

Warum ApoE4 das Risiko für Alzheimer erhöht

Die Genvariante ApoE4 wird mit einem erhöhten Alzheimer-Risiko in Verbindung gebracht. Wie genau sie die neuronale Funktion im alternden Gehirn beeinträchtigt, haben jetzt Forschende des Max Delbrück Center und der Universität Aarhus entdeckt. In „Nature Metabolism“ stellen sie den Mechanismus vor.

Die Genvariante ApoE4 gilt schon lange als wichtigster genetischer Risikofaktor für eine im Alter auftretende Alzheimer-Demenz: Wer sie besitzt, hat im Vergleich zu den Nicht-Träger*innen ein zwölfmal so hohes Risiko, an Alzheimer zu erkranken. Die nah verwandte Genvariante ApoE3, die beim Menschen am häufigsten vorkommt, erhöht die Anfälligkeit für das Leiden hingegen anscheinend nicht. Der Grund für diesen Unterschied war bislang unklar.

Eine Studie in der Fachzeitschrift „Nature Metabolism“ ist der Ursache jetzt auf der Spur: Wenn Glukose knapp ist, können Neuronen, die dem ApoE3-Protein ausgesetzt sind, langkettige Fettsäuren als alternative Energiequelle nutzen. Dieser lebenswichtige Stoffwechselweg ist im ApoE4-Gehirn blockiert.

„Die Fähigkeit, Glukose zu verwerten, nimmt im alternden Gehirn ab, sodass die Nervenzellen gezwungen sind, alternative Energiequellen zu nutzen“, erklärt Letztautor Professor Thomas Willnow, der am Max Delbrück Center die Arbeitsgruppe „Molekulare Herz-Kreislaufforschung“ leitet und am Institut für Biomedizin der Universität Aarhus in Dänemark eine Professur innehat. „ApoE4 hindert die Neuronen anscheinend daran, Fette als alternative Energiequelle zu nutzen, wenn die Versorgung mit Glukose nachlässt.“

Experimente mit Mäusen und menschlichen Neuronen

Das Gehirn verbraucht etwa ein Fünftel der im Körper vorhandenen Glukosezufuhr. Mit zunehmendem Alter nimmt seine Fähigkeit, den Zucker zu verstoffwechseln, jedoch ab. Dieses Nachlassen ist sowohl Teil normaler Alterungsprozesse als auch einer Alzheimer-Demenz - und es nimmt in der Regel schon viele Jahre, bevor die ersten Symptome der Krankheit auftreten, seinen Lauf.

ApoE, das vom ApoE-Gen kodierte Protein, gehört zu einer Familie fettbindender Proteine, den Apolipoproteinen. Im zentralen Nervensystem wird ApoE vor allem von bestimmten Gehirnzellen, den Astrozyten, freigesetzt. Es hilft dabei, Lipide zu den Neuronen zu transportieren.

Um zu verstehen, warum die ApoE4-Variante das Risiko für Alzheimer im Vergleich zu ApoE3 so dramatisch erhöht, haben die beiden Erstautorinnen der Studie, Dr. Anna Greda, Assistenzprofessorin in Willnows Arbeitsgruppe in Aarhus, und Dr. Jemila Gomes, die dort promoviert hat und nun als Postdoc in Willnows Berliner Team forscht, mit den Technologieplattformen „Pluripotent Stem Cells“ und „Electron Microscopy“ des Max Delbrück Center zusammengearbeitet. Die Forschenden verwendeten gentechnisch veränderte Mäuse, die das menschliche ApoE3- oder ApoE4-Gen trugen. In ihrem Mausmodell fanden sie heraus, dass das Protein ApoE3 mit einem Rezeptor namens Sortilin interagiert, um Fettsäuren in die Nervenzellen zu transportieren. ApoE4 hingegen stört die Funktion von Sortilin und verhindert so die Aufnahme der Lipide in die Neuronen.

Im nächsten Schritt prüften die Wissenschaftler*innen, ob ihre an Mäusen gewonnenen Erkenntnisse auch für die Gesundheit des menschlichen Gehirns relevant sind. Sie nutzten dafür Neuronen und Astrozyten mit verschiedenen ApoE-Genvarianten, die sie aus menschlichen Stammzellen gezüchtet hatten. In den gezüchteten Zellen konnte das Team erneut beobachten, dass ApoE3 es den Neuronen ermöglichte, langkettige Fettsäuren zu verstoffwechseln – während ApoE4 diese Fähigkeit unterband.

„Mithilfe der transgenen Mausmodelle und der aus Stammzellen gewonnenen menschlichen Gehirnzellen-Modelle haben wir entdeckt, dass der Stoffwechselweg, über den Nervenzellen Lipide zur Energiegewinnung verbrennen, in Anwesenheit von ApoE4 nicht funktioniert. Denn diese ApoE-Variante blockiert den für die Lipidaufnahme erforderlichen Rezeptor auf den Nervenzellen“, fasst Greda die Studienergebnisse zusammen.

Neue Alzheimer-Therapien

„Unsere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass das Gehirn mit zunehmendem Alter in hohem Maße darauf angewiesen ist, für die Energiegewinnung von Glukose auf Lipide umschalten zu können“, fügt Gomes hinzu. „Menschen, die das ApoE4-Gen besitzen, sind dazu offenbar nicht in der Lage – was ihr Risiko für eine Unterversorgung und den Tod von Nervenzellen im Alter erhöht.“ Die Studie eröffne jedoch neue Wege für Interventionen, um die Nutzung von Lipiden als Energiequelle bei ApoE4-Trägern zu verbessern, sagt Gomes.

Medikamente, die die Verwertung von Lipiden beeinflussen, seien bereits auf dem Markt, ergänzt Willnow. Diese Wirkstoffe könnten nun auf ihr Potenzial bei Menschen mit der ApoE4-Genvariante untersucht werden. Nachgewiesen haben die Forschenden schon, dass die Behandlung von Neuronen mit der pharmakologischen Substanz Bezafibrat den Fettsäurestoffwechsel in ApoE4 exprimierenden Zellen wiederherstellen kann. Natürlich müssten solche Medikamente in klinischen Studien getestet werden, sagt Willnow. „Ich bin aber zuversichtlich, dass unsere Forschung neue Behandlungsmöglichkeiten gegen diese verheerende Krankheit aufzeigen wird.“

Max Delbrück Center

Das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft legt mit seinen Entdeckungen von heute den Grundstein für die Medizin von morgen. An den Standorten in Berlin-Buch, Berlin-Mitte, Heidelberg und Mannheim arbeiten unsere Forschenden interdisziplinär zusammen, um die Komplexität unterschiedlicher Krankheiten auf Systemebene zu entschlüsseln – von Molekülen und Zellen über Organe bis hin zum gesamten Organismus. In wissenschaftlichen, klinischen und industriellen Partnerschaften sowie in globalen Netzwerken arbeiten wir gemeinsam daran, biologische Erkenntnisse in praxisnahe Anwendungen zu überführen – mit dem Ziel, Frühindikatoren für Krankheiten zu identifizieren, personalisierte Behandlungen zu entwickeln und letztlich Krankheiten vorzubeugen. Das Max Delbrück Center wurde 1992 gegründet und vereint heute eine vielfältige Belegschaft mit rund 1.800 Menschen aus mehr als 70 Ländern. Wir werden zu 90 Prozent durch den Bund und zu 10 Prozent durch das Land Berlin finanziert.

Originalpublikation:

Anna Greda, Jemila Gomes, et al. (2025): „Interaction of sortilin with apolipoprotein E3 enables neurons to use long-chain fatty acids as alternative metabolic fuel“. Nature Metabolism, DOI:10.1038/s42255-025-01389-5