



ALZHEIMER FORSCHUNG DIREKT

480.000 € FÜR DIE ALZHEIMER-FORSCHUNG

So viel Geld wie noch nie zuvor, nämlich 480.000 €, konnte die Alzheimer Forschung Initiative für Forschungsprojekte ausgeben. Acht spannende und Erfolg versprechende wissenschaftliche Arbeiten können gefördert werden. Die Ergebnisse werden unser Verständnis für die immer noch weitgehend unbekanntesten Vorgänge in den Zellen erweitern und die Veränderungen durch die Alzheimer-Krankheit erhellen. Die neuen Arbeiten möchten wir Ihnen hier vorstellen.

Die Alzheimer-Krankheit oder Alzheimer-Demenz (AD) ist eine der häufigsten Formen der senilen Demenz, die vorwiegend bei Menschen über 65 Jahren auftritt und bei der mit zunehmendem Alter das Erkrankungsrisiko steigt. Sie ist durch die Bildung von Neurofibrillenbündeln und Plaques im Gehirn charakterisiert. Die Plaques bestehen aus unlöslichen β -Amyloid-Peptiden, die aus dem fehlerhaften Abbau des Amyloid Vorläufer Proteins (Amyloid Precursor Protein, APP) entstehen und durch die Enzyme β - und γ -Sekretase „herausgeschnitten“ werden.



Dr. Elzbieta Kojro

APP wird in der Regel durch die α -Sekretase gespalten, doch führen Alzheimer typische Störungen zu der verstärkten Bildung von $A\beta$ -Peptiden.

Vier zur Förderung ausgewählte Projekte, von Kojro, Kögel, Tikkanen und das Pilotprojekt von Rajendran widmen sich der Aufklärung der Vorgänge um das Amyloid Vorläufer Protein, das eine so bedeutende Rolle bei der Alzheimer-Krankheit spielt.

α -Sekretase-Aktivierung in vivo durch PACAP

Die enzymatische Spaltung des Amyloid Vorläufer Proteins (APP) durch die α -Sekretase verhindert die Bildung amyloidogener Peptide und führt zur Freisetzung von löslichem APP α , das neuroprotektive Eigenschaften hat. Daher könnte die Stimulation der α -Sekretase-Aktivität eine positive Wirkung haben und die pharmakologische Hochregulation der α -Sekretase wäre ein möglicher Ansatz zur Behandlung der Alzheimer-Demenz (AD).

Kürzlich entdeckten **Dr. Elzbieta Kojro** und ihre Mitarbeiter am Institut für Biochemie der Universität Mainz, dass das Neuropeptid PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating poly-peptide) als starker Aktivator der α -Sekretase wirkt; dieser Effekt wird über den in den Gehirnbereichen Kortex und Hippokampus vorkommenden PAC1-Rezeptor vermittelt.

Vorhergehende in vivo Ergebnisse der Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass die intranasale Applikation von PACAP bei jungen APP-transgenen Mäusen die Sekretion von neuroprotektivem APP α deutlich steigerte und die Produktion löslicher $A\beta$ -Peptide verringerte. Jetzt soll geprüft werden, ob die Behandlung mit PACAP einen Ansatz für die Alzheimer-Therapie darstellt.

Die physiologische Rolle von APP bei der Neuroprotektion

Die normale, physiologische Rolle des APP-Gens ist zurzeit noch weitgehend unklar. Frühere Studien der Arbeitsgruppe von **Privat-Dozent**

EDITORIAL



Liebe Leserin,
lieber Leser,

in dieser Ausgabe liegt der Schwerpunkt auf der Vorstellung der neuen Projekte.

Wir bemühen uns immer, die Arbeiten verständlich zu beschreiben. Da es sehr wissenschaftliche Texte sind, haben wir für Sie ein Glossar auf Seite 3 angelegt. Es soll helfen, die komplizierten Vorgänge besser zu verstehen.

Mittel- bis langfristig dienen alle diese Projekte dazu, neue Behandlungswege zu entwickeln, um den Betroffenen zu helfen. Ohne die von uns geförderte Grundlagenforschung gibt es keine Hilfe für die Patienten.

Meinem Dank an die Spender, an die Stifter und an die Menschen, die in Ihrem Vermächtnis die Alzheimer Forschung Initiative e.V. so großzügig bedacht haben, möchte ich an dieser Stelle nochmals Ausdruck verleihen. Ohne sie wäre das alles nicht möglich geworden.

Ihre

Dr. Ellen Wiese
Alzheimer Forschung Initiative e.V.



480.000 € FÜR DIE ALZHEIMER-FORSCHUNG

Dr. Donat Kögel, Universitätsklinik Frankfurt, legen die Vermutung nahe, dass APP im Gehirn eine starke neuroprotektive Wirkung entfaltet. Kögel stellt die Hypothese auf, dass der Verlust der physiologischen Funktion von APP (Schutz vor dem Nervenzelltod) bei der Entwicklung der AD von grundlegender Bedeutung ist. In diesem Projekt wird die physiologische Rolle von APP bei der Modulation verschiedener Stress-Signalwege erforscht.

Da es immer mehr Hinweise darauf gibt, dass Veränderungen in der Beweglichkeit der Zellmembran (Membranfluidität) eine Schlüsselrolle im APP-Metabolismus zukommt, sollen Modulatoren der Membranfluidität (langkettige Omega-3-Fettsäuren, Statine) und die Wirkung dieser Verbindungen auf die α -Sekretase-Aktivität, die Stress-Signaltransduktion und den Nervenzelltod untersucht werden.

Rolle von Membran-Rafts bei Prozessierung und Transport von APP

Cholesterin ist ein erheblicher Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz (AD) und beeinflusst den Metabolismus des Alzheimer Amyloid Vorläufer Proteins (APP). In den Zellmembranen gibt es spezialisierte cholesterinreiche Mikrodomänen, auch als Rafts oder Flöße bezeichnet, in denen bestimmte Proteine und Lipide angereichert und für Signalübertragungen sowie den Transport von Proteinen und Lipiden in den Zellen wichtig sind. **Prof. Dr. Ritva Tikkanen**, Institut für Biochemie II der Universität Frankfurt, will die Rolle dieser Mikrodomänen im Meta-

bolismus und zellulären Transport von APP analysieren, insbesondere den Einfluss auf die Entstehung von pathogenen β -Amyloid-Peptiden. Da APP direkt an einige dieser in den Mikrodomänen vorkommenden Proteine bindet, befassen sich die Forscher mit der funktionellen Bedeutung dieser Interaktionen. Dadurch werden neue Erkenntnisse zur Rolle des Cholesterinmetabolismus bei AD gewonnen. Da eine pharmakologische Modifikation von Mikrodomänen möglich ist, eröffnen sich möglicherweise neue therapeutische Perspektiven.

Targeting von β -Sekretase-Inhibitoren für die Alzheimer-Therapie

Die β -Sekretase und die γ -Sekretase sind an der Bildung von A β beteiligt. Die Aktivität der β -Sekretase hängt von ihrer Fähigkeit ab, sich in spezielle Membranregionen, den cholesterinreichen Lipid-Flößen, einzuklinken. Es wurden verschiedene Hemmstoffe der β -Sekretase entwickelt, doch ist das Enzym im aktiven Zustand schwierig anzugreifen. Deshalb entwickelten **Dr. Lawrence Rajendran**, Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden, zusammen mit seinen Kollegen eine Strategie, die β -Sekretase-Hemmer an die Lipid-Flöße zu heften (via Cholesterinmolekülen) und somit die Aktivität der β -Sekretase wirkungsvoll zu hemmen.

Die Forscher konnten anhand erster Daten aufzeigen, dass durch diese Stra-

tegie ein viel versprechender, neuartiger experimenteller Therapieansatz für die AD geschaffen wird.

Vier weitere Projekte befassen sich mit der Erforschung anderer wichtiger Veränderungen in den Zellen, die Anhaltspunkte zur Intervention bieten und zu neuen Therapie-Strategien führen sollen.

IDE-Gentherapie bei transgenen APP-Mäusen

Bei der Alzheimer-Demenz (AD) wurde ein Zusammenhang mit der Typ-2-Diabetes beobachtet. Ein mögliches Verbindungsglied könnte das Insulin-abbauende Enzym (insulin-degrading enzyme, IDE) sein, das sowohl am Abbau von Insulin als auch am Abbau von Amyloid- β (A β) beteiligt ist. Es konnte nachgewiesen werden, dass ein erhöhter Insulinspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes den IDE-vermittelten Abbau von A β hemmt, was zu einer verstärkten Plaquebildung führt. **Privat-Dozent Dr. Carsten Scheller**, Universität Würzburg, und seine Kollegen wollen einen neuartigen gentherapeutischen Ansatz zur Verstärkung der IDE-Aktivität im Gehirn erforschen, der das Einsetzen der AD verzögern oder verhindern soll. Transgene Mäuse werden mit viralen Vektoren behandelt, die das Gen für das menschliche IDE tragen. Dadurch wird die Menge an schützendem IDE erhöht.

Wenn dieses Verfahren erfolgreich ist, könnte eine Verstärkung der IDE-Aktivität im Gehirn – entweder durch Gentherapie oder Pharmakotherapie – als Behandlungsmöglichkeit für AD in Frage kommen.



Privat-Dozent Dr. Donat Kögel



Privat-Dozent Dr. Carsten Scheller



Prof. Dr. Ritva Tikkanen



Dr. Lawrence Rajendran



Regulierung der Synapsenbildung und -eliminierung durch APP-Fragmente

Die koordinierte Bildung und Eliminierung von Nervenzellkontakten (Synapsen) stellt die zelluläre Grundlage von Lernen und Gedächtnis dar. Der Verlust synaptischer Verbindungen ist ein frühes Symptom der Alzheimer-Demenz (AD). Lange vor dem Gedächtnisverlust bei Alzheimer-Patienten ist bereits ein umfangreicher Synapsenverlust eingetreten. Nach der Hypothese von **Dr. Tobias Rasse** vom Hertie-Institut für klinische Hirnforschung an der



Dr. Tobias Rasse

Universität Tübingen und seinen Kollegen ist die Neurodegeneration möglicherweise auf eine Fehlregulierung von Signalkaskaden zurückzuführen. Die Beschäftigung mit Veränderungen in der dynamischen Reorganisation einzelner Synapsen ist somit der Schlüssel zum Verständnis des Fortschreitens der AD. Die Tübinger Forscher setzen die Fruchtfliege bereits zur Untersuchung der molekularen Ursache von fehlerhafter synaptischer Organisation ein. Der zeitliche Verlauf der Entstehung synaptischer Defekte wird in vivo verfolgt und gleichzeitig die daraus resultierenden Verhaltensdefizite anhand verschiedener Tests quantifiziert. Langfristig soll gezielt die pathologische Eli-

minierung von Synapsen aufgehoben werden, ohne die natürlich auftretende Eliminierung von Synapsen im Kontext von Lernen und Gedächtnis zu beeinträchtigen.

Rolle der NMDA-Rezeptor-Untereinheiten bei der Alzheimer-Krankheit

Der Hippokampus ist eine der ersten Hirnregionen, die von der AD betroffen werden. Es kommt zu neuronalen Schäden und Synapsenverlusten an NMDA-rezeptorhaltigen Neuronen. Die Hinweise mehren sich, dass durch Variationen in der Zusammensetzung der NMDA-Rezeptoruntereinheiten NMDA-Rezeptoren mit unterschiedlichen Eigenschaften entstehen, die möglicherweise die Anfälligkeit von Neuronen, geschädigt zu werden, beeinflussen. **Privat-Dozentin Dr. Eleni Koutsilieri**, Universität Würzburg, will die Rolle der unterschiedlichen Zusammensetzung der NMDA-Untereinheiten beim Fortschreiten der AD aufklären.

Sie vermutet, dass die Menge, die Zusammensetzung und die Regulierung von NMDA-Rezeptoruntereinheiten im Hippokampus von Alzheimer-Patienten in verschiedenen Stadien der Krankheit selektiv und unterschiedlich betroffen sind. Nach Ermittlung der Veränderungen bei den NMDA-Untereinheiten werden Koutsilieri und ihre Mitarbeiter unter anderem erforschen, wie sich die-



Privat-Dozentin Dr. Eleni Koutsilieri

se auf die Signalübertragung und die Synapsenbildung auswirken. Wenn die Veränderungen der NMDA-Rezeptoren bekannt sind, können die jeweiligen Untereinheiten identifiziert werden und spezifische NMDA-Antagonisten entwickelt werden, die dann eine Arzneimitteltherapie mit minimalen Nebenwirkungen ermöglichen.

Amyloid-induzierte axonale Sprossung bei APP23-Mäusen

Das Projekt von **Prof. Dr. Thomas Deller** und Kollegen am Institut für Neuroanatomie der Universität Frankfurt, beschäftigt sich unter Verwendung eines etablierten Tiermodells für die Alzheimer-Demenz (AD) mit der molekularen und genetischen Grundlage der Krankheit. Die Forschergruppe entdeckte Entzündungsvermittler, die für einige der in der Umgebung von Plaques beobachteten neuropathologischen Veränderungen verantwortlich sein könnten. Des Weiteren wurden neuartige immuntherapeutische Strategien zur Verstärkung der Reaktion des Immunsystems auf Amyloid eingesetzt.

Aus den ersten Ergebnissen ist eine Verringerung der Amyloidbelastung im Gehirn abzulesen, was Anlass zu der Hoffnung gibt, dass sich eine neue experimentelle Behandlungsstrategie für AD herauskristallisiert.



Prof. Dr. Thomas Deller

Redaktion:
Dr. Ellen Wiese, AFI
Frederike Elter, AFI
Fotos: AFI

Gestaltung:
Liebchen+Liebchen
GmbH Frankfurt/M.

Herausgeber:
 ALZHEIMER
FORSCHUNG
INITIATIVE e.V.

Alzheimer Forschung
Initiative e.V.
Grabenstraße 5, 40213
Düsseldorf

Tel.: 08 00-2 00 40 01

Amyloid-β-Peptid = Aβ = kurzes Protein, besteht aus wenigen (40–42) Aminosäuren // **APP Amyloid Precursor Protein, Amyloid Vorläufer Protein** = längere Eiweißkette aus der Enzyme bei Alzheimer das Aβ-Peptid schneiden // **Dendriten** = Ausläufer von Nervenzellen, an deren Enden die Synapsen liegen // **Endosomen** = Zellorgane // **Enzyme** = Proteine, die eine chemische Reaktion katalysieren // **Fibrillen** = gestreckte Proteinstrukturen // **Inhibitor** = Hemmer // **In vivo** = am lebenden Organismus // **In vitro** = an Zellkulturen // **Lipide** = wasserunlösliche Stoffe wie Fette, Cholesterin // **Lipid-Flöße oder Lipid-Rafts** = mit Lipiden angereicherte Zellmembranregionen // **Membran** = Häutchen, das die Zellen abgrenzt // **Membranfluidität** = Beweglichkeit der Zellmembran // **Metabolismus** = Stoffwechsel // **Neuroprotektion** = Nerven schützend // **Peptid** = kurze Eiweißkette // **Plaques** = aus Aβ bestehende unlösliche Ablagerungen, die verklumpen und Nervenzellen zum Absterben bringen // **Protein** = Eiweiß // **Sekretase** = Enzym, das Eiweißketten an bestimmten Stellen schneidet // **Targeting** = zielgenauer Angriff // **Synapsen** = Kontaktstellen zwischen Nervenzellen // **Virale Vektoren** = Viruspartikel, die genetisches Material in eine Zelle schleusen können



KOSTENLOSE INFORMATIONSMATERIALIEN

Folgende Ratgeber und Broschüren zur Alzheimer-Krankheit können Betroffene und Interessierte kostenlos bei uns bestellen: Per Internet unter www.alzheimer-forschung.de, telefonisch unter 08 00-2 00 40 01 oder schriftlich: Alzheimer Forschung Initiative e.V., Grabenstraße 5, 40213 Düsseldorf.



Sicher Auto fahren im Alter gibt Tipps für sicheres Fahren im Alter und zeigt Möglichkeiten auf, auch ohne Auto mobil zu bleiben. Für schwierige Situationen, z. B. einem Betroffenen das Autofahren zu untersagen, gibt die Broschüre viele Hinweise.

Stress bewältigen – Hilfe für Pflegende: Angst und Schlaflosigkeit sind zwei der Warnzeichen für übermäßigen Stress, wie er oft bei der Pflege von Alzheimer-Kranken auftritt. In der Broschüre sind die ersten Anzeichen aufgelistet sowie verschiedene Methoden, wie der Stress abgebaut werden kann.



Wenn Alzheimer-Patienten weglaufen: Eine der gefährlichsten Verhaltensweisen, die bei der Alzheimer-Krankheit auftreten, ist das Weglaufen. Welche Schutzmaßnahmen zu treffen sind, um ein Weglaufen zu verhindern und auch was zu tun ist, wenn der Alzheimer-Kranke vermisst wird, beschreibt die Broschüre.



NEU

FÜR BETROFFENE

Diagnose Alzheimer – Ehrliche Antworten für Patienten: Dieser Ratgeber, speziell für Alzheimer-Patienten im frühen Stadium, möchte Mut machen, die verbleibende Zeit optimal zu nutzen. Ausführliche Informationen über mögliche Ursachen, Diagnose- und Behandlungsmethoden sowie den Krankheitsverlauf hilft Betroffenen und Angehörigen im Umgang mit dieser Krankheit.



FÜR PFLEGENDE



Leben mit der Alzheimer-Krankheit: Der Ratgeber wendet sich an die Betreuer. Neben detaillierten Erklärungen zur Krankheit und ihren Auswirkungen wird auf Fragen eingegangen, die mit der Pflege zu Hause und im Heim verbunden sind, sowie auf finanzielle und rechtliche Aspekte.

AFI IM INTERNET UND E-MAIL NEWSLETTER

Unter www.alzheimer-forschung.de finden Sie ausführliche Informationen zur Alzheimer-Krankheit. Serviceseiten geben Antworten auf wichtige Fragen rund um die Themen Behandlungs- und Präventionsmöglichkeiten, Pflege und vieles mehr. Zudem gibt es unter dem Link „Hilfreiche Adressen“ umfangreiche Listen mit Beratungsstellen, Gedächtnissprechstunden und Angehörigen-Selbsthilfegruppen. Eine

DANKE FÜR IHRE HILFE

Unser besonderer Dank gilt der ERWIN NIEHAUS-STIFTUNG mit Sitz in Düsseldorf. Die Mitglieder des Kuratoriums haben uns besucht und wir konnten ihnen unsere Arbeit vorstellen. Überzeugt von der Dringlichkeit der Forschungsförderung hat die Stiftung beschlossen, die Alzheimer Forschung mit 25.000 € zu fördern.



Christiane Eichner
Christiane Eichner
Alzheimer Forschung
Initiative e.V.

Ebenfalls danken wir allen Spendern, die uns regelmäßig unterstützen!

Jedes Jahr erhalten wir viel versprechende Forschungsanträge, die wir gerne gemeinsam mit Ihnen finanzieren wollen. Daher bitten wir Sie: Bleiben Sie uns mit Ihrer Spende verbunden.

FÜR INTERESSIERTE

Die Alzheimer-Krankheit und andere Demenzen: Von den über 50 bekannten Demenz-Formen werden auch Vaskuläre Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Frontotemporale Demenz und Hirnleistungsstörungen bei Parkinson-Patienten beschrieben und Diagnosemethoden vorgestellt. Dem Umgang mit Demenzkranken und den Behandlungsmethoden sind weitere Kapitel gewidmet. Informationen zum Bewältigungs- und Trauerprozess beschließen das Buch.

Die Alzheimer-Krankheit verstehen: In diesem Faltblatt ist das Wichtigste zum Krankheitsbild und zur Betreuung zusammengefasst.

TIPP

Ich bin für dich da: Lernen Sie in unserem sehr persönlichen Buch Menschen kennen, die neben Kindern, Partnerschaft und Arbeit ihre schwer pflegebedürftigen Eltern betreuen. Teilen Sie ihre Gedanken und nutzen Sie die Erfahrungen der Betroffenen. Das Sachbuch enthält zudem Ratschläge und Hilfen von Experten.

