

„THE ROLE OF APOLIPOPROTEIN E GENOTYPE AND DIETARY VITAMIN E IN NEURODEGENERATION-STUDIES IN CULTURED NEURONAL CELLS AND TARGETED REPLACEMENT MICE“

MSc Patricia Hübbe

Dr.-Vater: Prof. Dr. G. Rimbach

Die Alzheimer Demenz (AD) ist die häufigste Ursache für Demenzerkrankungen im Alter und durch einen massiven Neuronenuntergang gekennzeichnet. Die AD ist zellulär mit der Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels und der Calciumhomöostase sowie chronischen Entzündungsreaktionen und erhöhtem oxidativen Stress im Gehirn assoziiert. Die Supplementierung von Antioxidantien durch die Nahrung wird mit einer möglichen Verringerung des Risikos für AD und der Verbesserung klinischer Symptome in Verbindung gebracht. Aufgrund seiner Funktion als fettlösliches Antioxidans im Organismus wird Vitamin E (VE) eine wichtige Rolle in der Prävention und Therapie von AD zugeschrieben.

Die Verteilung von Cholesterol im Gehirn wird im Wesentlichen durch Apolipoprotein E (ApoE) reguliert. Der ApoE4 Genotyp wird mit einem erhöhten AD-Risiko verbunden, wobei die zugrunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen noch weitestgehend ungeklärt sind. Einer der wichtigsten Faktoren, die zur Erhöhung des AD Risikos beitragen, scheint die geringere antioxidative Aktivität von ApoE4 zu sein.

Im ersten Kapitel der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss der ApoE Isoform auf die neuronale Empfindlichkeit gegenüber oxidativen Schädigungen sowie potentiell neuroprotektive Effekte von VE in kultivierten Neuronen und transgenen Mäusen untersucht. Der Agonist-induzierte Zelltod kultivierter neuronaler Zellen war in Gegenwart von ApoE4 im Vergleich zu ApoE3 stärker ausgeprägt. Die Vorinkubation mit verschiedenen VE-Formen verringerte die Empfindlichkeit kultivierter Neuronen gegenüber Peroxiden, aber nicht gegenüber Stickstoffmonoxid induziertem Zelltod. Es wurden darüber hinaus keine signifikanten Unterschiede bei Biomarkern des oxidativen Stress zwischen ApoE3 und ApoE4 transgenen Mäusen gefunden, die entweder α -Tocopherol-arm (-VE) oder -reich (+VE) gefüttert wurden.

Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Eigenschaften von ApoE und VE die Beschaffenheit von Lipiddoppelmembranen und die Genexpression im Hippocampus zu modulieren, wurden weitere Aspekte der Assoziation von ApoE und VE und der AD-Pathogenese untersucht (Kapitel II). Dabei zeigte weder der ApoE Genotyp noch VE-Supplementierung einen Einfluss auf die Membranfluidität und den Gehalt an freiem Cholesterol in synaptosomalen Membranen. Die nicht-amyloidogene Spaltung des Amyloid Precursor Proteins (APP) war in ApoE3 im Vergleich zu ApoE4transgenen Mäusen auf Ebene der mRNA Expression und Enzymaktivität erhöht. Dagegen waren die amyloidogene Spaltung und die APP-Proteinmenge in Abhängigkeit vom ApoE Genotyp und der VE Versorgung unverändert. Die Ergebnisse der Bestimmung der mRNA Spiegel von Genen, die für Zellzyklus-assoziierte Proteine kodieren, zeigten einen deutlichen Effekt des ApoE Genotyps. Außerdem hatte die Supplementierung mit VE einen Einfluss auf die Zyklinexpression der ApoE transgenen Mäuse, welcher durch E3 und E4 unterschiedlich moduliert wurde.

Im Gegensatz zu den *in vitro* Experimenten, in denen ApoE4 im Vergleich zu E3 unter oxidierten Bedingungen eine geringere antioxidative Aktivität zeigte, wurden keine Unterschiede bei Biomarkern des oxidativen Stress in transgenen Mäusen, die humanes ApoE3 oder E4 exprimieren, gefunden. Möglicherweise sind ApoE Genotyp-abhängige Effekte bezüglich der APP-Prozessierung und Zellzykluskontrolle in der Pathogenese der AD von zentraler Bedeutung.