

Forschungsförderung 2000

Kurzbeschreibung

”Homöostase des Glucose/Energiestoffwechsels - Auswirkungen auf den Metabolismus des Amyloidvorläuferproteins und die intrazelluläre Produktion von vernetzungsaktiven AGEs”

PD Dr. Reinhard Schinzel,
Physiologische Chemie I,
Theodor-Boveri-Institut,
Biozentrum
Am Hubland,
97074 Würzburg

Das Forschungsprojekt soll die Auswirkungen von alters- und krankheitsbedingtem Energiemangel auf zwei wichtige biochemische Vorgänge in Nervenzellen, die zu den charakteristischen Veränderungen im Gehirn von Alzheimer Patienten und damit zur Demenz führen, untersucht werden.

Einer dieser Vorgänge ist die Ablagerung eines unlöslichen Eiweißfragments (Amyloidpeptid) im Gehirn, die zu den sogenannten senilen Plaques führt. Diese können als Entzündungsherde wirken und so benachbarte Nervenzellen schädigen.

Die zweite Veränderung bei Alzheimer ist die Bildung von fadenförmigen Eiweißablagerungen innerhalb der Nervenzellen. Diese Ablagerungen können durch eine chemische Reaktion mit Zuckern (Bräunungsreaktion oder Bildung von advanced glycation endproducts) so vernetzt werden, dass sie unwiederbringlich verklumpen und notwendige Transportvorgänge in der Zelle behindern.

In diesem Projekt soll der Einfluss der Energieversorgung der Nervenzellen auf diese Prozesse untersucht werden. Dabei wird in kultivierten Nervenzellen durch stufenweisen Entzug der zur Energieproduktion gerade in Nervenzellen besonders wichtigen Glukose ein Energiemangel ausgelöst.

Zunächst wird untersucht, ob die oben beschriebenen zwei Alzheimer-typischen Veränderungen durch Energiemangel ausgelöst oder beschleunigt werden. Denkbar ist, dass die Abwehrsysteme gegen Sauerstoff-bedingte Schäden erschöpft werden oder dass die Synthese des Vorläuferproteins des Amyloidplaques, das APP-Protein, beeinträchtigt wird.

Zur Entwicklung von neuen Therapieansätzen wird untersucht, ob dieser Energiemangel und die durch ihn verursachten biochemischen Veränderungen auch durch die Zugabe von Pharmazeutika ausgeglichen werden kann.

Es ist denkbar, dass solche Medikamente, die z.B. bereits zur Behandlung von diabetischen Nervenfunktionsstörungen zugelassen sind, auch den Ausbruch der Alzheimer'schen Krankheit verzögern oder gar verhindern könnten.