

Zusammenfassung des Artikels "Parallel inhibition of Alzheimer's disease β - and γ -secretase activity by cholesterol depletion." von Markus.O. Grimm, Heike.S. Grimm, Inge. Tomic, Konrad. Beyreuther, Tobias. Hartmann and **Christine. Bergmann**:

Das neuropathologische Hauptmerkmal der Alzheimer Krankheit sind die sogenannten Plaques, die sich in den Gehirnen der betroffenen Patienten finden lassen. Diese Plaques bestehen aus Konglomeraten eines kleinen Eiweissmolekuls, A β genannt. A β entsteht durch enzymatischer Spaltung eines wesentlich groesseren Vorlaeufermolekuls, welches Amyloid Precursor Protein (APP) heisst. A β besteht entweder aus 40 oder aus 42 Aminosaeuren (A β 40 oder A β 42), wobei die laengere Form des A β 42 deutlich staerker aggregiert und wesentlich staerker zur Plaquebildung beitraegt als die kuerzere A β 40 Form. Die das A β freisetzenden Enzyme, als β - und γ -Sekretase bezeichnet, sind in den letzten Jahren identifiziert und charakterisiert worden. Die β -Sekretase ist ein einzelnes Enzym, waehrend die γ -Sekretase aus einem Komplex von mehreren verschiedenen Proteinen zusammengesetzt ist.

Es sind einige Risikofaktoren bekannt, die das Entstehen der sporadischen Alzheimer-Demenz beguenstigen. Dazu gehoert neben Bluthochdruck und Diabetes mellitus auch eine Erhoehung des Cholesteringehalts im Blut eines Menschen. Umgekehrt haben epidemiologische studien Hinweise geliefert, dass cholesterinsenkende Medikamente das Risiko verringern koennen, an einer Demenz vom Alzheimer-Typ zu erkranken.

In einer frueheren Arbeit unserer Arbeitsgruppe haben wir zeigen koennen, dass die Behandlung von Meerschweinchen mit dem cholesterinsenkenden Medikament Simvastatin zu einer deutlichen Senkung des A β -Gehaltes der Gehirn- und Rueckenmarksfluessigkeit der Tiere fuehrte (Fassbender et al., 2001).

In unser jetzigen Studie haben wir den zellulaeren Mechanismus dieser Hemmung der A β -Bildung in Nervenzellkulturen genauer untersucht. Unsere Experimente konnten zeigen, dass eine Senkung des Cholesteringehalts der Nervenzellen beide A β -generierenden Sekretasen hemmt. Allerdings scheint die Hemmung der beiden Sekretasen in zwei verschiedenen, von einander unabhaengigen Prozessen statt zu finden, was neue therapeutische Ansaetze der Behandlung der Alzheimer-Demenz ermoeeglichen koennte.