



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Der Einfluss des Acyl-CoenzymA:Cholesterol-Acyltransferase-Inhibitors Avasimibe auf den Metabolismus des in der Alzheimer Krankheit relevanten β -Amyloid Peptids im Tierversuch

Autor: Matthias Würth
Institut / Klinik: Neurologische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. K. Faßbender

Ein zentrales Moment in der Pathogenese der Alzheimer Demenz (AD) ist die Bildung der Amyloid-Peptide aus dem Amyloid-Precursor-Protein und ihre nachfolgende Ablagerung. In den letzten Jahren zeichnete sich, vorwiegend in epidemiologischen Studien, ein Zusammenhang zwischen der Pathophysiologie der AD und dem Cholesterinstoffwechsel ab.

Die Acyl-CoenzymA:Cholesterol-Acyltransferase (ACAT) ist ein Schlüsselenzym im Cholesterinmetabolismus, indem sie die Bildung von Cholesterinestern aus freiem Cholesterin in der Zelle katalysiert.

In der vorliegenden Arbeit wurden in einem kontrollierten Fütterungsversuch am Meerschweinchen die Auswirkungen des neu entwickelten ACAT-Inhibitors Avasimibe auf die amyloidogenen Peptide $A\beta_{1-40}$ und $A\beta_{1-42}$ untersucht. In einer ersten Versuchsgruppe wurde durch Avasimibe-Zufütterung eine experimentelle Hypocholesterinämie und Senkung des intrazellulären Cholesterinester-Pools erzielt; in einer zweiten Versuchsgruppe wurde zunächst durch Cholesterinzufütterung eine Hypercholesterinämie erzeugt und schließlich auch hier der Einfluss einer zusätzlichen Avasimibe-Beimischung zum weiterhin cholesterinhaltigen Futter untersucht. Im Studienverlauf über sieben Wochen wurde jedem Tier fünfmalig Liquor abpunktiert. Die Konzentrationsbestimmungen des $A\beta_{1-40}$ und $A\beta_{1-42}$ im Liquor mittels ELISA zeigten mit einer Reduktion der Peptide um 20,2% bzw. 12,5% im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Tendenz zur verringerten Bildung amyloidogener Peptide unter Avasimibe-Behandlung.

In weiterführenden Analysen ergab die gaschromatographische Vermessung der Lipidextraktionen aus dem Hirngewebe für die Avasimibe-Gruppe die niedrigsten Konzentrationen an $A\beta_{1-40}$ und $A\beta_{1-42}$. In konsistenter Weise zeigten die Messungen des α -Synucleins und des 24-OH-Cholesterins im Gehirn, beides Marker der neuronalen Degeneration, die niedrigsten Werte in der Avasimibe-Gruppe. Aufgrund der geringen Anzahl der Versuchstiere konnten keine statistischen Signifikanzen erzielt werden, jedoch ergaben die Messungen der einzelnen Parameter deutliche Trends, die in übereinstimmender Weise darauf hindeuten, dass die durch ACAT-Inhibition bewirkte Beeinflussung des Cholesterinmetabolismus zu verminderter neuronaler Degeneration führt.

Die Arbeit zeigt, dass Avasimibe in der getesteten Dosierung (60 mg/kg KG pro Tag) ein im Tierversuch problemlos zu verabreichendes Medikament ohne Nebenwirkungen ist, so dass es sich für weitere Versuche auf diesem Gebiet empfiehlt. Weitere Versuche, mit einer größeren Anzahl an Versuchstieren, sind empfehlenswert, um die positiven Tendenzen dieser Studie weiter zu untersuchen. Die medikamentöse Blockierung der ACAT könnte sich als vielversprechender Ansatzpunkt in der Prävention der Alzheimer Demenz erweisen.