

Entstehung für neue Form von erblichem Alzheimer entschlüsselt und neuen Schutzmechanismus entdeckt

Entstehung für neue Form von erblichem Alzheimer entschlüsselt und neuen Schutzmechanismus entdeckt
Weltweit sind schätzungsweise 35 Millionen Menschen an Alzheimer erkrankt. Bei Betroffenen kommt es zu einem Funktionsverlust und zum Absterben von Nervenzellen. Dieser Prozess führt zu einer zunehmenden Verminderung der Gedächtnisleistung und zu Demenz. Nur die wenigsten Fälle von Alzheimer sind erblich. "Etwa 0,5 - 1 Prozent", schätzt Prof. Willnow. Dennoch sind diese erblichen Formen für die Wissenschaft wichtig, da sie einen Einblick in die genetischen Ursachen der Krankheit erlauben, welche wahrscheinlich auch bei der häufigen Form der Krankheit, der sogenannten sporadischen Form, eine Rolle spielen. In den meisten Fällen sind die Auslöser für die sporadische Erkrankung nämlich noch unbekannt und Forscher suchen nach genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen, die diese hervorrufen.

Hauptbeschuldiger im Entstehungsprozess der Alzheimer-Krankheit ist ein kleines Eiweißbruchstück, das beta amyloid Peptid, kurz A-beta genannt. Es entsteht aus einem größeren Vorläuferprotein, dem APP. Zwei verschiedene molekulare Scheren (Secretasen genannt) zerkleinern APP zu A-beta. Eigentlich ein völlig normaler Vorgang, der bei jedem gesunden Menschen im Gehirn abläuft. Wozu, ist noch nicht ganz klar, aber Forscher vermuten, dass A-beta die Aktivität der Nervenzellen (Neuronen) drosselt. Wahrscheinlich wird A-beta als natürliche Antwort auf Nervenzellaktivität gebildet, um eine Überreaktion von Neuronen zu verhindern. Gefährlich wird es erst dann, wenn zu viel A-beta entsteht und der Körper es nicht mehr entsorgen kann. Dann wird die Kommunikation von Nervenzellen gestört. Kognitive Defekte sind die Folge. Zuviel A-beta führt außerdem zur Entstehung der gefürchteten Ablagerungen (Plaques) im Gehirn, welche die Nervenzellen noch zusätzlich schädigen. "Da mit zunehmendem Lebensalter die Menge an A-beta im Gehirn immer weiter ansteigt, nimmt das Risiko, im Alter an Alzheimer zu erkranken, dramatisch zu", erläutert Prof. Willnow.

Nervenzellen selbst produzieren Schutzfaktor
Vor wenigen Jahren hatte Prof. Willnows Forschungsgruppe entdeckt, dass gesunde Nervenzellen einen Schutzfaktor bilden, der die Produktion von A-beta vermindert. Sie konnten zeigen, dass ein Verlust dieses Schutzfaktors, des Transportproteins SORLA (engl. für: sorting protein-related receptor) bei Mäusen zu vermehrter A-beta-Bildungen führt. Das gleiche Phänomen konnten die Forscher auch im Gehirn von Alzheimer-Kranken sehen. Einige Patienten bilden kein SORLA, sodass vermehrt giftiges A-beta entsteht und sich im Gehirn ablagert.

Weltweite genetische Untersuchungen einer Vielzahl von Arbeitsgruppen unterstützten diese Hypothese", erklärt Prof. Willnow. Sie zeigen, dass bestimmte Genvarianten von SORLA, die zu einer verringerten Bildung des Schutzfaktors führen, in Patienten mit Alzheimer vermehrt auftreten. Demnach produziert das Gehirn mancher Menschen nur unzureichende Mengen an SORLA. "Ihr Risiko an Alzheimer zu erkranken, ist deutlich erhöht", sagt Prof. Willnow. Der Forscher geht davon aus, dass hohe SORLA-Spiegel im Gehirn vor der Alzheimer-Krankheit schützen, niedrige SORLA-Spiegel dagegen das Risiko an Demenz zu erkranken, erhöhen.

Nachweis erbracht: Drastischer Rückgang von A-beta durch erhöhte SORLA-Spiegel
Die Frage die sich die Forscher jetzt stellten war, ob eine Erhöhung der Produktion des Schutzfaktors SORLA das Gehirn vor A-beta-Bildung schützt, und wenn ja über welchen Mechanismus? Diese Hypothese prüften sie jetzt erstmals in genetisch veränderten Mäusen, welche neben ihren körpereigenen SORLA-Genen noch eine zusätzliche SORLA Gen-Kopie im Erbgut tragen. Sie produzieren deshalb etwa viermal mehr Schutzfaktor als normale Tiere. Die Forscher konnten tatsächlich zeigen, dass die erhöhte Produktion des Schutzfaktors die Menge an A-beta im Gehirn der Tiere drastisch reduziert.

Neu: Schutzmechanismus wirkt schon im Innern der Nervenzellen
Die Studien der Berliner Wissenschaftler haben aber nicht nur bewiesen, dass eine erhöhte Produktion von SORLA das Gehirn vor A-beta-Produktion schützt. Sie haben auch einen Mechanismus herausgefunden, wie der Faktor wirkt und gezeigt, dass er bereits im Zellinnern aktiv ist. Normalerweise wird A-beta, in der Nervenzelle gebildet und dann ausgeschleust, um die Kommunikation von Nervenzellen von außen zu regulieren.

Jetzt konnten die Forscher beobachten, dass SORLA das frisch produzierte A-beta zu fassen bekommt bevor es aus der Nervenzelle geschleust wird und es noch im Zellinnern in eine Art Schredder packt. Dieser Schredder ist eine Zellstruktur, das Lysosom, in der die Zelle Eiweißkörper abbaut. "SORLA transportiert einen Teil des gebildeten A-beta zum Lysosom und reduziert damit schon im Zellinnern die Menge des Zellgiftes. Wenn die Aktivität von SORLA hoch ist, wird weniger A-beta freigesetzt und die Nervenzellen werden somit weniger geschädigt", erläutert Prof. Willnow den Befund.

Entdeckung auch von Bedeutung für familiären Alzheimer
Wie wichtig unsere Erkenntnisse sind, die wir bei transgenen Mäusen über diese Krankheit gewonnen haben, machen auch unsere Untersuchungen an einer Mutation im SORLA-Gen deutlich, die französische Forscher in einer Familie entdeckt hatten, von denen einige Mitglieder an familiärem Alzheimer leiden. "Die Mutation liegt genau an der Stelle in SORLA, wo es an A-beta bindet. Bei Patienten mit dieser Mutation kann SORLA A-beta nicht mehr binden und es zu den Lysosomen zum Abbau bringen. Dadurch gelangt zu viel A-beta aus den Zellen und es kommt zur erhöhten Blockade der Nervenzell-Kommunikation.

Suche nach Wirkstoffen
Derzeit suchen wir", so Prof. Willnow weiter, "nach Wirkstoffen mit denen es gelingt, die Produktion von SORLA in menschlichen Nervenzellen anzukurbeln. Langfristig könnte die Anwendung solcher Wirkstoffe das Gehirn von Patienten vor übermäßiger A-beta-Produktion schützen und das Fortschreiten der Altersdemenz verlangsamen."

*Lysosomal Sorting of Amyloid- β by the SORLA Receptor Is Impaired by a Familial Alzheimer's Disease Mutation
Authors: Safak Caglayan1, Shizuka Takagi-Niidome2, Fan Liao3, Anne-Sophie Carlo1, Vanessa Schmidt1, Tilman Burgert1, Yu Kitago2, Ernst-Martin Füchtbauer4, Annette Füchtbauer4, David M. Holtzman3, Junichi Takagi2* and Thomas E. Willnow1*
Affiliations: 1Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany; 2Institute for Protein Research, Osaka University, Osaka, Japan; 3Department of Neurology, Washington University, and Department of Neurology, Hope Center for Neurological Disorders, St. Louis, US; and 4Department of Molecular Biology, Aarhus University, Aarhus, Denmark.

Kontakt: Barbara Bachtler
Pressestelle
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch
in der Helmholtz-Gemeinschaft
Robert-Rössle-Straße 10
13125 Berlin
Tel.: +49 (0) 30 94 06 - 38 96
Fax: +49 (0) 30 94 06 - 38 33
e-mail: presse@mdc-berlin.de
http://www.mdc-berlin.de/  http://www.pressrelations.de/new/pmcounter.cfm?n_pिनr_=557087" width="1" height="1"/>

Pressekontakt

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

13125 Berlin

presse@mdc-berlin.de

Firmenkontakt

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

13125 Berlin

presse@mdc-berlin.de

Das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) betreibt biomedizinische Grundlagenforschung. Wir versuchen, die Ursachen von Krankheiten auf molekularer Ebene aufzuspüren, um diese besser erkennen und behandeln zu können und um ihnen besser vorzubeugen. Unser Ziel ist es, die gewonnenen Erkenntnisse möglichst rasch in die Anwendung zu überführen.