

Ursache der Alzheimerschen Erkrankung liegt in der Hirnevolution

Seit vielen Jahrzehnten forschen Wissenschaftler der Universität Leipzig an Ursachen, Diagnose- und Therapieformen der Alzheimerschen Erkrankung. Nun konnte ein Team um Prof. Dr. Thomas Arendt vom Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung in Genom- und Transkriptom-Analysen zeigen, dass die bei Alzheimer in ihrer Aktivierung veränderten Gene in der jüngeren stammesgeschichtlichen Vergangenheit evolutionsbiologischen Anpassungen unterworfen waren. Damit ist Alzheimer eine human-spezifische Erkrankung, die sich nur sehr begrenzt in Tierversuchen nachbilden lässt. Diese Ergebnisse haben die Forscher aktuell in der Fachzeitschrift „Molecular Psychiatry“ veröffentlicht.

In Deutschland leben derzeit etwa 1,2 Millionen Menschen mit Alzheimerscher Erkrankung. Täglich kommen etwa 500 Neuerkrankungen hinzu. Nach Schätzungen der WHO wird die Erkrankung in etwa 20 Jahren die weltweit zweithäufigste Todesursache sein und damit noch vor den Tumorerkrankungen liegen. Die Entwicklung präventiver oder therapeutischer Strategien stellt daher eine der vorrangigsten Herausforderungen der biomedizinischen Forschung der Gegenwart dar. Doch bislang sind alle Versuche einer Therapieentwicklung gescheitert. „An Tiermodellen sind bisher weit über 300 therapeutische Verfahren erfolgreich entwickelt und erprobt worden. Keines hat eine therapeutische Wirksamkeit am Patienten gezeigt“, sagt Prof. Dr. Thomas Arendt, Direktor des Paul-Flechsig-Instituts für Hirnforschung. Dieses Unvermögen der translationalen Umsetzung vom Tiermodell hin zum Patienten hat bei ihm grundsätzliche Zweifel an den bisherigen Krankheitskonzepten aufkommen lassen.

Menschliches Genom mit dem von anderen Säugetieren verglichen

Gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Peter Stadler vom Interdisziplinären Zentrum für Bioinformatik der Universität Leipzig haben Arendt und sein Team in einem ersten Schritt die Aktivität der Gene von Alzheimer-Patienten mit denen von gesunden Menschen verglichen. Hier stießen sie auf ein Muster: Bei Alzheimer-Erkrankten waren bestimmte Gene anders aktiv als bei Gesunden. Die evolutionäre Entwicklung dieser Gene verfolgten sie dann zurück und verglichen sie mit dem Genom von nicht-menschlichen Primaten und anderen. „Die Genabschnitte der meisten Säugetiere sind heute bekannt und sequenziert. Sie sind in großen Datenbanken gespeichert und so konnten wir nachvollziehen, welche Veränderungen diese Gene in der Evolution durchlaufen haben“, erklärt Prof. Dr. Thomas Arendt.

Betroffene Hirnstrukturen und Gene erst in der jüngeren Menschheitsentwicklung verändert

So konnten die Forscher zeigen, dass jüngste evolutionäre Anpassungen des Gehirns ursächlich an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind. Sie befällt vorrangig solche Hirnstrukturen, die sich in der jüngeren Menschheitsentwicklung hin zum Homo Sapiens erst spät herausgebildet haben. Zugleich waren die Gene, deren Aktivität bei der Erkrankung verändert sind, in der jüngeren stammesgeschichtlichen Vergangenheit evolutionsbiologischen Anpassungen unterworfen. „Die Gründe dieser Veränderungen bei der Entwicklung von den großen Menschenaffen hin zum Menschen sind Folge von Anpassungen, wodurch die Leistungsfähigkeit des menschlichen Gehirns

optimiert wurde“, so Arendt.

Großteil der Tierversuche in hohem Grade ungeeignet

Damit konnte Arendt das schon länger von ihm verfolgte Konzept wissenschaftlich belegen: Die Alzheimersche Erkrankung ist eine phylogenetische, also eine stammesgeschichtliche, Erkrankung. Zugleich wird deutlich, dass Alzheimer eine human-spezifische Erkrankung ist, deren Mechanismus sich nur sehr begrenzt im Tierexperiment nachbilden lässt. „Diese Einsicht dürfte von weitreichender Konsequenz für die zukünftige Therapieentwicklung sein. Ein Großteil der Tierversuche, die fast ausschließlich an Mäusen erfolgt, ist in hohem Grade ungeeignet, da sich deren Genstruktur deutlich vom Menschen unterscheidet“, sagt Prof. Arendt. Lediglich bestimmte Teilaspekte der Erkrankung könnten weiterhin im Tiermodell überprüft werden. Zukünftige Therapieentwicklungen müssten sich nun verstärkt auf die genomischen Abschnitte und Zellbestandteile konzentrieren, die sich in der jüngeren stammesgeschichtlichen Entwicklung des Menschen herausgebildet haben.

Jahrzehntelange Expertise auf dem Gebiet der Alzheimer-Forschung

Thomas Arendt erforscht seit 40 Jahren die Alzheimersche Erkrankung. In den frühen 1980er Jahren war er an der Entdeckung beteiligt, die die Grundlage für die bis heute einzig mögliche Behandlung schuf: Die Forscher beobachteten, dass Neuronen im Gehirn von Alzheimer-Patienten absterben, die den Botenstoff Acetylcholin zur Übertragung von Signalen verwenden. Der Botenstoff wird nicht mehr gebildet, die Informationsübertragung funktioniert nicht mehr. Ein spezielles Medikament kann diesen Prozess zumindest verlangsamen. Im Dezember 2018 konnte die Universität Leipzig die Exklusivlizenz für einen von Prof. Dr. Thomas Arendt entwickelten Bluttest für die Frühdiagnose der Alzheimerschen Erkrankung an eine Biotechnologie-Firma in die USA vergeben.

Originalpublikation:

Originalveröffentlichung in „Molecular Psychiatry“:
„Alzheimer-related genes show accelerated evolution“ DOI:
<https://doi.org/10.1038/s41380-020-0680-1>

Weitere Informationen:

<http://pfi.medizin.uni-leipzig.de/>