

Abteilung Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Departement Innere Medizin, Universitätskliniken Basel und Forschungsgruppe Kardiovaskuläre Genetik, Departement Klinisch-Biologische Wissenschaften (Departement Forschung), Universität Basel

A.R. Miserez

Die Alzheimer-Demenz – eine Lipoproteinstoffwechselstörung?

Alzheimer's Disease – a Disorder of the Lipoprotein Metabolism?

Zusammenfassung

Apolipoprotein E, ein Molekül, das bei der Bindung und Aufnahme von cholesterinhaltigen Lipoproteinen in die Zelle eine wichtige Rolle spielt, kommt beim Menschen hauptsächlich in drei verschiedenen Isoformen vor: Apolipoprotein E2, E3 und E4. Die Apolipoprotein E4-Isoform ist mit einer Erhöhung des Plasmacholesterins, aber auch mit einer Erhöhung des Risikos, die sporadische Form der Alzheimer-Demenz zu entwickeln, verbunden. Die vermuteten pathogenetischen Mechanismen und der Einsatz der molekulargenetischen Analyse der Apolipoprotein E-Isoformen werden diskutiert.

Schlüsselwörter: Alzheimer-Demenz – Apolipoprotein E – Lipoproteine – Cholesterin – Molekulargenetik

Die soeben publizierte Sequenzinformation des menschlichen Genoms [1,2] und die sich nun anschliessende molekulär- und populationsgenetische sowie epidemiologische Aufarbeitung eröffnen neue Möglichkeiten in der medizinisch-biologischen Forschung. Ein Beispiel für die Kombination von Sequenzinformationen mit epidemiologischen Daten ist die Entdeckung der Assoziation eines Markers im Apolipoprotein E-Gen mit der sporadischen Form der Alzheimer-Demenz [3]. Diese Assozia-

tion zeigt eine bisher unerwartete Dimension in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz auf: den Lipoproteinstoffwechsel. Nicht-wasserlösliche Fettbestandteile, wie Cholesterin, werden im Blut in Form von Lipoprotein-Partikeln transportiert. Zunächst werden von der Leber Lipoproteine sehr niedriger Dichte (Very-Low-Density-Lipoproteine, VLDL) produziert, die dann in der Delipidierungskaskade in Lipoproteine intermediärer (Intermediate-Density-Lipoproteine, IDL) und niedriger Dichte (Low-Density-Lipoproteine, LDL) umgewandelt werden. Alle diese Lipoprotein-Partikel besitzen, neben dem Cholesterin, auch Proteinbestandteile. Letztere sitzen den Lipoprotein-Partikeln auf, weshalb sie Apolipoproteine genannt werden. Die Apolipoproteine vermitteln sowohl die Bindung an die membranständigen Lipoprotein-Rezeptoren als auch die Aufnahme von Lipoprotein-Partikeln in die Zelle. Im Falle des IDL ist es das Apolipoprotein E, das als Ligand an die Lipoprotein-Rezeptoren der Zelle bindet.

Defekte in den Lipoprotein-Rezeptoren und den Apolipoproteinen aufgrund von Genmutationen führen zu einer reduzierten Aufnahme cholesterinhaltiger Partikel in die Zelle und damit zu einer Anhäufung von Cholesterin im Plasma, d.h. den verschiedenen familiären Formen der Hypercholesterinämie [4-7]. Weitere genetische Varianten, die keine

ausgeprägten Auswirkungen auf den Metabolismus haben, wurden sowohl in den Genen der Lipoprotein-Rezeptoren als auch in den Genen der Apolipoproteine beschrieben [8-10]. Zu den bisher interessantesten gehören genetische Varianten, die auf Proteinebene zu den verschiedenen Apolipoprotein E-Isoformen führen. Neben der häufigsten Form, dem Apolipoprotein E3, wurden bereits in den siebziger Jahren weitere Apolipoprotein-Isoformen beschrieben, die als Apolipoprotein E2 und E4 bezeichnet wurden [9]. Apolipoprotein E2 wird durch eine Mutation an Aminosäure-Position 158 verursacht (Arginin zu Cystein, R158C) und führt in homozygoter Form beim Vorhandensein eines auslösenden Faktors zur familiären Dysbetalipoproteinämie, die klinisch durch eine starke Erhöhung des Plasmacholesterinspiegels charakterisiert ist. Apolipoprotein E4 wird durch eine Mutation an Aminosäure-Position 112 verursacht (Cystein zu Arginin, C112R) und führt in heterozygoter, jedoch ausgeprägter noch in homozygoter Form, zu einer mässigen, aber statistisch erfassbaren Erhöhung des Plasmacholesterins [11,12] und damit auch zu einer Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen. Überraschenderweise erhöht die Apolipoprotein E4-Isoform in heterozygoter und ebenfalls ausgeprägter noch in homozygoter Form außerdem das Risiko für die sporadische Form der Alzhei-

mer-Demenz [3,13,14]. Diese Abhängigkeit von der Anzahl der Allele, der sogenannte Gen-Dosis-Effekt, ist somit auch im Falle der Alzheimer-Demenz gegeben. Während in einer Studie von Corder et al. über 60-jährige Träger einer Apolipoprotein E2/E2, E2/E3 oder E3/E3 Allelkombination zu 20.4% von einer sporadischen Form der Alzheimer-Demenz betroffen waren, waren Träger einer E3/E4 Allelkombination zu 46.6% und Träger einer E4/ E4 Allelkombination zu 91.3% betroffen [3]. Das Vorhandensein der Apolipoprotein E4-Isoform korreliert darüberhinaus aber auch bei gesunden, über 65-jährigen Probanden mit einer messbaren Änderung der kognitiven Funktion [15].

Verschiedene Hypothesen versuchen die Rolle des Apolipoprotein E in der Pathogenese der sporadischen Form der Alzheimer-Demenz zu erklären. Zu den charakteristischen pathologisch-anatomischen Veränderungen der Alzheimer-Demenz gehören Amyloid- β -haltige Plaques und Neurofibrillen. Ablagerungen von Apolipoprotein E wurden in Amyloid- β -haltigen Plaques gefunden. Die Apolipoprotein E4-Isoform, die mit der sporadischen Form der Alzheimer-Demenz assoziiert ist, bindet nach einer Studie von Strittmatter et al. besser als die Apolipoprotein E3-Isoform an Amyloid- β -Peptide [16]. Zudem begünstigt Apolipoprotein E4 nach Untersuchungen von Horsburgh et al. die Bildung von helikalen Filamenten durch Destabilisierung des sogenannten Tau-Proteins [17].

Schliesslich transportiert Apolipoprotein E normalerweise Cholesterin zu geschädigten Neuronen und scheint somit bei den neuronalen Reparaturmechanismen eine Rolle zu spielen. Die Apolipoprotein E4-Isoform könnte weniger effektiv in diesem Prozess sein als die Apolipoprotein E3-Isoform [3]. Der intrazelluläre Vesikel-Transport und somit die Cholesterin-Homöostase werden durch das Vorhandensein von Amyloid- β -Peptiden gestört, was den neuronalen Reparaturmechanismus noch weiter beeinträchtigen könnte [18,19].

Im Rahmen von diagnostischen Abklärungen und wissenschaftlichen Studien haben wir in den letzten zehn Jahren in Basel über 5000 Personen bezüglich der Gen-Polymorphismen, die zu den verschiedenen Apolipoprotein E-Isoformen führen, untersucht. Bei der Abklärung einer familiären Dysbetalipoproteinämie werden molekulargenetische Tests bereits heute routinemässig eingesetzt, ermöglicht doch der Nachweis einer Homozygotie für die Apolipoprotein E2-Isoform eine eindeutige Diagnose auf molekularer Basis. Weitere Apolipoprotein E-Isoformen wurden entdeckt, wie beispielsweise das sogenannte Apolipoprotein E3_{Basel} [20]. Bei der Abklärung des Risikos für die Entstehung einer Alzheimer-Demenz werden molekulargenetische Tests jedoch nicht routinemässig durchgeführt [21-23]. Die Gründe liegen in Unterschieden in der Pathogenese der familiären Dysbetalipoproteinämie und der sporadischen Form der Alzheimer-Demenz sowie in Unterschieden in der therapeutischen Konsequenz. Im Gegensatz zur familiären Dysbetalipoproteinämie, die auf einer einzigen Genmutation beruht (monogenetische Störung), ist die sporadische Form der Alzheimer-Demenz lediglich mit der Apolipoprotein E4-Isoform assoziiert (polygenetische Störung, weitere modifizierende Faktoren). Zudem kann ein Patient mit einer familiären Dysbetalipoproteinämie mit Hilfe der heute zur Verfügung stehenden Medikamente (Statine, Fibrate) effizient behandelt werden, so dass sich sein Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten, falls die Störung früh genug erkannt wird, normalisiert. Alzheimer-Patienten steht – trotz grosser Fortschritte – leider noch keine effiziente Primärprophylaxe zur Verfügung.

Keymessages

- Die Apolipoprotein E2-Isoform führt in homozygoter Form zur familiären Dysbetalipoproteinämie. Diese Störung ist mit molekulargenetischen Methoden routinemässig nachweisbar. Eine Frühdiagnose und effiziente Primärprophylaxe von Folgekrankheiten sind bereits heute möglich.
- Die Apolipoprotein E4-Isoform führt in hetero- und homozygoter Form zu einem erhöhten Risiko für die sporadische Form der Alzheimer-Demenz. Apolipoprotein E4 ist heute mit molekulargenetischen Methoden nachweisbar. Ein Nachweis ohne klinische Symptome ist aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer effizienten Primärprophylaxe ethisch problematisch und auch aufgrund der ungenügenden Treffsicherheit nicht empfehlenswert. Bei bereits vorhandener Demenz ist die Apolipoprotein E Typisierung diagnostisch hilfreich.

Korrespondenzadresse

PD Dr. A.R. Miserez
Leiter Lipidsprechstunde
Departement Innere Medizin
Universitätskliniken Basel
Leiter Forschungsgruppe Kardiovaskuläre Genetik und
Koordinator, Human Molecular Genetics Groups, Departement Klinisch-Biologische Wissenschaften
(Departement Forschung)
Universität Basel
Hebelstrasse 20
4031 Basel

E-mail: andre-r.miserez@unibas.ch

Bibliographie

1. Lander E.S., Linton L.M., Birren B., et al.: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409, 860-921, 2001.
2. Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W., et al.: The sequence of human genome. *Science*, 291, 1304-1351, 2001.
3. Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J., et al.: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261, 921-923, 1993.
4. Brown M.S., Goldstein J.L.: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232, 34-47, 1986.
5. Ghiselli G., Schaefer E.J., Gascon P., Brewer H.B.Jr.: Type III hyperlipoproteinemia associated with apolipoprotein E deficiency. *Science*, 214, 1239-1241, 1981.
6. Innerarity T.L., Weisgraber K.H., Arnold K.S., et al.: Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84, 6919-6923, 1987.
7. Miserez A.R., Keller U.: Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15, 1719-1729, 1995.
8. Miserez A.R., Schuster H., Chiodetti N., Keller U.: Polymorphic haplotypes and recombination rates at the LDL receptor gene locus in subjects with and without familial hypercholesterolemia who are from different populations. *Am J Hum Genet*, 52, 808-826, 1993.
9. Uttermann G., Hees M., Steinmetz A.: Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbeta lipoproteinemia in man. *Nature*, 269, 604-607, 1977.
10. Pajukanta P.E., Valsta L.M., Aro A., Pietinen P., Heliö T., Tikkainen M.J.: The effects of the apolipoprotein B signal peptide (ins/del) and Xba I polymorphisms on plasma lipid responses to dietary change. *Atherosclerosis*, 122, 1-10, 1996.
11. Hallman D.M., Boerwinkle E., Saha N., et al.: The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Genet*, 49, 338-349, 1991.
12. Reilly S.L., Ferrell R.E., Kottke B.A., Sing C.F.: The gender-specific apolipoprotein E genotype influence on the distribution of plasma lipids and apolipoproteins in the population of Rochester, Minnesota. II. Regression relationships with concomitants. *Am J Hum Genet*, 51, 1311-1324, 1992.
13. Poirier J., Davignon J., Bouthillier D., Kogan S., Bertrand P., Gauthier S.: Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*, 342, 697-699, 1993.
14. Saunders A.M., Schmader K., Breitner J.C., et al.: Apolipoprotein E ε4 allele distributions in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases. *Lancet*, 342, 710-711, 1993.
15. Stähelin H.B., Perrig-Chiello P., Mitrache C., Miserez A.R., Perrig W.J.: Apolipoprotein E genotypes and cognitive functions in healthy elderly persons. *Acta Neurol Scand*, 100, 53-60, 1999.
16. Strittmatter W.J., Saunders A.M., Schmeichel D., et al.: Apolipoprotein E: High-avidity binding to β-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90, 1977-1981, 1993.
17. Horsburgh K., McCarron M.O., White F., Nicoll J.A.: The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease, acute brain injury and cerebrovascular disease: evidence of common mechanisms and utility of animal models. *Neurobiol Aging*, 21, 245-255, 2000.
18. Boyles J.K., Zoellner C.D., Anderson L.J., et al.: A role for apolipoprotein E, apolipoprotein AI, and low density lipoprotein receptors in cholesterol transport during regeneration and remyelination of the rat sciatic nerve. *J Clin Invest*, 83, 1015-1031, 1989.
19. Liu Y., Peterson D.A., Schubert D.: Amyloid β peptide alters intracellular vesicle trafficking and cholesterol homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 13266-13271, 1998.
20. Miserez A.R., Hoffmann M., Barella L., et al.: Apolipoprotein E Basel – a rare, novel variant A106V is associated with hypertriglyceridemia. (22nd International Symposium on Atherosclerosis, Stockholm, Sweden, June 25-29, 2000; Abstract). *Atherosclerosis*, 151, 301, 2000.
21. Roses A.D., Strittmatter W.J., Pericak-Vance M.A., et al.: Clinical application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer's disease. *Lancet*, 343, 1564-1565, 1994.
22. Mayeux R., Saunders A.M., Shea S., et al.: Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 338, 506-511, 1998.
23. Alzheimer Forum Schweiz: Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Krankheit. Ein Konsensus für die Schweiz. *Schweiz Aerztezeitung*, 80, 843-851, 1999.