

Marco Düring
Dr. med.

Über die Bedeutung des Amyloid Beta 42 bei der Pathogenese der Alzheimer-Demenz und die Identifizierung von Einflüssen auf seine Entstehung

Geboren am 07.03.1978 in Schweinfurt
Staatsexamen am 25.10.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Psychiatrie
Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Schröder

Schon lange wird ein Einfluss des Amyloid Beta (Abeta), bei der Alzheimer Krankheit diskutiert. Die vorliegende Arbeit ermöglicht erstmals die Bedeutung von Abeta für die Pathogenese der Alzheimer-Demenz rechnerisch zu erfassen und etabliert Methoden, um Einflüsse auf dessen Entstehung als mögliche therapeutische Ziele zu identifizieren.

Die pathogenetischen Mechanismen der Alzheimer-Erkrankung wurden größtenteils anhand familiärer Formen erforscht. Autosomal-dominante Punktmutationen in 3 bekannten Genen verursachen diese mit wahrscheinlich vollständiger Penetranz vererbten Demenzen; der weitaus größte Teil der Mutationen tritt in dem Gen Presenilin-1 (PS1) auf. Das gemeinsame Merkmal der Mutationen ist die gesteigerte Produktion von Amyloid Beta 42 (Abeta42), das endoproteolytisch durch den konsekutiven Schnitt von Beta- und Gamma-Sekretase entsteht. Für dieses Peptid – Baustein für die bereits von Alois Alzheimer beschriebenen Amyloid-Plaques – konnten in Zellkultur und Tierexperimenten neurotoxische Eigenschaften nachgewiesen werden; ein kausaler Zusammenhang zur Alzheimer-Demenz ist damit gesichert. Die Stärke des Einflusses konnte bisher jedoch nicht mit wissenschaftlichen Methoden erfasst werden. Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen zudem für die genannten Mutationen andere, von der Amyloid-Pathologie unabhängige Mechanismen auf, die auch zur Krankheitsentstehung beitragen könnten. Bis heute war es nicht möglich die verschiedenen Pathomechanismen in Bezug auf die Krankheitsentstehung zu gewichten.

In der vorliegenden Arbeit wurden 14 PS1-Mutationen in einem optimierten Zellkultursystem auf ihre Fähigkeit zur Überproduktion von Abeta42 untersucht. Dabei zeigte sich ein hochsignifikanter und unerwartet starker Zusammenhang zwischen der mutationsspezifischen Menge an Abeta42 und dem jeweiligen mittleren Erkrankungsalter von Patienten ($r = 0.98$; $p < 0.001$): Die vermehrte Produktion von Abeta42 geht mit einer Verschiebung des mittleren Erkrankungsalters zu jüngeren Jahren einher. Aus der Korrelation folgt, dass 96 Prozent der Änderung des mittleren Erkrankungsalters durch die Änderung der Abeta42-Überproduktion erklärbar sind. Da ein kausaler Zusammenhang zwischen Abeta42 und der Entstehung der Alzheimer-Demenz angenommen werden kann, ermöglichen die erhobenen Daten erstmals die Amyloid-Pathologie als entscheidenden Mechanismus der PS1-Mutationen zu bezeichnen; andere Mechanismen treten nach diesen Resultaten in den Hintergrund.

Die Arbeit zeigt ferner auf, dass die erstmalige Quantifizierung dieses überraschenden Zusammenhanges durch die hier etablierten Expressions-, Zellkultur- und Analysesysteme möglich wird. Sie ermöglichen die valide Bestimmung von Abeta-Mengen aus Zellkulturüberständen mit bisher nicht erreichter Genauigkeit.

Aufgrund der zentralen Rolle von Abeta42 in der Pathogenese beschäftigt sich der zweite Teil der Arbeit mit dessen Entstehung. Verschiedene Ansätze verfolgen einerseits die Identifizierung von Einflüssen auf die Schnittspezifität der Gamma-Sekretase, die sich in Veränderungen des Abeta40/42-Verhältnisses niederschlagen; andererseits sollen neue

Konzepte Einwirkungen auf die Enzymaktivität ohne Berücksichtigung der Schnittspezifität identifizieren. Für beide Ansätze wurden Reportersysteme entwickelt, etabliert und getestet. Ein Reportersystem aus einem Abeta-Fusionsprotein mit Transkriptioninhibitor und dem darunter reguliertem Reportergen erwies sich geeignet für die Messung der Gamma-Sekretase-Tätigkeit.