

# Systembiologie & Medizin

---

## Modell zur Untersuchung von neurodegenerativen Erkrankungen

René Märker  
<[maerker@mi.fu-berlin.de](mailto:maerker@mi.fu-berlin.de)>

Freie Universität Berlin

24.11.2008

# Modell zur Untersuchung von neurodegenerativen Erkrankungen

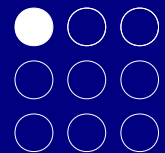
---

- ▶ Einführung – neurodegenerative Erkrankungen
- ▶ Modelle zur Untersuchung neurodegenerativer Erkrankungen
  - ▶ Transgene APP23 Mäuse
  - ▶ MPTP
  - ▶ 6-Hydroxdopamin
- ▶ Zusammenfassung
- ▶ Vision

# Definition

---

- erblich o. sporadisch auftretende Erkrankungen des Nervensystems
- langsam fortschreitender Verlust von Nervenzellen, Demenz & Bewegungsstörungen
- verlaufen diffus o. generalisiert, charakteristische histologische Schädigungsmuster

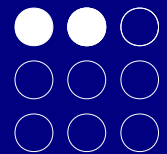


# Motivation

---

## Arten neurodegenerativer Erkrankungen

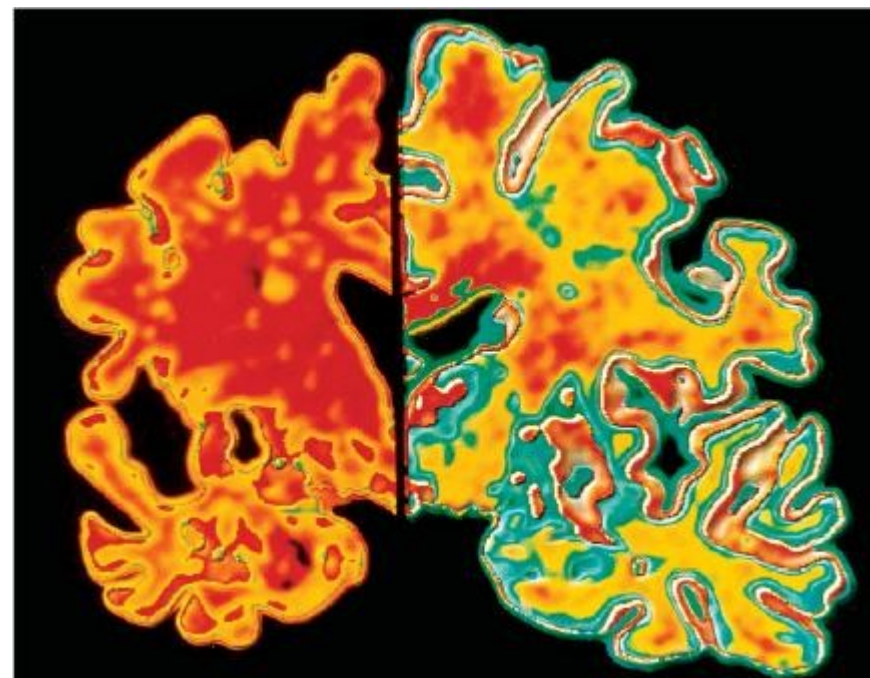
- ▶ Morbus Alzheimer
- ▶ Morbus Parkinson
- ▶ Chorea Huntington
- ▶ Amyotrophe Lateralsklerose
- ▶ Lewy-Körperchen-Demenz
- ▶ Morbus Pick (Frontotemporale Demenz)
- ▶ Creutzfeldt-Jakob
- ▶ ...



# Neurodegenerative Erkrankungen

## Morbus Alzheimer

- ▶ Bekannteste neurodegenerative Erkrankung
- ▶ Schwere Demenz
- ▶ 4 Millionen Betroffene in den USA
- ▶ Bis 2030: 2 Millionen in DE
- ▶ Sozioökonomisches Problem
- ▶ Hirnatrophie

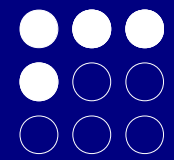


# Neurodegenerative Erkrankungen

## Morbus Parkinson

- ▶ Willkürliche & unwillkürliche Bewegungsabläufe gestört
- ▶ Muskelsteifheit (Rigor)
- ▶ Muskelzittern (Tremor)
- ▶ Bewegungsarmut (Akinese)
- ▶ Häufig im höheren Alter

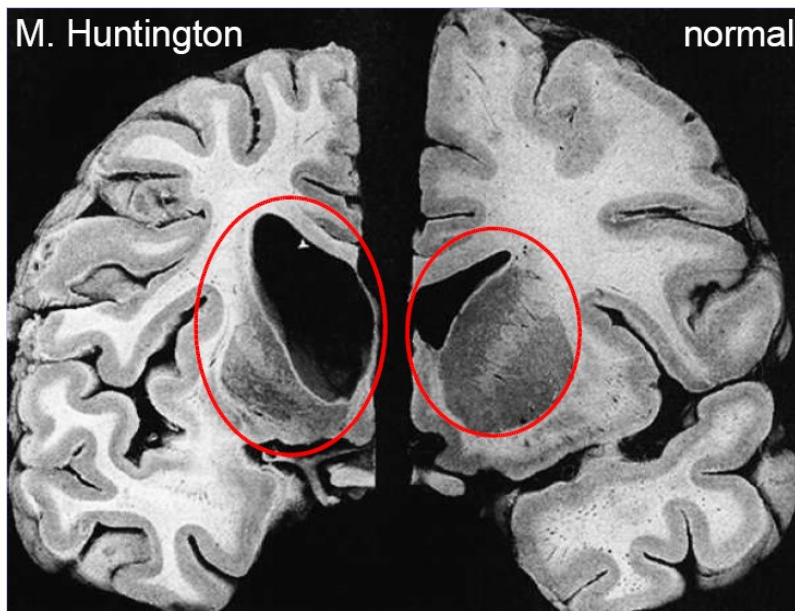




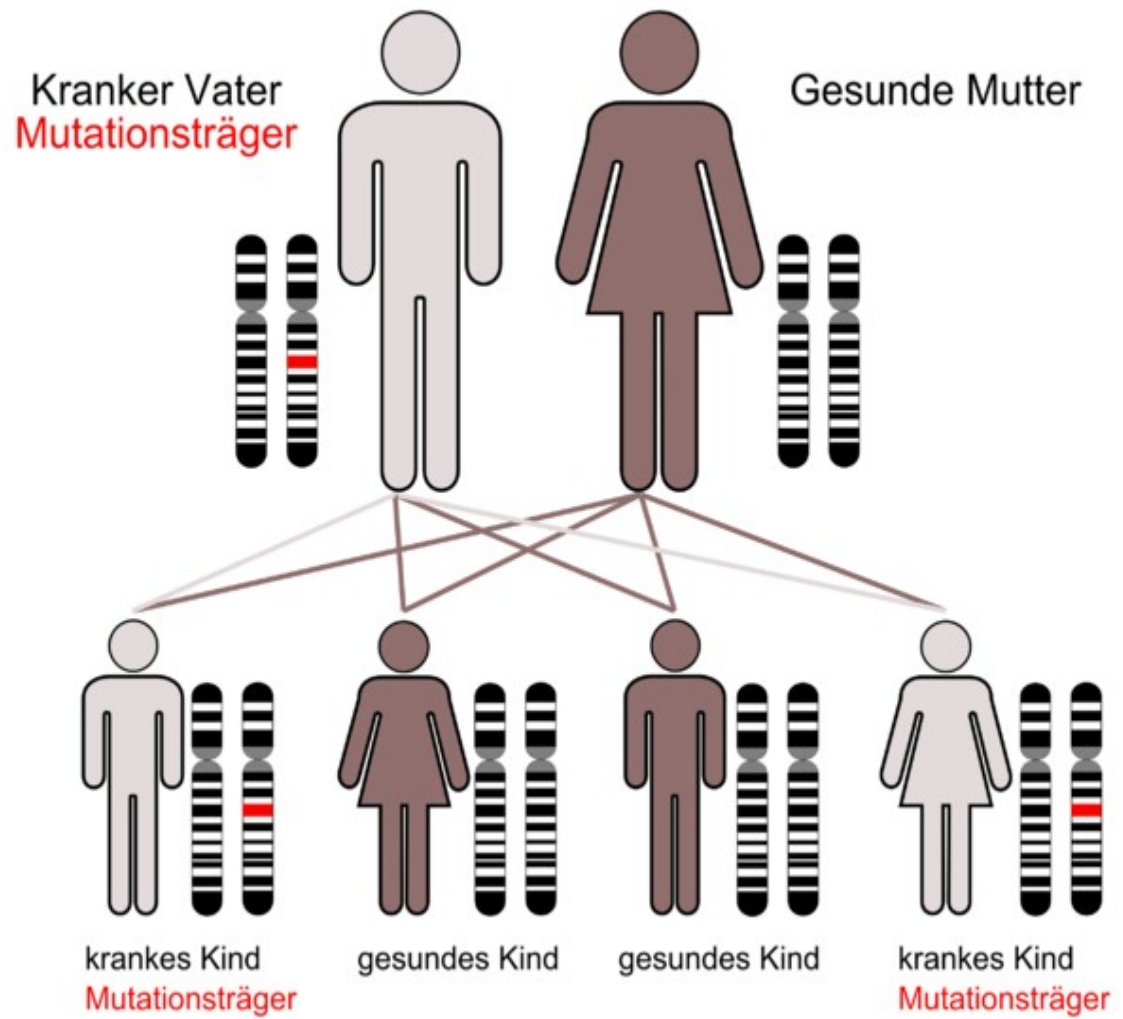
# Neurodegenerative Erkrankungen

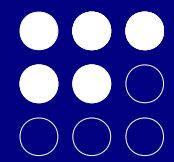
## Chorea Huntington

- ▶ Bewegungsstörungen und psychische Probleme



### Autosomal-dominanter Erbgang

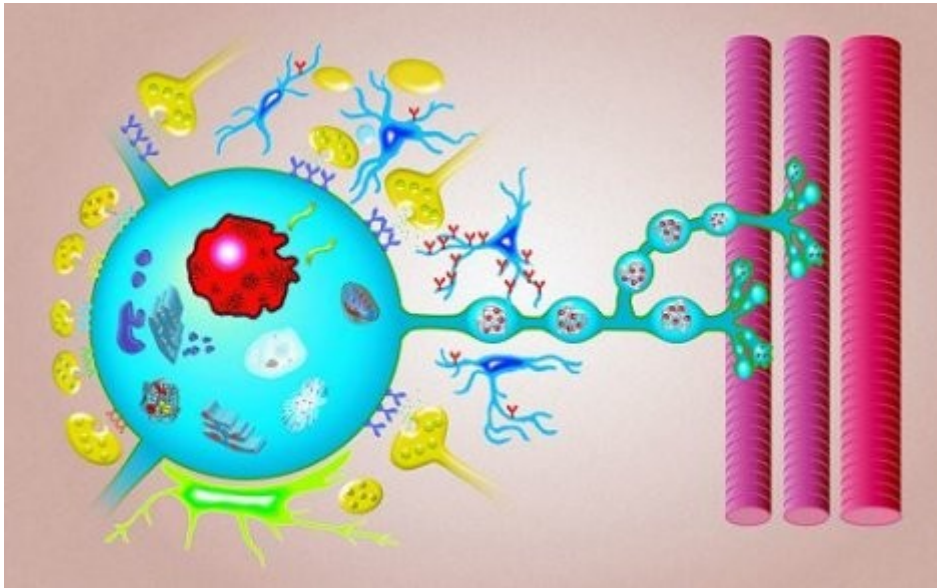




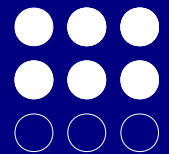
# Neurodegenerative Erkrankungen

## Amyotrophe Lateralsklerose

- ▶ Ursache unbekannt
- ▶ Motoneurone irreversibel geschädigt
- ▶ Sporadisch aber auch 10 % genetischer Hintergrund



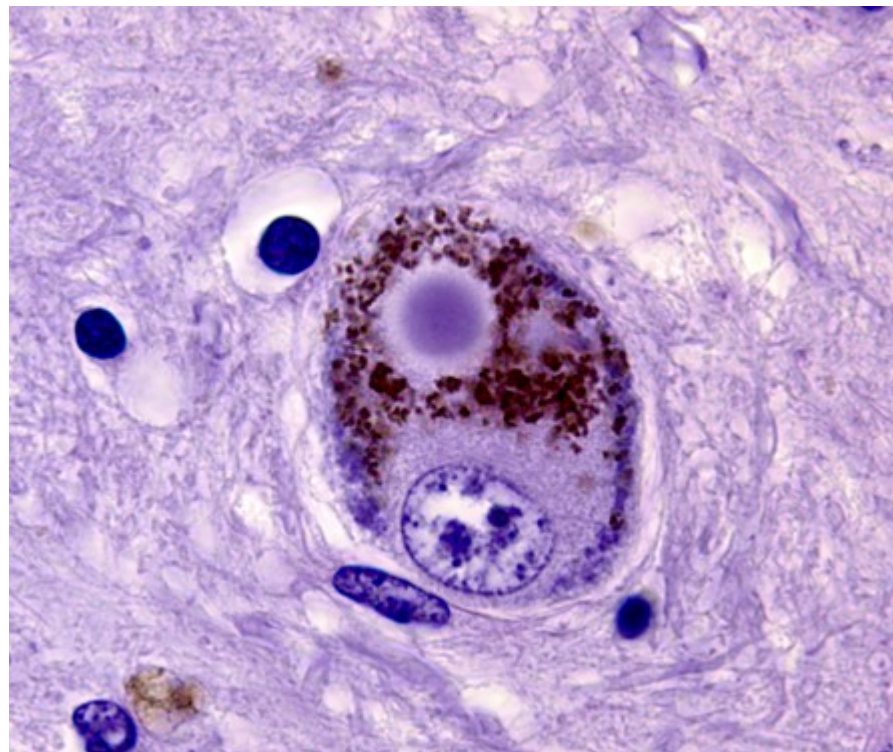


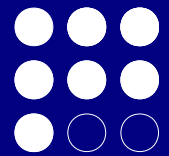


# Neurodegenerative Erkrankungen

## Lewy-Körperchen Demenz

- ▶ Zweithäufigste neurodegenerative Demenz
- ▶ Eigenständige Erkrankung / atypische Parkinson Erkrankung
- ▶  $\alpha$ -Synuclein verklumpt zu Lewy-Körperchen
- ▶ Symptome schwanken



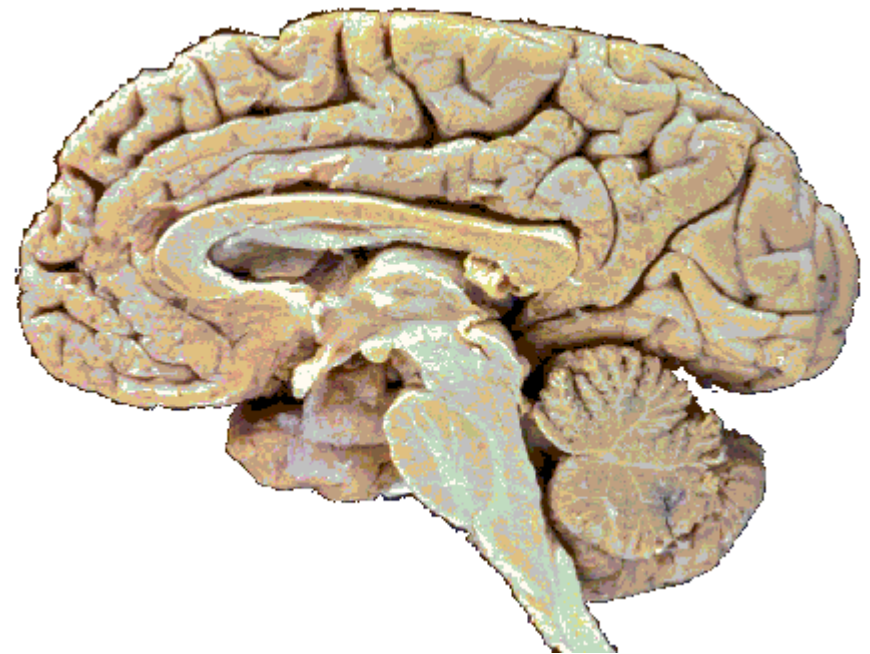


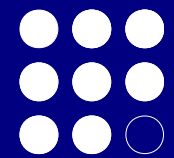
# Neurodegenerative Erkrankungen

---

## Morbus Pick (Frontotemporale Demenz)

- ▶ Vor 60. Lebensjahr
- ▶ Degeneration im Strin- und Schläfenlappen
- ▶ Familiäre Vererbung häufiger
- ▶ Ursache unerforscht
- ▶ Vermuteter Gendeffekt



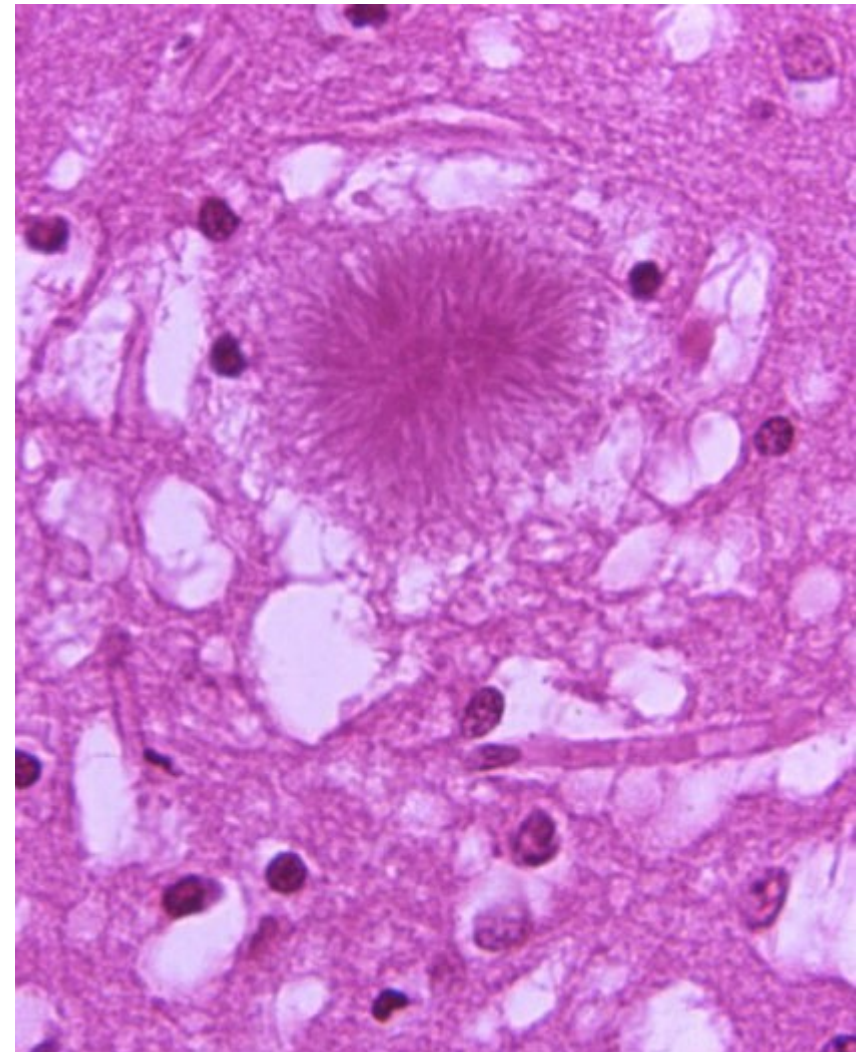


# Neurodegenerative Erkrankungen

---

## Creutzfeld-Jakob

- ▶ Übertragbare spongiforme Enzephalopathie (TSE)
- ▶ Abnormal gefaltete Prionproteine
- ▶ Aggregieren zu Klumpen
- ▶ Löcher und schwammartiges Gewebe

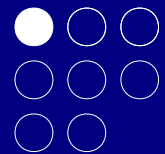


# Motivation

## Untersuchung neurodegenerativer Erkrankungen

- ▶ Biopsien für Gewebeproben
- ▶ Kaum vergleichbares Material von lebenden Personen
- ▶ Krankheiten chronisch
- ▶ post-mortem Untersuchung nur an Geweben im Endstadium





# Übersicht

---

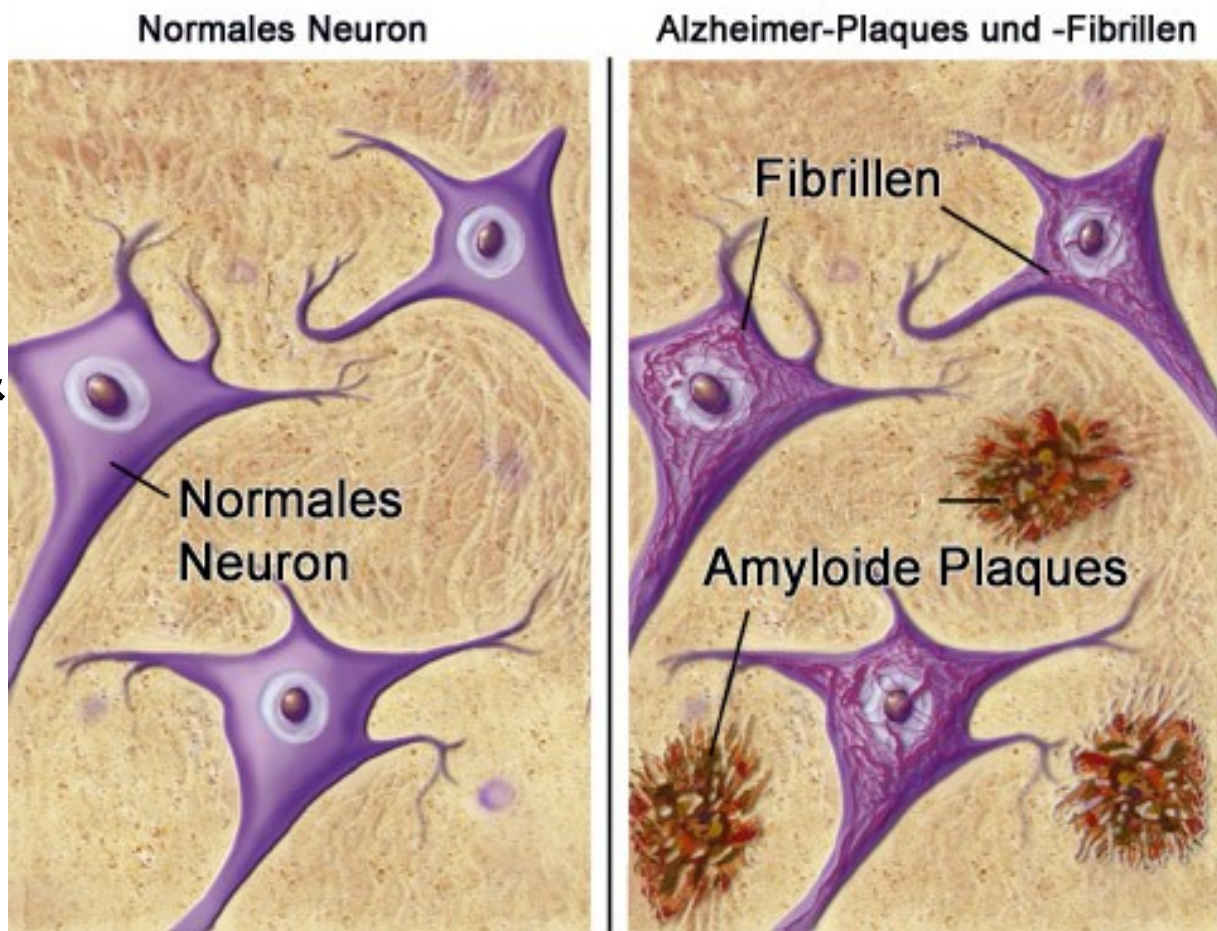
## Arten neurodegenerativer Erkrankungen

- ▶ Morbus Alzheimer
- ▶ Morbus Parkinson
- ▶ Chorea Huntington
- ▶ Amyotrophe Lateralsklerose
- ▶ Lewy-Körperchen-Demenz
- ▶ Morbus Pick (Frontotemporale Demenz)
- ▶ Kortikobasale Degeneration
- ▶ Creutzfeldt-Jakob
- ▶ ...

# Morbus Alzheimer

## Entstehung

- ▶ Sporadisch / 5-10% familiär (FAD)
- ▶ amyloid  $\beta$  precursor protein  $\rightarrow$  auf Chrom. 21 (APP)
- ▶ Präsinilin-1 / -2
- ▶ Ch. 14 (PSEN-1)
- ▶ Chrom. 1 (PSEN-2)
- ▶ Zerebrale Amyloidose & neurofibrillär Tangles



# Morbus Alzheimer

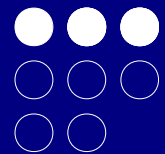
---

## Entstehung

- ▶ Abnormal phosphoryliertes Tau Protein
- ▶ amyloid- $\beta$ -Peptid ( $A\beta$ ) aus APP  $\rightarrow A\beta_{40}$  /  $A\beta_{42}$
- ▶ Pathogenisches APP | PSEN-1 | PSEN-2

↓  
allgemein  $A\beta$  Produktion  $\uparrow$

↓  
spezifisch  $A\beta_{42}$   $\uparrow$



# Morbus Alzheimer

---

## Entstehung

- ▶ Abnormal phosphoryliertes Tau Protein
- ▶ amyloid- $\beta$ -Peptid ( $A\beta$ ) aus APP  $\rightarrow A\beta_{40}$  /  $A\beta_{42}$
- ▶ Pathogenisches APP | PSEN-1 | PSEN-2

allgemein  $A\beta$  Produktion  $\uparrow$

spezifisch  $A\beta_{42}$   $\uparrow$

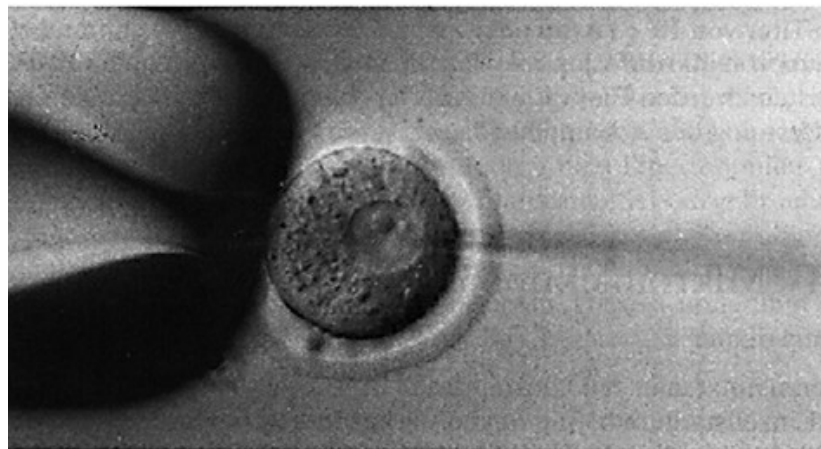
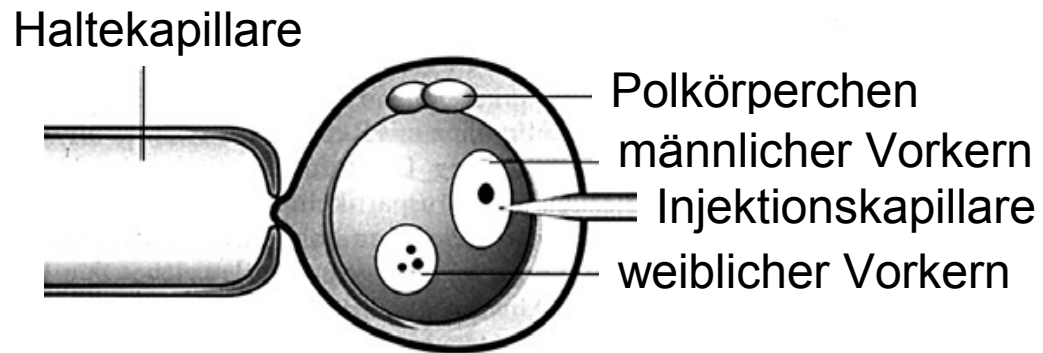
- ▶ Zusammenhang zur Neurodegeneration unklar!



# Morbus Alzheimer

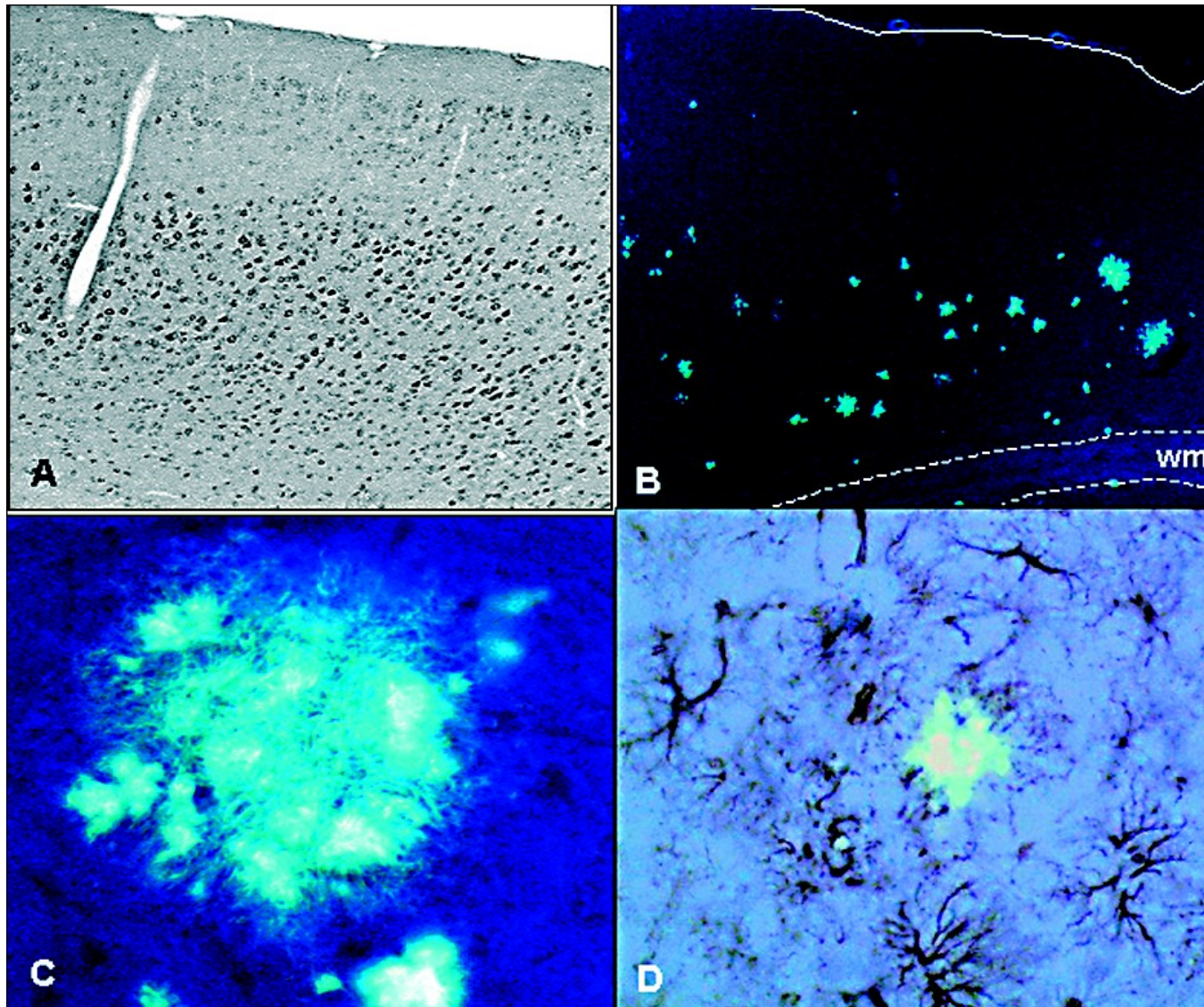
## Transgene APP23 Mäuse

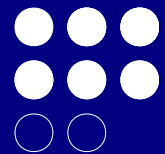
- ▶ Expressieren 751-AS langes humanes APP
- ▶ Gesteuert durch Thy-1 Promoter



# Morbus Alzheimer

## Beobachtungen

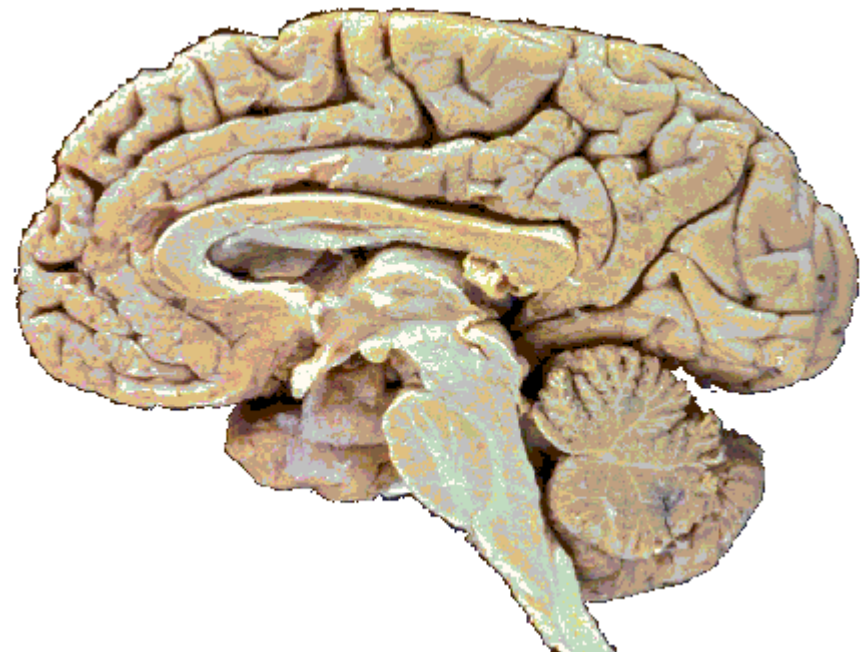


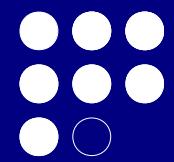


# Morbus Alzheimer

## Beobachtungen

- ▶ 25% Verlust hippokampischer Neurone
- ▶ Necortex → Neuronenwachstum im Anfangsstadium
- ▶ neurotrophe/neuroprotektive Wirkung von APP
- ▶ Neurotoxische Wirkung von A $\beta$
- ▶ Neuronen enden an unnatürlichen Positionen
- ▶ => mögliche Ursache für Demenz



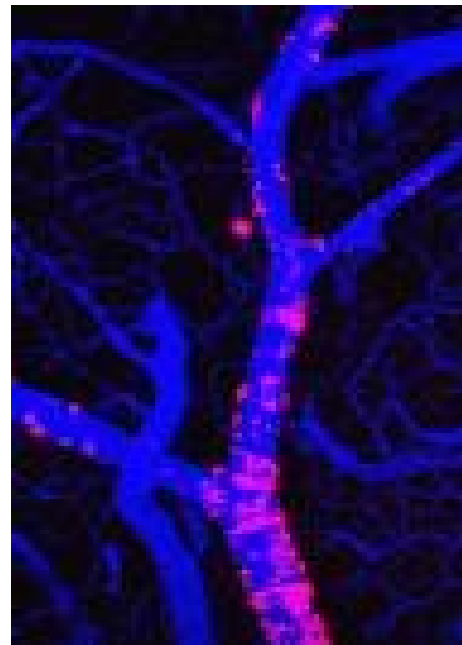


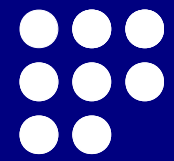
# Morbus Alzheimer

---

## Beobachtungen

- ▶ Akkumulation Amyloid im Gefäß- & Blutsystem
- ▶ Zerebrale amyloidoase Angiopathie (CAA)
- ▶ Plaqueähnliche Ablagerungen





# Morbus Alzheimer

---

## Schlussfolgerungen

- ▶ Reproduzierung Alzheimer bedingter Neurodegeneration
- ▶ amyloidoses APP eine primäre Rolle in Pathogenese
- ▶ A $\beta$  eine wichtige Rolle im Krankheitsprozess
- ▶ Basis für effektive Intervention

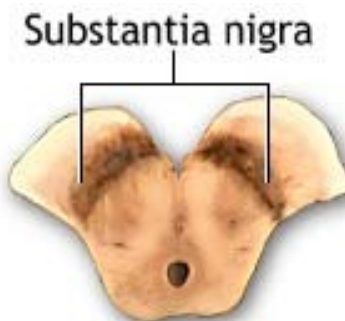
# Morbus Parkinson

## Entstehung

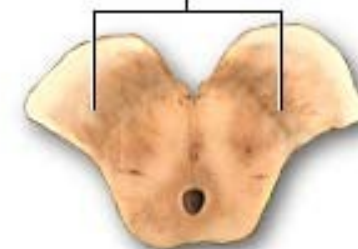
- ▶ Degenerative Erkrankung des Extrapyramidalmotorisches System (EPS) bzw. Basal-Ganglien
- ▶ Degenration dopaminergener Neuronen in substantia nigra
- ▶ „cholinerges“ Übergewicht in Basalganglien
- ▶  $\alpha$ -Sinuclin Hauptverantwortlich für Bildung Lewy-Körperchen  
→ familiäre Form



Cut section of the midbrain where a portion of the substantia nigra is visible

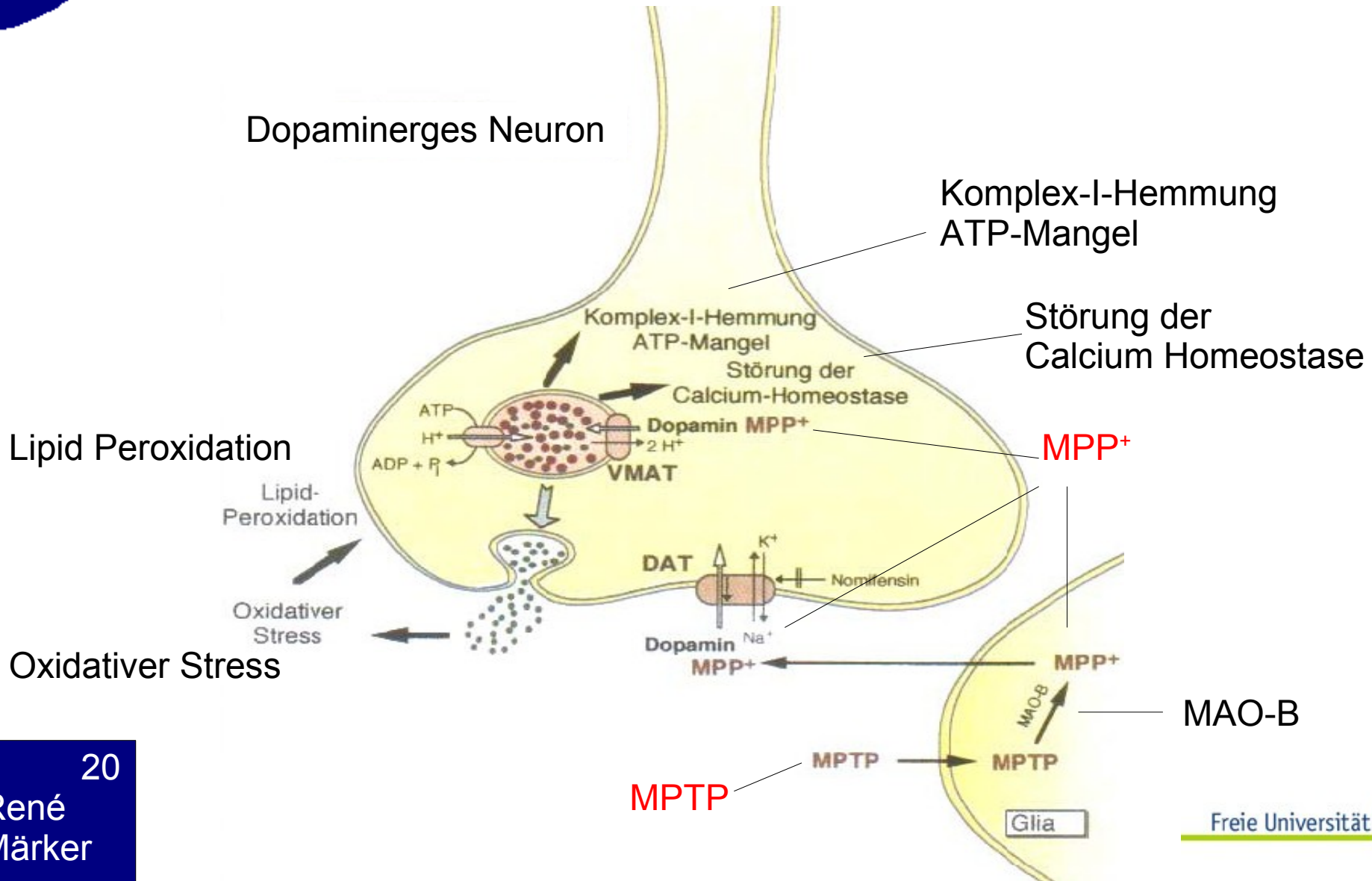
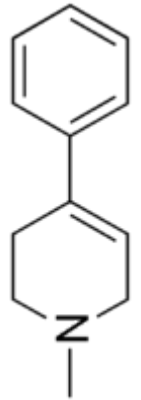


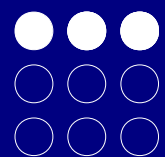
Diminished substantia nigra as seen in Parkinson's disease



# Morbus Parkinson

## 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP)





# Morbus Parkinson

---

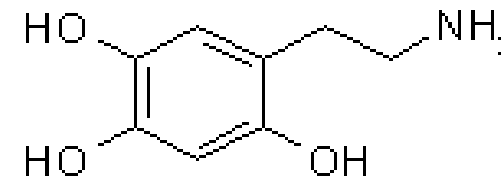
## Beobachtungen

- ▶ MPTP bei Mäusen und Primaten
- ▶ Gute Reproduzierbarkeit bei Primaten
- ▶ Viele Features des idiopathischen Parkinson aufgezeigt
- ▶ Affen zeigten motorische Kardinalsymptome sowie
- ▶ Dennoch MPTP-induziertes Parkinson sehr selektiv
- ▶ Motorische Symptome primär durch Schädigung der substantia nigra



# Morbus Parkinson

2,4,5-trihydroxyphenethylamin (6-OHDA)

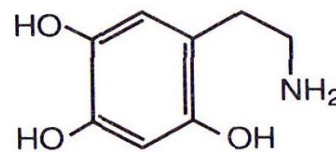


- ▶ Oxidationsprodukt von Dopamin
- ▶ Durchdringt nicht Blut-Hirn-Schranke
- ▶ Injektion direkt ins Gehirn
- ▶ Struktur analogon zu Katecholamine → Selektivität für

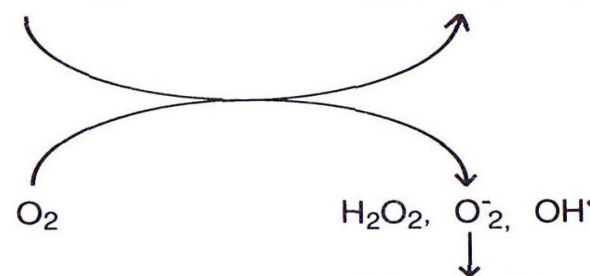
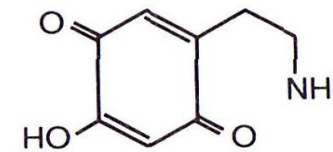
Norepinephrin & Dopamin

- ▶ Instabil beim physiologischen pH

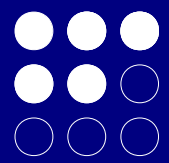
6-hydroxydopamine



6-hydroxydopamine p-quinone



Lipid peroxidation  
protein & DNA damage



# Morbus Parkinson

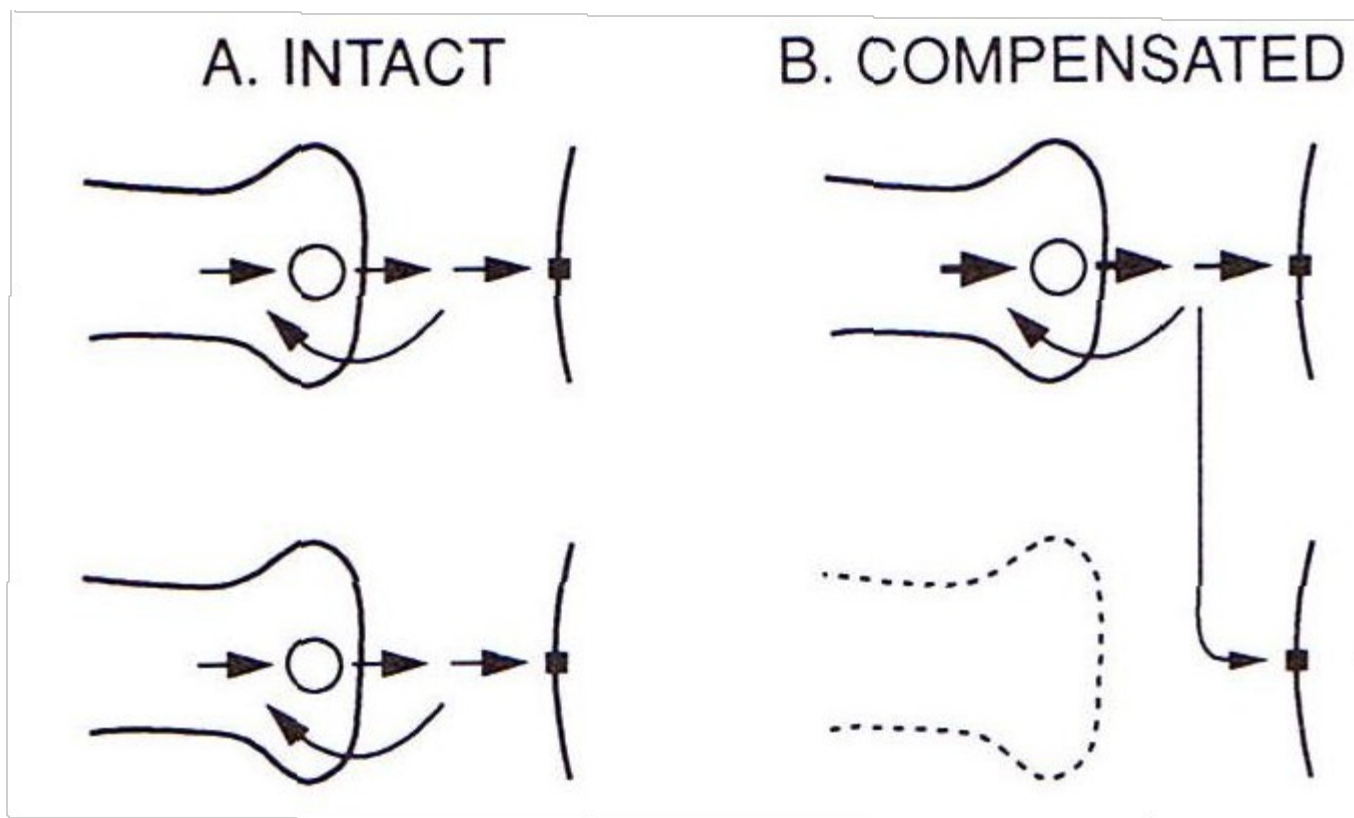
---

## Beobachtungen

- ▶ neurologische Defizite nach Verlust 90% Dopamin
- ▶ Tiere → beeinträchtigte Motoraktivität
- ▶ Hohe Sensitivität auf Dopamin Antagonisten
- ▶ Warum nach gravierenden Verlusten erst neurologische Symptome?
- ▶ Welche Rolle spielt L-Dopa?

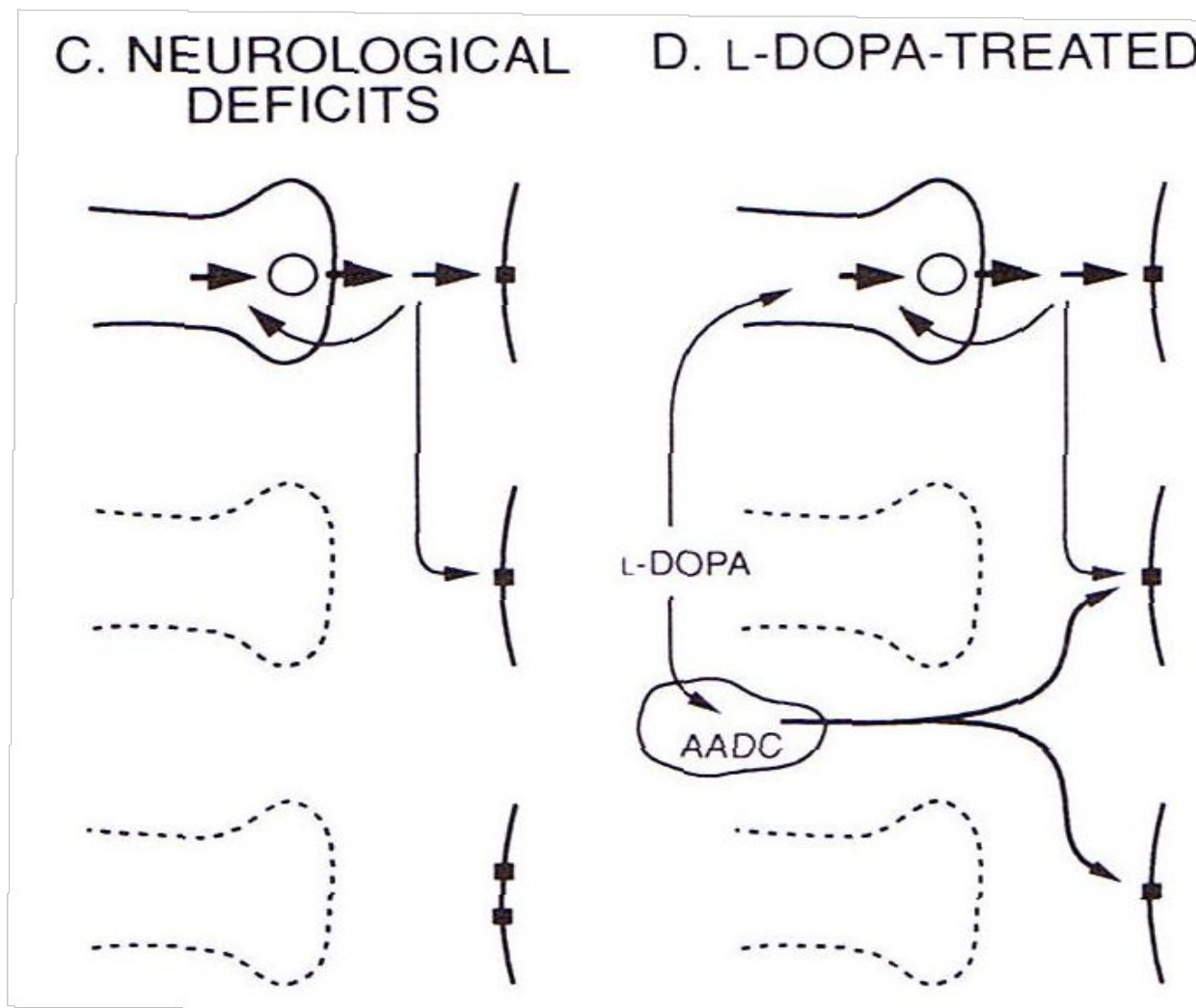
# Morbus Parkinson

Erkenntnisse: Dopamin Overflow & L-Dopa-Therapie

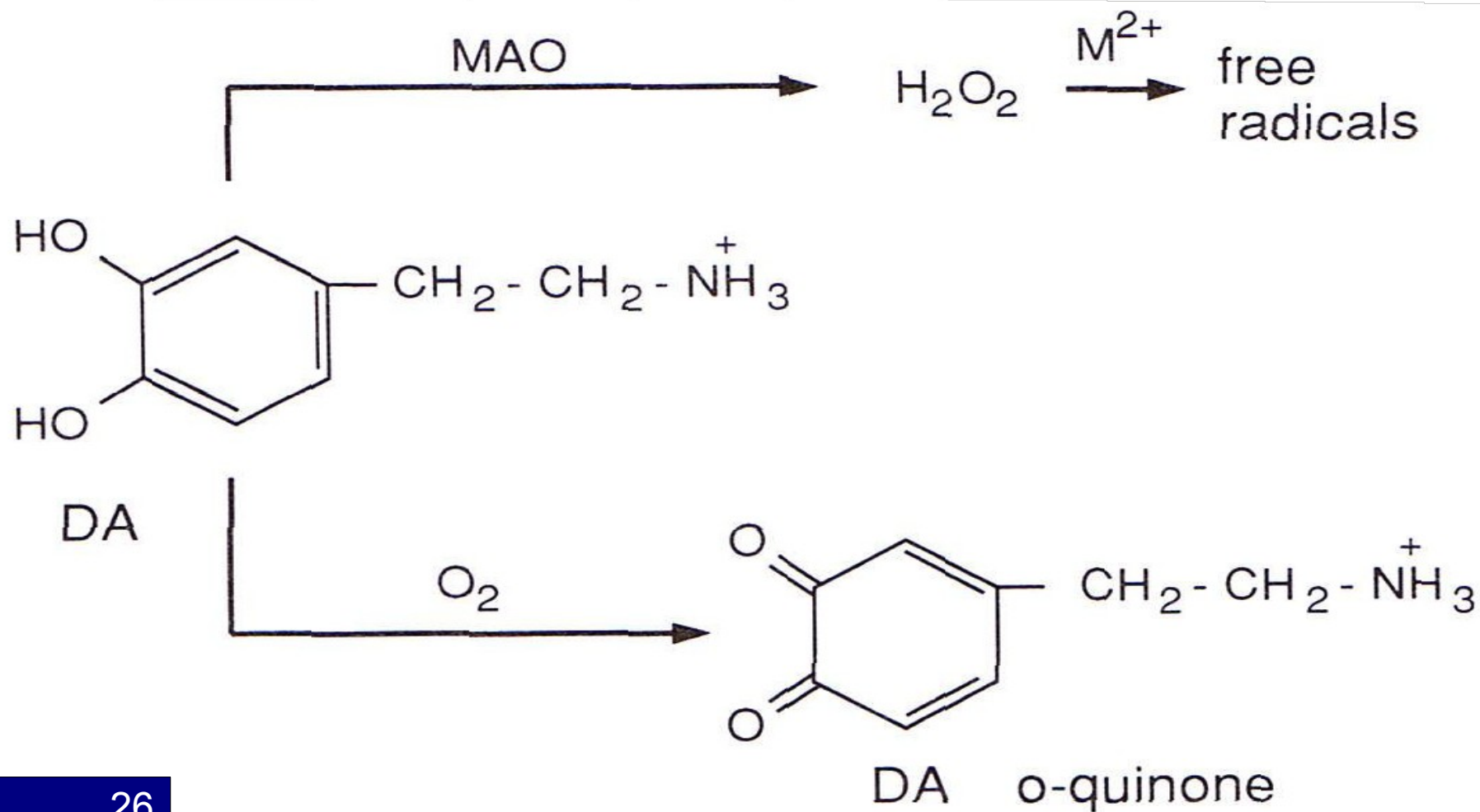


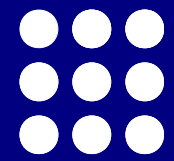
# Morbus Parkinson

## Erkenntnisse: Dopamin Overflow & L-Dopa Therapie



## Neurotoxische Eigenschaft von Dopamin



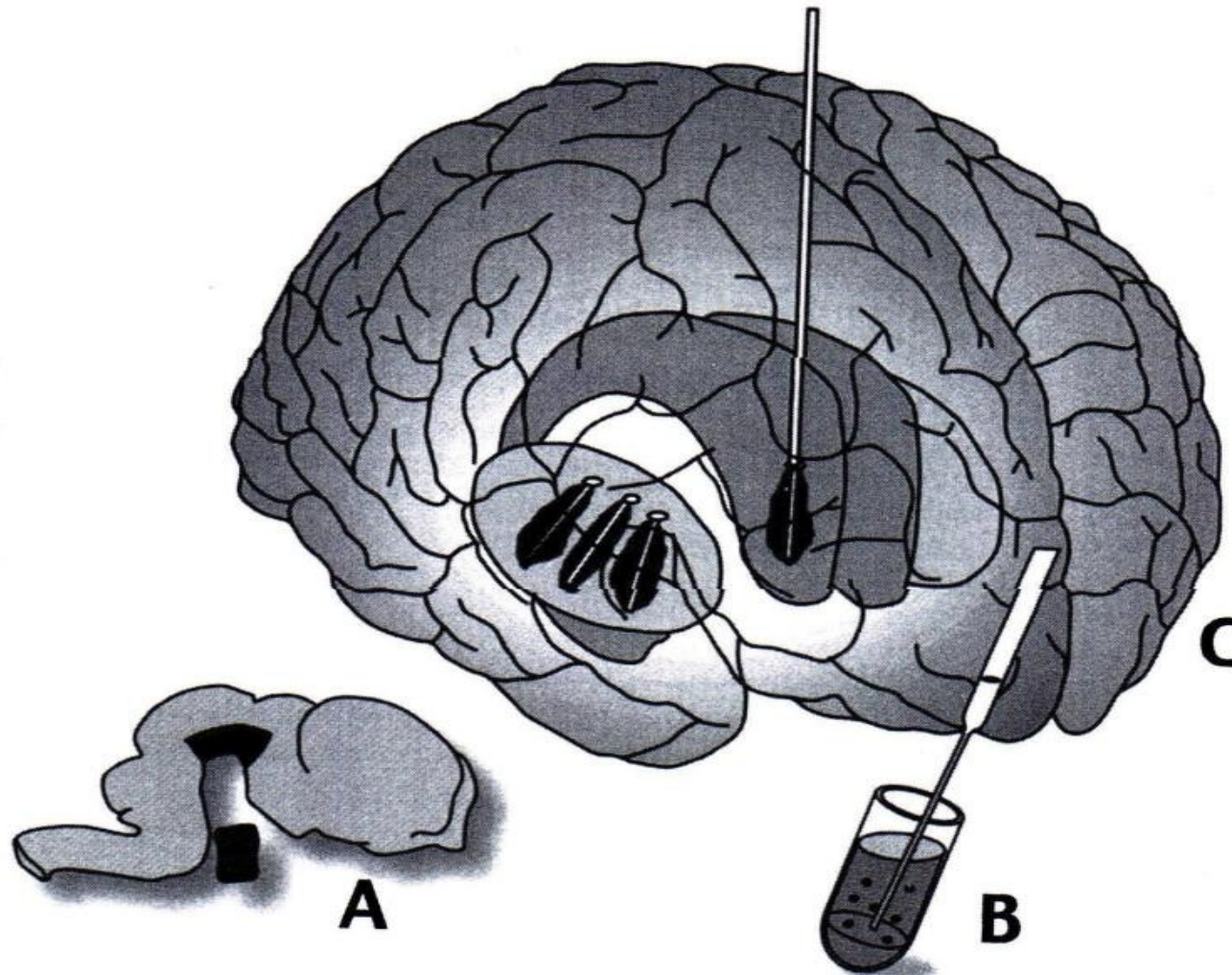


# Zusammenfassung

---

- Tiermodelle ermöglichen tieferes Verständnis der Krankheit
- welche Areale werden zerstört
- Welche Zusammenhänge existieren zwischen charakteristischen Ablagerungen und Degeneration
- Keine vollständige Reproduzierbarkeit
- Kleine Aspekte betrachtet
- Ethische Aspekte müssen berücksichtigt werden

## Neurale Transplantation



# Quellen

---

- ▶ Neurodegenerative Disorders: Loss of Function Through Gain of Function; K.Beyreuther, Y. Christen, C.L. Masters; Springer 2001
- ▶ Neurotoxins and Neurodegenerative Disease; J. William Langston, Anne Young; New York Academy of Sciences; 1992
- ▶ Neural Transplantation in Neurodegenerative Disease: Current Status and New Directions; John Wiley & Sons, LTD; 2000
- ▶ Animal Models of Neurological Disease; Alan A. Baker, Glen B. Baker, Roger F. Butterworth; Human Press; 1992
- ▶ Evaluation of the APP23-model for Alzheimer's disease in the odour paired-associate test for hippocampus-dependent memory; Annemie Van Dijck *et. Al*; Elsevier; 16.2.2008
- ▶ Wikipedia – Alzheimer Disease – Parkinson Disease – Chorea Huntington Disease





# Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

---

