Werden wir alle an Alzheimer erkranken?

Gérard Waeber

Weltweit leiden derzeit rund 36 Millionen Personen an Morbus Alzheimer, und man schätzt, dass etwa 25% derjenigen, die das 90. Altersjahr erreichen, an diesem schrecklichen Leiden erkranken. Sämtliche Behandlungsansätze, mit denen man den Verfall der kognitiven und funktionellen Funktionen zu verhindern oder hintanzuhalten versuchte, haben bisher versagt.

Mehrere neue Studien mit gegen die β-Amyloid-Plaques gerichteten Antikörpern, die das Immunsystem stimulieren und die Plaques zum Verschwinden bringen sollen, haben in medizinischen Fachkreisen grosse Hoffnungen geweckt. Kürzlich haben nun leider drei pharmazeutische Firmen (Johnson & Johnson, Pfizer und Eli Lilly) mitgeteilt, dass diese Immuntherapie (Bapineuzumab, Solanezumab) im Vergleich zu Plazebo keinen Einfluss auf den Verlauf der Alzheimer-Krankheit hat [1]. Einige Experten meinen, dass diese Behandlungsstrategie zu spät im Krankheitsverlauf ansetzt. Sollte man mit dieser Behandlung sehr früh beginnen, so wie man es mit lipidsenkenden Medikamenten zur Verhütung der Atherosklerose macht? Man weiss es nicht, und die therapeutischen Misserfolge sind für Patienten und Angehörige wie auch die medizinischen Fachkreise eine grosse Enttäuschung.

Nun zeigt sich aber dank einer neuen, bemerkenswerten wissenschaftlichen Beobachtung wieder ein Hoffnungsschimmer bei der Alzheimer-Krankheit. In einem im August 2012 in *Nature* erschienenen Beitrag beschrieben T. Jonsson et al. eine Mutation im für das Vorläuferprotein von β-Amyloid (APP) kodierenden Gen, die mit einer sehr deutlichen Verminderung des Risikos für M. Alzheimer und andere kognitiven Störungen assoziiert ist [2]. Dieses APP-Protein (β-Amyloid-Vorläuferprotein) ist in der Wissenschaft bereits seit 25 Jahren bekannt. Es wird in kleinere Moleküle (Amyloid-beta) gespalten, die im Hirn abgelagert werden und die für Patienten mit Alzheimer typischen Plaques bilden. Bisher blieb unklar, ob diese Plaques Ursache oder Folge der Krankheit sind.

T. Jonsson hat das gesamte Genom von 1795 Isländern untersucht und nach seltenen Varianten des für APP kodierenden Gens gesucht. Er identifizierte ein seltenes Allel, das zur Substitution eines Alanins durch ein Threonin (A673T) führt, was funktionell zu einer Verminderung der Kapazität zur APP-Spaltung in kleinere Moleküle führt. Diese Mutation blockiert somit die Wirkung eines Enzyms (β-Sekretase 1 oder BACE1) und verhindert so die Ansammlung dieser verheerenden β-Amyloid-Moleküle.

Gérard Waeber

Die Mutation liegt bei Isländern in nahezu 0,5% vor. In der finnischen, schwedischen und norwegischen Bevölkerung findet man sie bei etwa 0,2 bis 0,5%. Es handelt sich somit um ein seltenes Allel. Wer jedoch das Glück hat, Träger dieser Mutation zu sein, hat verglichen mit Menschen ohne dieses Allel eine fünfmal höhere Chance, mit 85 Jahren frei von Alzheimer zu sein, eine fünfmal höhere Chance, länger als der Durchschnitt zu leben, und eine 7,5-mal höhere Wahrscheinlichkeit, das 85. Altersjahr ohne kognitive Störung zu erleben. Diese Beobachtung wurde in der Folge bei mehr als 400 000 Skandinaviern validiert.

Kurz: Es handelt sich hier um eine spektakuläre Beobachtung. Zum ersten Mal wird eine seltene Mutation identifiziert, die ein Individuum vor Alzheimer-Krankheit oder anderen kognitiven Störungen schützt. Diese Entdeckung ist wissenschaftlich wichtig, denn sie bestätigt die wichtige pathogenetische Rolle des APP bei der Entstehung des M. Alzheimer und identifiziert einen wichtigen therapeutischen Ansatzpunkt, nämlich die Blockierung der APP-Spaltung zur Verhütung der Alzheimer-Krankheit. Aufgrund dieser genetischen Beobachtung dürften Strategien zur Hemmung der β-Sekretase (BACE1) bedeutsam werden. Allerdings ist festzustellen, dass verschiedene pharmazeutische Forschungsteams schon seit über 10 Jahren dieses Enzym mittels verschiedener pharmakologischer Ansätze zu blockieren versuchen, aber niemand weiss, wann man am besten mit dieser Therapie beginnen soll und wie gut die aktiven Moleküle zum Wirkungsort im Zentralnervensystem gelangen. Leider sind für diesen pharmakologischen Ansatz ausserordentlich schwierige und langwierige Interventionsstudien nötig. Ab 2013 sollen drei grössere Studien (*Alzheimer's Prevention Initiative*, *Dominantly Inherited Alzheimer Network* und *Anti-amyloid treatment in asymptomatic Alzheimer's disease*) initiiert werden. Sie sollen drei bis fünf Jahre dauern, und jede von ihnen wird die enorme Summe von 100 Mio. Dollar verschlingen! Natürlich warten wir alle gespannt auf die Resultate dieser Studien. Bis dahin wünsche ich Ihnen von Herzen, dass auch Sie zu den fünf Glücklichen unter 1000 gehören, die das vor der Alzheimer-Krankheit schützende Gen tragen!

Literatur

1 Callaway E. Alzheimer's drugs take a new tack. Nature. 2012; 489(7414):13–4.
2 Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. Nature. 2012;488(7409):96–9.