

22. November 2010, Nr. 2010-11-2  
PRESSEMITTEILUNG

## Neues Stoffwechsel-Modell bietet Einblick in Alzheimer-Krankheit

**Eine Kombination aus einem neu entwickelten bioinformatischen Modell und experimentellen Daten gibt neue Einsichten in die Krankheits Hintergründe der Alzheimer-Demenz. In der zugrunde liegenden deutsch-amerikanischen Zusammenarbeit gelang es unter Beteiligung von Wissenschaftlern aus dem Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN), ein detailliertes Modell der Stoffwechselprozesse im Gehirn zu erstellen, das krankheitsursächliche Faktoren aufdeckt. Sie zeigen, dass die Aktivität eines Enzyms reduziert ist, es jedoch doch bestimmten Nervenzellen möglich ist, dies durch eine Umleitung der Stoffwechselwege auszugleichen. Die Wissenschaftler der Universität Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) verglichen die Versuchsdaten mit Hilfe der von ihnen entwickelten Analysesoftware. Damit leisteten sie einen maßgeblichen Beitrag zu der unter Federführung von Bernhard Ø Palsson an der Universität von Kalifornien durchgeführten Studie (Online Vorabveröffentlichungen am 21.11.2010, Lewis et al., in *Nature Biotechnology*).**

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Ursache einer Altersdemenz. Verschiedene Experimente haben gezeigt, dass sich die Stoffwechselraten in verschiedenen Hirnregionen bereits einige Jahre vor dem Einsetzen der Demenz verändern. Eine neu entwickelte Methode erlaubte das Aufstellen eines bioinformatischen Modells, das eine spezifische Vorhersage der Stoffwechselwege zwischen verschiedenen Zelltypen innerhalb eines Gewebes ermöglicht. Auf diesem Wege wurden für das menschliche Gehirn drei Modelle erstellt, die wichtige Signalwege und Reaktionen des Stoffwechsels verschiedener Typen von Nervenzellen erfassen und insgesamt gut 400 Gene einschließen.

„Besonders spannend ist, dass durch das neue Modell bekannte Phänomene bestätigt und zudem neue krankheitsrelevante Schlüsse gezogen werden konnten“, erklärt Dr. Rainer König. Er ist Forschungsgruppenleiter in der Abteilung iBioS (*Integrative Bioinformatics and Systems Biology*), die sowohl an der Universität, als auch am DKFZ in Heidelberg angesiedelt ist. Leiter von iBioS ist Prof. Dr. Roland Eils, der ebenfalls an der aktuellen Studie beteiligt war. „Die Analysen von meinem Mitarbeiter Dr. Gunnar Schramm und mir ergaben, dass bei Alzheimer-Patienten der Energiestoffwechsel in einigen Hirnregionen stark vermindert war, obwohl die Zellen histologisch unauffällig

waren“, führt Dr. König weiter aus, der Leiter des NGFN-Teilprojektes ist, in dessen Rahmen ein Teil der Untersuchungen durchgeführt wurde.

Die neuen bioinformatischen Modelle bestätigten, dass nicht alle Nervenzelltypen gleichermaßen von den verheerenden Folgen der Alzheimer-Krankheit betroffen sind. Dabei erwies sich die verminderte Aktivität eines Schlüsselenzyms, der  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase, als wahrscheinliche Erklärung. Die Aktivität dieses Enzyms ist bei Alzheimer-Patienten deutlich reduziert. Einem bestimmten Nervenzelltyp, den GABAergen Neuronen, ist es möglich, den Aktivitätsverlust des Enzyms durch eine Umleitung der Stoffwechselflüsse auszugleichen, wie die neuen Ergebnisse belegen. Hierfür scheint das Enzym Glutamat-Dehydrogenase (GAD) verantwortlich zu sein. Die experimentellen Daten unterstützen dessen Schutzfunktion, da in besonders geschädigten Hirnregionen verstorbener Alzheimer-Patienten eine geringere GAD-Menge nachweisbar war.

Durch die stetige Verbesserung experimenteller Methoden und die Gewinnung neuer Daten wird die Genauigkeit der neu entwickelten Modelle weiter verbessert und es werden immer genauere Vorhersagen ermöglicht. Je genauer verschiedene Zelltypen und Hirnregionen im Modell aufgeschlüsselt werden können, desto höher wird auch der Nutzen im Hinblick auf ein besseres Verständnis der Stoffwechselprozesse im Gehirn im Allgemeinen sowie im Hinblick auf die bislang unheilbare Alzheimer-Krankheit sein.

**Originaltitel der Publikation:**

*Large-scale in silico modeling of metabolic interactions between cell types in the human brain.*

Lewis et al; *Nature Biotechnology* advance online publication 21.11.2010: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.1711>

**Nationales Genomforschungsnetz (NGFN)**

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert die Untersuchung neuronaler Erkrankungen seit 2001 im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN). Die Förderung wird seit 2008 im Bereich NGFN-Plus in dem Programm der Medizinischen Genomforschung fortgeführt. Die hier vorgestellten Arbeiten wurden unter Beteiligung des Integrierten Genomforschungsverbundes ENGINE im Rahmen von NGFN-Plus angefertigt. [www.ngfn.de](http://www.ngfn.de)

**Kontakt:**

PD Dr. Rainer König  
BioQuant, Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie  
Universität Heidelberg und Deutsches Krebsforschungszentrum  
Tel.: 06221-422720  
E-Mail: [koenig@uni-heidelberg.de](mailto:koenig@uni-heidelberg.de)

**Pressekontakt:**

Dr. Silke Argo  
NGFN Geschäftsstelle  
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum, V025  
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg  
Tel.: 06221-424743  
Fax: 06221-424651  
E-Mail: [s.argo@dkfz.de](mailto:s.argo@dkfz.de)  
Internet: [www.ngfn.de](http://www.ngfn.de)