzym mit dem Namen ADAM 10 zu identifizieren, welches das Amyloid-Vorläuferprotein derart spaltet, daß die Bildung der unlöslichen krankheitsverursachenden Amyloid-Eiweißmoleküle verhindert oder verringert wird. Das stattdessen entstehende, lösliche Eiweißmolekül spielt eine Rolle als Wachstums- oder Schutzfaktor für Nervenzellen und ist für die Gedächtnisbildung und -festigung wichtig.

Eine Erhöhung der Aktivität dieses seit langem gesuchten Enzyms mit der Bezeichnung Sekretase dürfte sich demnach positiv auf den Verlauf der Alzheimer'schen Erkrankung und die Gedächtnisleistung von Alzheimerpatienten auswirken. Daher sind Therapieansätze denkbar, die auf eine Aktivitätserhöhung dieses Enzyms oder auf dessen Verfügbarkeit ausgerichtet sind. Weiterhin kann dessen Verfügbarkeit eventuell als diagnostisches Werkzeug beim Nachweis der Alzheimer'schen Demenz genutzt werden.

Neben dem als -Sekretase identifizierten ADAM 10 wurde bei zwei weiteren Vertretern dieser Proteinfamilie eine ähnliche Aktivität nachgewiesen.

Im Mittelpunkt des geförderten Projektes stehen daher Untersuchungen, die klären sollen, welchen tatsächlichen Beitrag jede dieser potentiellen -Sekretasen zur Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins liefert und wie groß deren Verfügbarkeiten im menschlichen Gehirn sind.

Auf diesem Weg sollen der bzw. die aussichtsreichsten Sekretase-Kandidaten für die Diagnose und Therapie der Alzheimer'schen Demenz ermittelt werden.