

## Neuer Ansatz für Alzheimertherapie aus der Mausforschung: Wachstumsfaktor haFGF kann als Nasenspray Demenzsymptome bei Mäusen lindern und Alzheimerablagerungen auflösen

**Datum:** 14.12.2017

**Original Titel:**

Upregulates ADAM10 to Attenuate the Alzheimer Phenotype of APP/PS1 Mice through the PI3K-CREB-IRE1 $\alpha$ /XBP1 Pathway.

Spezielle Substanzen zur Förderung des Wachstums und der Regeneration von Nervenzellen, die Neurotrophine, werden als mögliche Kandidaten zur Behandlung der Alzheimererkrankung gehandelt. Zu dieser Gruppe gehören verschieden sogenannte Wachstumsfaktoren, die als Botensubstanzen den Nervenzellen Reparatur- oder Wachstumsaufgaben zuweisen. Eine ganz ähnlich nervenschützende Substanz ist der Fibroblastenwachstumsfaktor, englisch abgekürzt haFGF (*human acidic fibroblast growth factor*). Diese Substanz hatte bereits in früheren Studien einen gewissen Schutz vor Nervenzelltod bei epileptischen Anfällen gezeigt. Auch wurde sie im Blut und in der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit von Alzheimerpatienten in größeren Mengen als bei Gesunden gefunden. Die Gruppe von Prof. Huang an der Jinan Universität im chinesischen Guangzho untersuchte nun, wie genau haFGF bei Nervenschädigungen eingreift und damit therapeutisch genutzt werden könnte.

Dazu wurde eine speziell gezüchtete und genetisch veränderte Maus behandelt, die alzheimerartige Symptome wie Ablagerungen im Gehirn (Plaques) und entsprechende Verhaltensstörungen zeigte. Die Substanz haFGF wurde mit einer Trägersubstanz kombiniert zum Tat-haFGF, um die Blut-Gehirnschranke durchdringen zu können. Anschließend wurde sie in Form eines Nasensprays den Mäusen verabreicht. Die Forscher stellten fest, dass die Substanz am effektivsten wirkte, wenn sie mit speziellen Fettbläschen (Liposome) kombiniert wurde. Die Mäuse zeigten Verbesserungen in ihren Verhaltenssymptomen und hatten weniger Plaques im Gehirn. Zusätzlich fand eine verstärkte Herstellung eines Proteins statt, das unter anderem die Trennung zweier miteinander verbundener Zellen bewirkt, aber auch die Substanzen, aus denen Alzheimer-Plaques bestehen (Beta-Amyloid) auflöst: ADAM10. Je nach Menge des vorhandenen ADAM10 wirkte Tat-haFGF dem Nervenzelltod im Mäusegehirn besser oder weniger gut entgegen. Wenn beispielsweise die Herstellung von ADAM10 gestört wurde, verlor Tat-haFGF seine Schutzwirkung. Die Wissenschaftler konnten dabei noch detaillierter die Zellmaschinerie beschreiben, die durch Tat-haFGF aktiviert wird und ADAM10 herstellt.

Ein Nasenspray mit Tat-haFGF verbesserte also messbar die Verhaltensstörungen der alzheimerartig erkrankten Mäuse. Auch zeigten sich weniger alzheimerartige Plaques im Gehirn der Tiere. Der zugrundeliegende Prozess wurde anhand des Proteins ADAM10 festgestellt, das nach der Behandlung vermehrt hergestellt und zum Nervenzellschutz aktiv wurde. Tat-haFGF zeigt damit eine gute Chance, zu einer alternativen Therapie der Alzheimererkrankung weiter entwickelt werden zu können. Durch die gleichzeitig verbesserte Beschreibung der der Krankheit zugrundeliegenden Mechanismen könnten sich zusätzlich auch weitere Behandlungswege eröffnen.

**Referenzen:**

Meng T, Cao Q, Lei P, Bush AI, Xiang Q, Su Z, He X, Rogers JT, Chiu IM, Zhang Q, Huang Y. Tat-haFGF14-154 Upregulates ADAM10 to Attenuate the Alzheimer Phenotype of APP/PS1 Mice through the PI3K-CREB-IRE1 $\alpha$ /XBP1 Pathway. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017 Jun 16;7:439-452. doi: 10.1016/j.omtn.2017.05.004.