

Die Kaskadenhypothese

Über eine mögliche Verbindung zwischen A β und Tau

Textquelle:

Morbus Alzheimer ist weltweit die häufigste Form von Demenz. Je älter wir werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, erste Symptome zu entwickeln. Prof. Christian Haass vom Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen an der Universität München hat es einmal so formuliert: „Überspitzt lässt sich sagen, man muss nur alt genug werden, um eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln“ (C. Haass, Alzheimer, Mechanismen und therapeutische Ansätze, Biologie in unserer Zeit, 2/2009).

Neben allen bekannten Symptomen spiegelt sich die Erkrankung pathologisch durch die Existenz zahlreicher extrazellulärer amyloider Plaques, intrazellulärer neurofibrillärer Bündel (tangles) und einen weitreichenden Verlust von Nervenzellen in definierten Gehirnarealen wieder. Wie jedoch hängen diese Phänomene miteinander zusammen? Untersuchungen an transgenen (genetisch veränderten) Modellmäusen haben gezeigt, dass man durch die Zugabe von hyperphosphoryliertem Tau in die Gehirne von Mäusen, welche Alzheimer-Symptome aufweisen, keine vermehrte Bildung von A β -Plaques induzieren kann. Dies ist jedoch umgekehrt möglich. Biologen sprechen davon, dass Tau „downstream von A β “ wirkt. A β -Peptide scheinen also die Tau-Symptomatik auslösen zu können. Die Zusammenhänge zwischen A β , Tau und dem folgenden Zelltod werden heute als **Kaskadenhypothese** bezeichnet. Wie die Bezeichnung schon impliziert, sind viele Aspekte und Wirkungsketten dieser Kaskade in weiten Teilen noch hypothetischer Natur und werden in Forscherkreisen heftig diskutiert. Der Hypothese zufolge ist die Bildung von A β 42 durch nacheinander folgende Schnitte der β -Sekretase und der γ -Sekretase im APP-Molekül Auslöser der Alzheimer-Problematik. Extrazellulär bilden A β 42-Moleküle zunächst kleinere Aggregate, sogenannte Oligomere, bevor sie sich zu großen Aggregaten, den Amyloid-Plaques, zusammenlagern. Neuesten Erkenntnissen zufolge sind es nicht die Amyloid-Plaques selbst, welche die Alzheimer-Pathologie nach sich ziehen, sondern die oligomeren Formen. Zudem können Amyloid-Plaques Immunzellen des Gehirns, sogenannte Mikroglia aktivieren, welche dann entzündliche, gewebsschädigende Reaktionen im Gehirn auslösen. Die A β 42-Oligomere selbst scheinen die Durchlässigkeit neuronaler Membranen für Ca²⁺-Ionen zu erhöhen. Vermutlich geschieht dies durch Wechselwirkung mit Ca²⁺-Kanälen. Dies zieht verschiedene Konsequenzen nach sich. Einerseits werden dadurch die Prozesse der synaptischen Signalübertragung in betroffenen Gehirnregionen (z.B im Hippocampus) beeinflusst, was die in Frühphase der

Erkrankung zu beobachtende Beeinträchtigung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses erklären könnte. Andererseits sind Ca^{2+} -Ionen auch ein wesentlicher Bestandteil intrazellulärer Signalkaskaden. Unter Umständen führt der erhöhte Einstrom von Ca^{2+} -Ionen zur Aktivierung von Kinasen (hier z.B.: MAP-Mikrotubuli-affinitätsregulierende Kinase, MARK), welche dann das Tau-Protein (ein Mikrotubuli-assoziiertes Protein, MAP) hyperphosphorylieren. Dieser Prozess hätte die sukzessive Ablösung der Tau-Proteine und deren Aggregation als neurofibrilläre Bündel zur Folge. Der resultierende Zusammenbruch des Cytoskeletts könnte dann den Zelltod auslösen.

C. Haas, D. Selkoe: „Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer’s amyloid β -peptide“
Nature reviews, Volume 8, February 2007

C. Haass: „Alzheimer – Mechanismen und therapeutische Ansätze“, Biologie in unserer Zeit, 2/2009

E. Mandelkow: „Zytoskelett: Architektur und Bewegung der Zelle“, Tätigkeitsbericht 2008, Max-Planck-AG für strukturelle Molekularbiologie am DESY Hamburg

J. Götz: „Maus macht mobil“, Gehirn & Geist, 6/2009

J. Götz et al.: „Formation of Neurofibrillary Tangles in P301L Tau Transgenic Mice Induced by A β 42 Fibrils“, Science, 24.Aug. 2001

V. Ingram: „Ein Molekül auf der Anklagebank“, Gehirn & Geist 7-8/2005

Aufgabe



Entwickeln Sie anhand des Textes ein Verlaufsschema (Größe etwa eine Seite), das die Vorgänge, beginnend mit den enzymatischen Einflüssen auf das APP-Molekül bis hin zum Absterben ganzer Neuronenverbände, darstellt.

Die Kaskadenhypothese

Über eine mögliche Verbindung zwischen Aβ und Tau

Lösungsvorschlag zur Aufgabe

Entwickeln Sie anhand des Textes ein Verlaufsschema, das die Vorgänge, beginnend mit den enzymatischen Einflüssen auf das APP-Molekül, bis hin zum Absterben ganzer Neuronenverbände, darstellt.



