

Forschungsförderung 2005

Simons, Mikael

The role of A β oligomers in the pathogenesis of Alzheimer's disease

Die Alzheimer Krankheit ist die häufigste Ursache der krankhaften Abnahme der intellektuellen und geistigen Fähigkeiten im Alter. Charakteristisch für die Erkrankung sind Proteinablagerungen im Gehirngewebe der Patienten. Diese Ablagerungen bestehen hauptsächlich aus dem so genannten A β -Peptid. Ursprünglich ist man davon ausgegangen, dass diese amyloiden Plaques Hauptursache für die klinischen Symptome und für den Untergang von Nervenzellen sind. Die neuesten Untersuchungen zeigen jedoch, dass kognitive Symptome schon vor der Ablagerung amyloider Plaques entstehen. Man nimmt deshalb an, dass nicht die Ablagerungen selbst, sondern ihre Vorstufen für die Störung der Nervenfunktion verantwortlich sind. Diese frühen Vorstufen bestehen aus A β -Oligomeren, die sich frei im extrazellulären Raum des Gehirns bewegen können und somit ihre toxische Wirkung im gesamten Gehirn und nicht nur am Ort der Ablagerung entfalten können. Tatsächlich ist bereits gezeigt worden, dass diese Oligomere an die synaptische Membran binden und damit die Gedächtnisleistung beeinflussen können. Ziel dieses Projektes ist es, herauszufinden, an welches synaptische Protein A β -Oligomere binden und wie dadurch die Funktion der Synapse beeinträchtigt wird. Dazu sollen stabile A β -Oligomere *in vitro* hergestellt und zu kultivierten Hippocampus-Neuronen gegeben werden, um den Bindungspartner der Oligomere an der Synapse zu identifizieren. In einem weiteren Schritt sollen Konformationsabhängige Antikörper hergestellt werden, die spezifisch A β -Oligomere erkennen sollen und mit deren Hilfe Oligomer/Protein-Komplexe aus Gewebeproben von Alzheimer Patienten isoliert werden sollen. Wir erhoffen uns durch diese Arbeiten ein besseres Verständnis über die molekularen Mechanismen der synaptischen Dysfunktion, wie sie bei der Alzheimer Krankheit auftritt, zu gewinnen.