

**„THE EFFECT OF GINKGO BILOBA EXTRACTS ON THE AMYLOID-PRECURSOR-PROTEIN
PROCESSING IN NEURONAL CELLS AND IN MICE BRAIN”**

Apothekerin Sabine Augustin

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Wolffram

Die Wirksamkeit des standardisierten Ginkgo-Blattextraktes EGb761 ist sowohl in der Prophylaxe als auch der Therapie primär degenerativer Demenzerkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit (AD) zu mindest teilweise belegt und umfangreich dokumentiert. EGb761 besitzt ein multifaktorielles Wirkprofil, das u. a. Radikalfängereigenschaften, neuroprotektive und durchblutungsfördernde Effekte umfasst. Allerdings ist unklar welche Rolle die Hauptfraktionen von EGb761, die Flavonole und die Terpenoide, bei der neuroprotektiven Wirkung einnehmen. Darüber hinaus sind die auf molekularer Ebene zugrunde liegenden Wirkmechanismen von EGb761 in der Pathogenese von AD weitestgehend ungeklärt. Die verfügbaren *in vitro* als auch *in vivo* Studien zeigen u. a. regulatorische Effekte von EGb761 und seiner Hauptinhaltsstoffe auf Expression bestimmter Gene.

AD ist u. a. durch pathologische Amyloid-beta (A β)-Ablagerungen in Form von senilen Plaques in Hirnregionen wie Cortex und Hippocampus gekennzeichnet. A β ein Abbauprodukt des Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP), das sukzessiv durch β - und γ - Sekretaseaktivität gespalten wird. Eine alternative aber quantitativ bedeutendere APP-Prozessierung verläuft über α - und γ -Sekretasen. Daher stehen APP, dessen Prozessierung, aber auch die daran beteiligten Sekretasen im Fokus bei der Suche nach neuen Ansätzen in der AD-Therapie. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den Einfluss von EGb761 und seiner Flavonol- und Terpenoidfraktionen auf die Expression von Genen zu untersuchen, die in die Pathogenese von AD, speziell in die APP-Prozessierung involviert sind.

Die orale Applikation (4 Wochen) von EGb761 sowie seiner Fraktionen hatte im Cortex und Hippocampus von Mäusen (Stamm C57B6) nur moderate genregulatorische Effekte. Einzig die Terpenoidfraktion verringert die relative mRNA-Konzentration von APP im Hippocampus. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Langzeiteffekt von EGb761 auf APP in einem transgenen Mausmodell für AD (Tg2576, exprimieren humanes mutiertes APP) auf mRNA und Proteinebene untersucht. Hier zeigte sich, dass die chronische EGb761-Applikation über 16 Monate sowohl die mRNA- als auch die Proteinspiegel von APP im Cortex, nicht aber im Hippocampus verminderte. Auf die Expression der untersuchten α -Sekretase (ADAM10) hatte EGb761 keinen Einfluss. Dennoch scheint der beobachtete gen- und proteinregulatorische Effekt von EGb761 bzw. seiner Hauptinhaltsstoffe auf die APP-Expression dosis-, zeit- und gewebeabhängig zu sein. Ferner wurde BACE-1, eine β -Sekretase, als mögliches Target für EGb761 und seine Fraktionen untersucht. Auch hier zeigte keiner der eingesetzten Extrakte einen Einfluss, weder auf die mRNA noch auf Enzymaktivitätsebene, in den ausgewählten Modellen und Versuchszeiten. Die vorliegenden Daten lassen somit vermuten, dass BACE-1 kein primäres molekulares Target für EGb76, zumindest unter den gewählten experimentellen Bedingungen darstellt.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die Applikation von EGb761 über einen langen Zeitraum möglicherweise durch eine reduzierte Bildung von APP zu positiven Effekten im Zusammenhang mit der Pathogenese von AD beiträgt.