

Steinberg-Krupp-Alzheimer-Forschungspreis 2000

Frau Dr. med. Isabella Greeve, Hamburg

The human DIMINUTO/DWARF1 homolog seladin-1 confers resistance to Alzheimer's disease-associated neurodegeneration and oxidative stress

In Gehirnen von Patienten, die an der Alzheimer'schen Erkrankung leiden, sterben die Nervenzellen nur in einigen Gehirnregionen, die unter anderem für Gedächtnisleistungen zuständig sind, während gleichartige Nervenzellen in benachbarten Gehirnregionen auch im Endstadium der Erkrankung völlig unbeschadet bleiben.

Die charakteristischen krankmachenden Proteinaggregate, die sogenannten beta-Amyloid-Plaques, sind aber bemerkenswerterweise gleichmäßig in degenerierten und auch nicht degenerierten Hirnregionen abgelagert. Die Ursachen für diese selektive Anfälligkeit von bestimmten Nervenzellen gegenüber Degeneration und Zelltod bei der Alzheimer-Erkrankung sind bisher weitgehend unbekannt.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Unterschiede in der Aktivierung von Genen eine mögliche Ursache für diese ungleiche Verletzbarkeit von Nervenzellen sein könnten. Hierzu wurden die Genexpressions-Profile in betroffenen und nicht betroffenen Hirnregionen von Alzheimer-Patienten verglichen. In diesen Analysen konnte ein bisher unbekanntes Gen identifiziert werden, das in degenerierenden Nervenzellen wesentlich schwächer exprimiert wird als in vergleichbaren, überlebenden Nervenzellen.

Dieses Gen wurde deshalb Selective Alzheimer's Disease Indicator 1 - Seladin-1 - genannt und im Weiteren ausführlich charakterisiert. Seladin-1 gehört zur Genfamilie der Oxido-Reduktasen und ist relativ nah verwandt mit einem ursprünglich in Pflanzen beschriebenen Gen, das Zellwachstum und -differenzierung reguliert.

Das Seladin-1 Genprodukt ist in neuronalen Zellen, die auf Resistenz gegen beta-Amyloid und gegen oxidativen Streß selektioniert wurden, im Vergleich zu nicht resistenten Zellen deutlich erhöht. Die neuronalen Zellen, in denen Seladin-1 nur vergleichsweise schwach vorhanden ist, vermögen dem durch beta-Amyloid oder durch freie Sauerstoffradikale ausgelösten programmierten Zelltod (Apoptose) nicht zu entgehen.

Durch Gentransfer von Seladin-1 können neuronale Zellen jedoch vor den toxischen Effekten des beta-Amyloids und vor oxidativem Streß geschützt werden. Seladin-1 vermag offenbar einen zentralen Katalysator des zelleigenen Suizid-Programmes zu inaktivieren und die Zellen somit vor dem Untergang retten.

Diese Untersuchungen belegen, daß das neu identifizierte Gen Seladin-1 die Entwicklung der Alzheimer'schen Neurodegeneration entscheidend beeinflussen kann.

Die Identifikation von Seladin-1 eröffnet damit neue Aspekte für die Behandlung von an Morbus Alzheimer leidenden Patienten.