

Forschungstrends bei klinischen Versuchen betreffs neurotrophischer Faktoren für Alzheimer Krankheit

Miho Yoshida Yamakawa¹⁾, Yoshihiro Konishi^{1)*}

1) Forschungseinheit für Alzheimers Krankheit, Abteilung für Klinische Forschung,
Staatliches Organisation Tottori Medizinisches Zentrum

* Korrespondenz: ykonishi@tottori-iryu.hosp.go.jp

Zusammenfassung

Cholinergische Neuronen im Vorderhirn sind in den Gehirnen von Alzheimer Patienten beeinträchtigt. Der Nervenwachstumsfaktor (NWF), einer neuronales Überleben, Entwicklung und Funktion regulierenden Neurotrophine sowie der Rezeptor TrkA sind Berichten zufolge im Gehirn bei der Alzheimer Krankheit (AK) verändert. Einige Forschungsgruppen unternahmen klinische Versuche die AK mit NWF zu behandeln. Therapeutische Strategien für AK mit NWF neigen zu Verabreichung von ex-vivo NWF Genen durch direkter Injektion von NWF-Protein. Tottori J. Clin. Res. 4(1), 79-84, 2011

Schlüsselwörter: Alzheimer Krankheit (AK), cholinergische Neuronen, Nervenwachstumsfaktor (NWF), Genterapie

Einführung

AK ist eine neurodegenerative Erkrankung mit progressiven Gedächtnisstörungen, kognitiven Störungen und Verschlechterung der höheren mentalen Funktion. Pathologische Befunde im Gehirn von AK Patienten umfassen extrazelluläre Ablagerungen von Amyloidablagerungen, intrazelluläre neurofibrilläre Bündel und neuronalen Tod in Hirnrinde und Hippocampus. Eine Störung der Versorgung mit cholinergischen Neuronen aus dem Nucleus Basalis von Meynert zur Hirnrinde und zum Hippocampus im AK Gehirn ist jetzt auch aufgezeigt worden^{1, 2)}. Donepezil ist ein für die Symptome der AK wirksamer Acetylcholinesterase-Hemmer, der die Spaltung von Acetylcholin hemmt³⁾. Darüber hinaus erwähnen manche Berichte, dass Acetylcholinesterase-Hemmer nicht nur die Symptome lindern, sondern auch den biologischen Fortschritt der Erkrankung verzögern können⁴⁾. Daher scheint die Verhinderung von Verlusten cholinergischer Neuronen im Vorderhirn eine wirksame Behandlung für AK zu sein⁴⁾.

Neurotrophischen Faktoren und ihre Rezeptoren

Neurotrophische Faktoren sind neuronales Überleben, Entwicklung und Funktion regulierende Proteine⁵⁾. NWF (Wachstumsfaktor NGF), vom Gehirn stammender neurotropher Faktor (Wachstumsfaktor BDNF), Neurotrophin-3 (NT-3), Neurotrophin-4/5 (NT-4/5), aus der Gliazelllinie stammender neurotropher Faktor (Wachstumsfaktor

GDNF), konservierter dopaminergischer neurotropher Faktor (Wachstumsfaktor CDF) und mesencephaler Astrozyten-abgeleiteter neurotropher Faktor (Wachstumsfaktor MANF) wurden als neurotrophische Faktoren in Säugetieren gefunden⁵⁻⁸⁾. Die NWF, BDNF, NT-3 und NT-4/5 gehören zu einer Proteinfamilie, die Neurotrophine genannt werden, weil sie in Sequenz und Struktur ähnlich sind. Im Folgenden werden die Neurotrophine näher beschrieben. Die Neurotrophine werden als Vorläufer (Proneurotrophine) synthetisiert und verarbeitet, um reife Proteine zu erhalten. Es gibt vier Rezeptoren für die Neurotrophine: p75 Neurotrophin-Rezeptor (p75NTR) und die drei Mitglieder der Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (Trk)-Familie der Rezeptor-Tyrosinkinasen (TrkA, TrkB und TrkC). Alle Proneurotrophine binden p75NTR, aber nicht die drei Trk-Rezeptoren; allerdings zeigen reife, durch Proteolyse aus Proneurotrophin erhaltene Neurotrophine mehr spezifische Interaktionen mit den Rezeptoren Trk, obwohl sie p75NTR auch binden können: NWF hat hohe Spezifität für TrkA, BDNF und NT-4/5 aktivieren TrkB, und NT-3 bindet TrkA und TrkC. Der p75NTR ist ein Mitglied der Tumornekrosefaktor Rezeptorfamilie und an der Induktion von Apoptose oder Zellüberleben durch NF- κ B, Akt und JNK beteiligt. Die Trk-Rezeptoren regulieren Zellwachstum und Zellüberleben über die Ras, PI3-K und PLC- γ Wege⁹⁾.