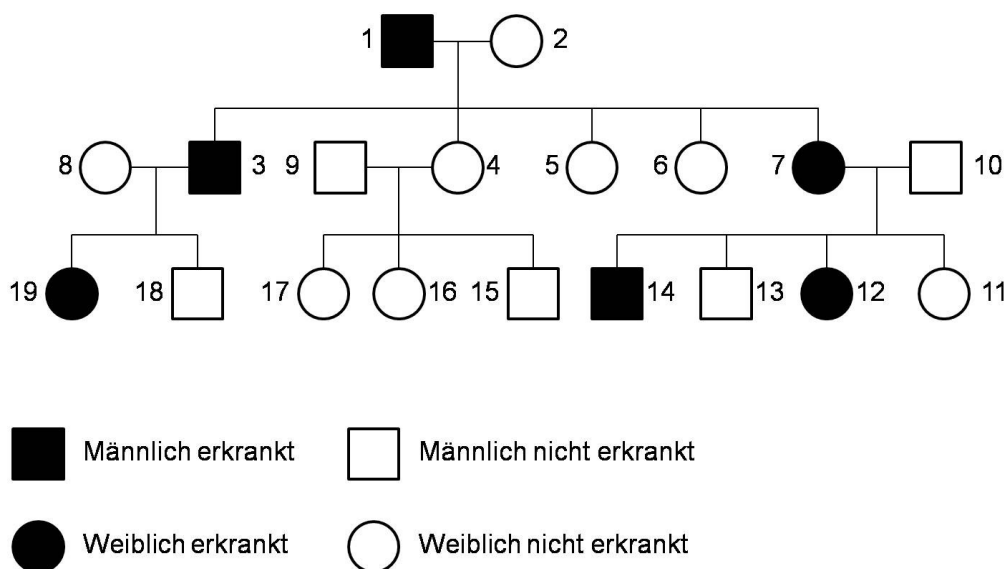


Über die familiäre Häufung von Morbus Alzheimer

Der weitaus größte Teil aller Fälle von Morbus Alzheimer geht auf die lebenslang erfolgte Produktion von A β 42 zurück. Möglicherweise ist in fortgeschrittenem Alter die Fähigkeit, diese Moleküle abzubauen vermindert, sodass sie zunehmend aggregieren und die uns bekannten Phänomene der Krankheit auslösen. Eine solche Erkrankung wird als „sporadisch auftretend“ bezeichnet. In ca. 1-5% stellt sich das etwas anders dar. Diese Fälle entsprechen in ihrer Symptomatik dem klassischen Krankheitsbild der sporadischen Fälle, treten aber familiär gehäuft und schon sehr viel früher (teilweise schon vor dem 30. Lebensjahr) in heftiger Art und Weise auf. Vergleichbar den Krebserkrankungen scheint demnach auch eine genetische Veranlagung für Morbus Alzheimer zu existieren.

Abbildung 1 – Stammbaum einer Familie mit familiärer Häufung von Morbus Alzheimer



Quelle: Abbildung selber erstellt

Aufgabe 1



Untersuchen Sie anhand des abgebildeten Stammbaums einer Familie mit familiär gehäuften Auftreten von Morbus Alzheimer den Vererbungsweg. Untersuchen Sie zunächst auf gonosomale Vererbung (Vererbung über die Geschlechtschromosomen), dann auf autosomale Vererbung (über die Körperchromosomen). Sobald Sie ein mögliches Vererbungsmuster am Stammbaum nicht mehr ausschließen können, können Sie davon ausgehen, dass die Vererbung auf diese Art und Weise erfolgt. Für eine endgültige Aussage müssten Sie allerdings weit mehr Daten auswerten.

Gehen Sie für Ihre Analyse strikt folgendermaßen vor:

Zeigen Sie an einer Situation, dass ...

1. ... die Erkrankung nicht y-chromosomal vererbt werden kann.
2. ... die Erkrankung nicht x-chromosomal-dominant vererbt werden kann.
3. ... die Erkrankung nicht x-chromosomal-rezessiv vererbt werden kann.
4. ... die Krankheit über die Autosomen dominant oder rezessiv vererbt wird.

Textquelle

Heute kennt man eine Vielzahl an Mutationen, die alle in Zusammenhang mit einer Veranlagung für Morbus Alzheimer einhergehen. Das bekannteste ist sicher das Gen für Apolipoprotein E4 (Apo E4), dessen Mutation bei vielen betroffenen Familien gefunden wurde. Allerdings ist über die Rolle von Apolipoprotein E4 im Kontext der Alzheimer-Erkrankung nichts Sicheres bekannt. Eine Mutation bedeutet darüber hinaus lediglich ein erhöhtes Risiko, an der Krankheit zu erkranken, besonders wenn der Träger der Mutation sie homozygot besitzt.

Dominant wirken allerdings verschiedene Mutationen, welche man im Gen für APP gefunden hat. Dieses Gen liegt auf Chromosom 21. Damit erklärt sich auch die Tatsache, dass viele vom Down-Syndrom (Trisomie 21) betroffene Personen schon in jungen Jahren an Alzheimer erkranken. Schon sehr früh in der Alzheimerforschung ist man darüber hinaus auf Alzheimer-assoziierte Mutationen in bis dato unbekanntem Genen gestoßen, die man ihrer Wirkung zufolge als Preseniline bezeichnet hat („vor der Senilität liegend“). Sie liegen auf den Chromosomen 1 und 14. Die Produkte der Gene (PS1, PS2) sind neueren Erkenntnissen zufolge der katalytisch wirksame Teil eines Multiproteinkomplexes, den wir heute als γ -Sekretase kennen. Sowohl die APP-Mutationen, als auch die in den Presenilin-Genen führen jeweils für sich (also monofaktoriell) zu einem frühen Ausbruch der Krankheitssymptome.

<http://www.labor-duesseldorf.de/?p=6&b=A&i=7>, 28.05.2010

C.Haass, „Alzheimer – Mechanismen und therapeutische Ansätze“, BiuZ, 2/2009

Aufgabe 2



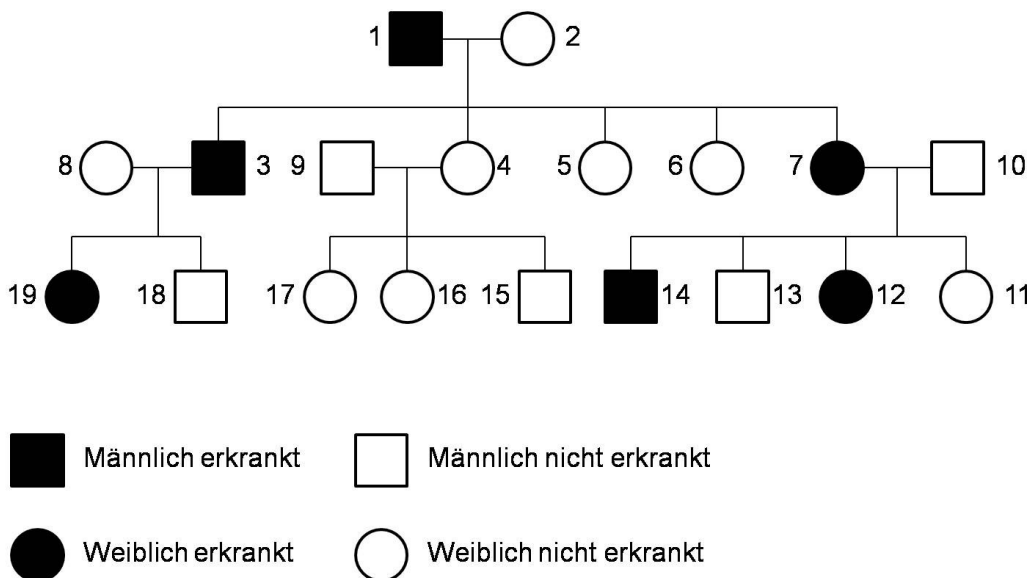
Entwickeln Sie (aufgrund der Informationen im Vorwort dieser Aufgabe und der Textquelle) je eine Hypothese über die möglichen – zu einem sehr frühen Ausbruch der Erkrankung führenden – Konsequenzen der Mutationen im APP- und PS1/PS2-Gen auf molekularer Ebene.

Über die familiäre Häufung von Morbus Alzheimer

Lösungen zu Aufgabe 1

Ermitteln Sie anhand des abgebildeten Stammbaums einer Familie mit familiär gehäuften Auftreten von Morbus Alzheimer den Vererbungsweg. Untersuchen Sie zunächst auf gonosomale Vererbung (Vererbung über die Geschlechtschromosomen), dann auf autosomale Vererbung (über die Körperchromosomen).

Abbildung 1 – Stammbaum einer Familie mit familiärer Häufung von Morbus Alzheimer



Quelle: Abbildung selber erstellt

Die Erkrankung kann nicht y-chromosomal vererbt werden, da dann der Sohn von Vater 3, der ja sein y-Chromosom vererbt, nicht gesund sein kann.

Die Erkrankung kann nicht x-chromosomal-dominant vererbt werden, da dann jede Tochter von Vater 1, die ja alle sein x-Chromosom bekommen, erkranken müsste.

Die Erkrankung kann auch nicht x-chromosomal-rezessiv vererbt werden, da dann Mutter 7 mit dem gesunden Vater 10 keine kranke Tochter haben könnte. Der Vater hat kein (die mutierte Anlage tragendes) x-Chromosom, denn sonst wäre er selber erkrankt.

Die Krankheit wird daher über die Autosomen vererbt. Angesichts der Tatsache, dass in allen Fällen bei nur einem erkrankten Elternteil ein großer Teil der Kinder erkrankt, deutet darauf hin, dass es genügt, eine der beiden Anlagen des erkrankten Elternteils zu bekommen, es sich also um eine dominante Vererbung handelt. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass ALLE Personen, die in die Familie hinein heiraten, auch Träger eines rezessiv wirksamen Allels sind.

Lösungsvorschlag zu Aufgabe 2

Entwickeln Sie (aufgrund der Informationen im Vorwort dieser Aufgabe und der Textquelle) je eine Hypothese über die möglichen – zu einem sehr frühen Ausbruch der Erkrankung führenden - Konsequenzen der Mutationen im APP- und PS1/PS2-Gen auf molekularer Ebene.

Mögliche Schüler-Hypothesen bezüglich der Mutationen im APP-Gen:

- 1. Sie können die Affinität der β -Sekretase für APP gegenüber der α -Sekretase erhöhen. Damit schneidet die β -Sekretase häufiger, was zu einer größeren Produktion von A β 42 führt. Alternativ kann natürlich die Affinität der α -Sekretase herabgesetzt werden.*
- 2. Sie können die Schnittstelle der γ -Sekretase im APP-Molekül so verschieben, dass nicht mehr nur 10% des leicht aggregierenden A β 42 entsteht, sondern weit mehr (siehe: "über A β und Amyloid-Plaques")*
- 3. Die Mutation könnte auch die Fähigkeit zur Aggregation des Genprodukts erhöhen.*

*Bis auf die Veränderung der α -Sekretase-Affinität treten in der Realität alle vermuteten Effekte auf (C.Haass, „Alzheimer – Mechanismen und therapeutische Ansätze“, *BiuZ*, 2/2009).*

Mögliche Schüler-Hypothesen bezüglich der Mutationen in den PS-Genen:

- 1. Sie können die Affinität der γ -Sekretase für APP heraufsetzen, was zu einer generell erhöhten A β -Produktion führen würde.*
- 2. Sie könnte die Schnittstelle des Enzyms am APP um zwei Aminosäuren verschieben, sodass, wie schon oben formuliert, weit mehr A β 42 entsteht als A β 40. Da A β 42 deutlich schneller aggregiert, würden sich auch die Krankheitssymptome schneller entwickeln.*

Erstaunlicherweise führen alle bekannten Mutationen in den Genen PS1 und PS2 zum gleichen Ergebnis, nämlich zur Verschiebung der Schnittstelle im APP um zwei Aminosäuren, und damit zur vermehrten Produktion von A β 42. Woran das liegt, ist nicht endgültig geklärt.

*(C.Haass, „Alzheimer – Mechanismen und therapeutische Ansätze“, *BiuZ*, 2/2009)*