

Alzheimer-Krankheit: Neue Erkenntnisse durch Identifikation von 75 genetischen Risikofaktoren

Um die Alzheimer-Krankheit besser verstehen und behandeln zu können, ist es von entscheidender Bedeutung, genetische Risikofaktoren zu identifizieren. Die Weiterentwicklung der Humangenomanalyse in Verbindung mit genomweiten Assoziationsstudien^[1] hat für große Fortschritte auf diesem Gebiet gesorgt. Internationale Forschungsteams konnten 75 Regionen des Genoms identifizieren, die mit der Alzheimer-Demenz assoziiert werden. 42 dieser Regionen sind neu und wurden bisher nie mit der Erkrankung in einen Zusammenhang gebracht. Die in der Fachzeitschrift Nature Genetics veröffentlichten Ergebnisse bringen neue Erkenntnisse über die beteiligten biologischen Mechanismen und eröffnen neue Wege der Behandlung und Diagnose. Die Kölner Gruppe um einen Hauptautoren der Studie, Univ.-Prof. Dr. Dr. Alfredo Ramirez von der Uniklinik Köln und der Medizinischen Fakultät, war federführend zuständig für die Etablierung und Testung des Risiko-Scores, der die genetische Belastung für die Alzheimer-Krankheit widerspiegelt.

„Der Artikel in Nature Genetics ist das Ergebnis einer gemeinsamen Anstrengung des größten europäischen Konsortiums für die Alzheimer-Krankheit, der Europäischen Alzheimer DNA Biobank (EADB). In dieser Studie konnten wir die Anzahl der genetischen Regionen verdoppeln, die das Risiko der Alzheimer-Krankheit modulieren. Damit haben wir nun 75 Regionen, die Varianten tragen, die das Risiko einer Alzheimer-Demenz erhöhen. Wir zeigen in dieser Veröffentlichung, dass, wenn diese 75 genetischen Regionen in einem Score zusammengefasst werden, der die genetische Belastung für die Alzheimer-Krankheit widerspiegelt, Personen mit einem höheren Score eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, in das Endstadium der Alzheimer-Krankheit, das heißt das Demenzstadium, zu gelangen. Schließlich haben wir mehrere molekulare Signalwege identifiziert, die mit dem Alzheimer-Risiko in Verbindung stehen und die ein interessantes Ziel für zukünftige Interventionen darstellen“, erklärt Prof. Ramirez, Leiter der Sektion für Neurogenetik und Molekulare Psychiatrie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Köln und der Medizinischen Fakultät. Prof. Ramirez forscht auch am CECAD Exzellenzcluster für Alternsforschung der Universität zu Köln.

Das Projekt „Identifizierung genetischer Risikofaktoren, die einen Einfluss auf die Progressionsrate der Alzheimer Erkrankung haben“ im Rahmen der EADB wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Die EADB ist ein Förderprojekt des „EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND)“.

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Form der Demenz; in Deutschland sind rund 1,6 Millionen Menschen betroffen. Sie ist eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung, die in der Regel erst nach dem 65. Lebensjahr auftritt und bei der die genetische Komponente eine große Rolle spielt. In den meisten Fällen wird sie auf ein Zusammenwirken verschiedener genetischer Dispositionen mit Umweltfaktoren zurückgeführt.

Auch wenn wir die Krankheit immer besser verstehen lernen, gibt es derzeit keine Heilmethode. Die gängigen Medikamente zielen hauptsächlich darauf ab, den kognitiven Abbau zu verlangsamen und bestimmte Verhaltensstörungen zu reduzieren. Um der Entstehung der Krankheit weiter auf den

Grund zu gehen, besteht eine der Hauptaufgaben der Forschung darin, die genetischen Risikofaktoren durch die Identifikation der beteiligten pathophysiologischen Prozesse^[iii] genauer zu kennzeichnen und in der Folge neue Therapieziele zu formulieren.

Genomweiten Assoziationsstudien untersuchen die Proben von mehreren zehntausend gesunder und erkrankter Personen mit dem Ziel, ob sich genetische Varianten bei Alzheimer-Patienten von denen bei Gesunden unterscheiden. Um das gesamte Genom zu erforschen, werden mehrere Millionen spezifische genetische Varianten verglichen, die über das gesamte menschliche Genom verteilt sind. Mit dieser Methode konnten Wissenschaftler 75 mit Alzheimer assoziierte Regionen (loci) des Genoms identifizieren, von den 42 zuvor nie mit der Erkrankung in Verbindung gebracht wurden.

Aufzeigen pathologischer Vorgänge

Für die Alzheimer-Demenz sind zwei charakteristische pathologische Vorgänge bereits gut dokumentiert: zum einen die Akkumulation von Beta-Amyloid-Peptiden, zum anderen die Veränderung des Tau-Proteins und dessen Aggregation in den Neuronenzellen. Diesbezüglich bestätigten die Wissenschaftler die Bedeutung dieser pathologischen Prozesse. Ihre Analysen der verschiedenen Genomregionen bestätigen, dass einige davon an der Produktion des Peptids Amyloid und der Funktion des Tau-Proteins beteiligt sind.

Des Weiteren zeigen die Analysen auch, dass bei der Alzheimer-Krankheit eine Dysfunktion der angeborenen Immunantwort und der Mikroglia (Immunzellen im zentralen Nervensystem, die als „Müllabfuhr“ Giftstoffe beseitigen) vorliegt. Schließlich zeigt die Studie erstmals, dass die Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-abhängige Signaltransduktion an der Erkrankung beteiligt ist^[iiii].

Diese Ergebnisse bestätigen und erweitern unser Wissen über die an der Krankheit beteiligten pathologischen Prozesse und öffnen der Therapieforschung neue Wege. Beispielsweise bestätigen sie den Nutzen der Durchführung klinischer Studien mit Therapien, die auf das Amyloid-Precursor-Protein abzielen, die Fortsetzung der vor einigen Jahren begonnenen Erforschung der Bedeutung von Mikrogliazellen und die gezielte Beeinflussung der TNF- α -Signaltransduktion.

Risiko-Score

Auf der Grundlage seiner Ergebnisse erstellte das Forschungsteam einen genetischen Risiko-Score für eine bessere Einschätzung des Fortschreitens in eine Alzheimerdemenz bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen innerhalb von drei Jahren. „Obwohl dieses Instrument noch nicht für den Einsatz in der klinischen Praxis vorgesehen ist, könnte es aber bei der Erstellung von Therapiestudien sehr nützlich sein, um die Teilnehmer nach ihrem Risiko zu kategorisieren und die Bewertung der getesteten Medikamente zu verbessern“, so Prof. Ramirez.

Um die Ergebnisse zu validieren und auszuweiten, möchte das Team seine Forschung nun mit einer noch breiter angelegten Gruppe fortführen. Über die vollständige Charakterisierung der genetischen Faktoren bei Alzheimer hinaus arbeitet das Team auch an der Entwicklung zahlreicher zell- und molekularbiologischer Ansätze zur Bestimmung ihrer Beteiligung an der Entwicklung der Krankheit.

Da die genetische Forschung bislang primär in Populationen mit europäischer Abstammung durchgeführt wurde, wird für die Zukunft außerdem erwogen, den gleichen Studientyp in anderen Gruppen durchzuführen, um festzustellen, ob die Risikofaktoren von Population zu Population gleich sind, was ihre Bedeutung für den pathophysiologischen Prozess untermauern würde.

Publikation:

New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related Dementias, Bellenguez et

al. *Nature Genetics*, Februar 2022, DOI:

10.1038/s41588-022-01024-z. <https://www.nature.com/articles/s41588-022-01024-z>

[i] Diese Studien bestehen in der Analyse des gesamten Genoms zehntausender oder hunderttausender gesunder oder erkrankter Personen mit dem Ziel, genetische Risikofaktoren zu identifizieren, die mit bestimmten Aspekten der Krankheit assoziiert werden.

[ii] Diese umfassen alle funktionellen Störungen, die von einer bestimmten Erkrankung oder Kondition verursacht werden.

[iii] Der Tumornekrosefaktor-alpha ist ein Zytokin: ein an der Entzündungskaskade beteiligtes Protein des Immunsystems, insbesondere an den Mechanismen von Gewebeschäden.