

medgen 2018 · 30:259–266
<https://doi.org/10.1007/s11825-018-0193-3>
Online publiziert: 10. Juli 2018
© Der/die Autor(en) 2018



Thomas Bajaj¹ · Alfredo Ramirez^{1,2} · Holger Wagner-Thelen¹

¹ Sektion für Neurogenetik und Molekulare Neuropsychiatrie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

² Klinik für Neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Genetik der Alzheimer-Krankheit

Entschlüsselung von pathologisch veränderten zellulären Systemnetzwerken

Zahlreiche neurodegenerative Erkrankungen, so auch die Alzheimer-Erkrankung („Alzheimer's disease“, AD), sind von multifaktorieller Natur. Neben exogenen, umwelt- und lebensstilbedingten Faktoren nehmen insbesondere genetische und epigenetische Faktoren Einfluss auf die Pathogenese der AD [62]. Seit über 30 Jahren trägt die Genforschung bereits systematisch dazu bei, die genetische Architektur der AD besser zu verstehen. Das Vorhaben der Wissenschaftler ist es, die der AD zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen durch die Erforschung der genetischen Ursachen zu entschlüsseln.

Formen der Alzheimer-Krankheit

In den 1990er-Jahren konnten die für die monogenen, familiären, frühmanifesten Formen der AD („early-onset“ AD [EOAD], Ersterkrankungsalter < 65 Jahre, Prävalenz 1–5%) verantwortlichen Gene auf den Chromosomen 21q21.2 [59], 14q24.3 [61] und 1q42.13 [37] identifiziert werden. Diese kodieren jeweils für das Amyloid-Vorläuferprotein („amyloid- β precursor protein“, APP), Presenilin 1 (*PSEN1*) und dessen Homolog Presenilin 2 (*PSEN2*). Obgleich hochpenetrante Mutationen in den o. g. Genen äußerst selten sind (5–10% der EOAD-Fälle) [5], gewährte die funktionelle Charakterisierung dieser aufschlussreiche Einblicke in die molekularen Pathomechanismen, insbesondere der β -Amyloidogenese, und erweiterte

gleichermaßen das Verständnis für die wesentlich häufiger auftretende, oft sporadische, spätmanifeste Form der AD („late-onset“ AD [LOAD], Ersterkrankungsalter > 65 Jahre, Prävalenz > 95%).

Bedeutung der Genetik bei der LOAD

Im Gegensatz zur EOAD lassen sich bei der LOAD keine eindeutigen, dominanten Übertragungsmuster feststellen, da diese nicht auf pathogene Mutationen in *APP*, *PSEN1* oder *PSEN2* zurückzuführen ist [62]. Obgleich bei der LOAD eine familiäre Häufung zu verzeichnen ist, stellen Familien mit mehreren erkrankten Angehörigen eine Ausnahme dar. Daher sind Assoziationsstudien für die Identifizierung genetischer Risikofaktoren unabdingbar. Anfang der 1990er-Jahre gelang es, eine Assoziation zwischen dem *APOE* $\epsilon 4$ -Allel auf Chromosom 19q13.32 und dem Auftreten einer AD nachzuweisen und diese in den folgenden Jahren aufgrund der hohen Prävalenz von *APOE* $\epsilon 4$ bei AD-Betroffenen konsistent zu replizieren. Bis heute gilt das Vorliegen von ein oder zwei Kopien des *APOE* $\epsilon 4$ -Allels als stärkster Risikofaktor; nicht nur für die LOAD, sondern auch für die EOAD [2, 54, 63]. Das humane Apolipoprotein E (ApoE) existiert in den drei Isoformen ApoE2, ApoE3 und ApoE4, welche die Genprodukte von drei Allelen an zwei Einzelnukleotidpolymorphismen („single-nucleotide polymorphism“, SNP), rs429358 und rs7412, sind und sich hinsichtlich ihrer Aminosäuren an den Positionen 112 und 158 unterscheiden (ApoE2: C112/C158, ApoE3: C112/R158, ApoE4: R112/R158) [39]. Während die Präsenz eines *APOE* $\epsilon 4$ -Allels das AD-

Risiko im Vergleich zum $\epsilon 3$ -Allel bereits um das Dreifache steigert, erhöht es sich bei $\epsilon 4/\epsilon 4$ -Homozygotie auf das 12- bis 15-Fache [2]. Hinzukommend existiert ein Gendosisseffekt, der bei $\epsilon 4/\epsilon 4$ -Homozygotie ein früheres Manifestationsalter der AD begünstigt [8]. Verschiedenartige Mechanismen sind für die Verknüpfung von ApoE4 und AD verantwortlich. Durch eine direkte Interaktion mit dem β -Amyloid-Peptid (A β) vermag ApoE4 den Abbau von A β zu modulieren [27]. Glial sezerniertes ApoE4 wirkt zudem stimulierend auf die neuronale A β -Produktion [22]. Weiterhin beeinflusst ApoE4 den Cholesterinmetabolismus in ungünstiger Weise [11] und spielt somit eine prädisponierende Rolle für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen, die ihrerseits wiederum das Erkrankungsrisiko für die AD erhöhen [60]. Bemerkenswerterweise konnte für Träger des *APOE* $\epsilon 2$ -Allels eine reduzierte Suszeptibilität für die AD festgestellt werden, die womöglich auf neuroprotektiven Eigenschaften von ApoE2 beruht [7]. Das *APOE* $\epsilon 3$ -Allel gilt als risikoneutral. Wie genau ApoE-Isoformen AD-prädisponierend oder AD-protektiv wirken, ist unvollständig erfasst und bedarf weiterer Untersuchungen [27]. Obwohl *APOE* $\epsilon 4$ den stärksten genetischen Risikofaktor für die AD darstellt, ist er nicht krankheitsverursachend und macht lediglich 27,3% der geschätzten Heritabilität von 58–79% aus [62]. Dementsprechend ist ein Großteil der Heritabilität ungeklärt [52].

Genomweite Assoziationsstudien und Sequenziermethoden der nächsten Generation

Um Polymorphismen zu identifizieren und die fehlende Heritabilität für die LOAD zu erklären, hat sich ein populäres Studiendesign in der genetischen Epidemiologie bewährt. Der Einsatz von hypothesenfreien, genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) erlaubt einen möglichen Nachweis einer Genotyp-Phänotyp-Beziehung, der durch den punktuellen Vergleich der DNA-Sequenz an zahlreichen Loci in einer großen Anzahl erkrankter und nicht erkrankter Individuen erfolgt [31]. Die Anwendung metaanalytischer Methoden erhöht zudem die Aussagekraft von erzielten Ergebnissen und verringert gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit von falsch-positiven Befunden. Aufgrund des Kopplungsungleichgewichtes („linkage disequilibrium“, LD) zwischen benachbarten Varianten handelt es sich methodisch bedingt bei den identifizierten Varianten in den seltensten Fällen um die kausal assoziierte Variante. Daher sind im Anschluss weitere Studien notwendig, die eine Feinkartierung der im LD befindlichen Varianten aufzeigen, um so die pathogene oder die pathogenen Varianten zu identifizieren. Im Rahmen von zwei groß angelegten GWAS im Jahr 2009 wurde nicht nur der genetische Risikofaktor *APOE* als solcher repliziert; insbesondere konnte die Anzahl von LOAD-assoziierten Suszeptibilitätsloci um drei weitere Risikogene erweitert werden [18, 33]. Zahlreiche GWAS und Sequenzierstudien, die in den folgenden Jahren durchgeführt wurden, trugen zur Aufdeckung von weiteren, häufiger repräsentierten und selteneren Suszeptibilitätsloci bei [17, 21, 25, 26, 44, 53]. Im Jahr 2013 führte eine mehrstufige Metaanalyse im Rahmen des „International Genomics of Alzheimer’s Project“ (IGAP)-Konsortiums unter Einsatz von 74.046 Proben zur Bestätigung von Ergebnissen vorangegangener GWAS und zur Detektion von elf neuen genomweit signifikanten Suszeptibilitätsloci für die LOAD [34]. Erst in jüngster Vergangenheit gelang es, drei weitere, seltene Genvarianten zu identifizieren [56]. Durch den technischen Fortschritt und den zunehmen-

den Einsatz von GWAS und automatisierter Sequenziermethoden der nächsten Generation („whole-exome/-genome sequencing“, WES/WGS) gelingt es Wissenschaftlern sukzessive AD-Risiko-Loci zu identifizieren. Auf Basis der identifizierten Genvarianten erfolgt unter Einbeziehung von Signalwegen und den assoziierten Proteinen die detaillierte Entschlüsselung von pathologisch veränderten zellulären Systemnetzwerken. An der LOAD beteiligte zelluläre Funktionsmodule, welche durch Gen-Ontologie- und Signalweganalysen in den Vordergrund rücken, lassen sich mit Lipoproteinpartikeln, Cholesterin-Efflux, der Regulation von endozytotischen Prozessen und vor allem mit einer Immunantwort assoziieren [24]. Bemerkenswerterweise beobachten Wissenschaftler eine Kumulation von häufigen und seltenen Genvarianten, die sich diesen Funktionsmodulen zuordnen lassen [56]. In den nächsten Abschnitten erfolgt eine detaillierte Beschreibung ausgewählter Kandidatengene, die mit immunsystembezogenen Prozessen der AD in Verbindung gebracht werden können.

Mikroglia vermittelte Immunantwort bei der LOAD

Wichtige Erkenntnisse aus GWAS und Sequenzierstudien suggerieren, dass Mikroglia, die residenten Immunzellen des ZNS, eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der AD spielen. Eine beachtliche Anzahl der in genetischen Studien identifizierten Risikogene weisen immunsystembezogene Funktionen auf: *CRI* („complement receptor type 1“), *CLU* („clusterin“) [18, 33], *SPI1* („spi-1 protooncogene“), *CD33* („cluster of differentiation 33“), *MS4A6A/MS4A6E* („membrane spanning 4-domains A6A/A6E“), *ABCA7* („ATP-binding cassette sub-family A member 7“), *EPHA1* („ephrin receptor A1“), *CD2AP* („CD2-associated protein“) [21, 44], *TREM2* („triggering receptor expressed on myeloid cells 2“) [17, 26], *TYROBP* („TYRO protein tyrosine kinase-binding protein“) [48], *HLA-DRB5/DRB1* („major histocompatibility complex, class II, DRβ5/1“), *INPP5D* („inositol polyphosphate-5-

phosphatase D“) [34], *PLCG2* („phospholipase Cγ2“) und *ABI3* („B3-domain-containing transcription factor ABI3“) [56]. Hinzukommend werden zahlreiche dieser Gene in höchstem Maße von Mikroglia exprimiert [68].

CR1

CR1 auf Chromosom 1q32 kodiert für den Komplementrezeptor 1, welcher die Faktoren C3b und C4b bindet und an der Regulation der Komplementaktivierung beteiligt ist [20]. *CR1* zog insbesondere die Aufmerksamkeit von Alzheimer-Forschern auf sich, als Genvarianten im *CR1*-Locus identifiziert wurden, die mit einem erhöhten Risiko für die LOAD assoziiert sind. Der SNP rs6656401 zeigte dabei eine prominente Assoziation („odds ratio“, OR=1,21; $p=3,7 \times 10^{-9}$) [33]. Weitere SNPs im *CR1*-Locus, die mit dem LOAD-Risiko in Verbindung gebracht werden, sind rs1408077 (OR=1,17; $p=8,3 \times 10^{-6}$), rs6701713 (OR=1,17; $p=8,7 \times 10^{-6}$) und rs3818361 (OR=1,17; $p=9,2 \times 10^{-6}$) [18]. Es ist wichtig zu erwähnen, dass es sich bei den o.g. SNPs nicht um unabhängige Assoziationssignale handelt, da sich die identifizierten Genvarianten im LD zueinander befinden. Aus diesem Grund sind weitere genetische und funktionelle Studien notwendig, um die tatsächliche(n) krankheitsbedingende(n) Genvariante(n) zu identifizieren und mögliche Pathomechanismen zu entschlüsseln. Auf funktioneller Ebene konnte bei Trägern des Risikoallels der SNPs rs670173 und rs3818361 bereits eine höhere *CR1*-Expression im Hirngewebe nachgewiesen und mit dem Krankheitsstatus korreliert werden [28]. Zudem ist der SNP rs6656401 mit einer erhöhten Aβ-Plaquelastung assoziiert [6]. Weiterhin konnte eine positive Korrelation von vier SNPs (rs646817, rs1746659, rs11803956 und rs12034383) im *CR1*-Locus mit einer erhöhten Menge an Aβ₄₂ in der Cerebrospinalflüssigkeit festgestellt werden. Aufgrund des hohen LD der SNPs im *CR1*-Gen lässt sich nicht sagen, welcher/welche SNP(s) im LD-Block für die Erkrankung von funktioneller Bedeutung ist und zur Entstehung des untersuchten Phänotyps

beiträgt. Zudem existiert eine Kopienzahlvariation im *CR1*-Locus, welche in einer Produktion verschiedener *CR1*-Isoformen resultiert. Die längere, sogenannte *CR1-S* Isoform, ist mit der *LOAD* assoziiert, welches ein weiteres Indiz für die Beteiligung von *CR1* an der Krankheitsentstehung ist [4].

CD33

Bei *CD33* handelt es sich um einen Immunrezeptor, der zur Immunoglobulin-Superfamilie zählt und dessen Gen auf Chromosom 19q13.3 lokalisiert ist [49]. Es konnte ein Risikoallel des SNP rs3865444, welcher genomweit mit der *LOAD*-Suszeptibilität assoziiert ist, identifiziert werden [21, 44]. Das C-Allel des SNP rs3865444 zeigt dabei die stärkste Risiko-Assoziation mit der *LOAD*, wohingegen das A-Allel protektiv zu sein scheint [44]. In funktionellen Untersuchungen konnte demonstriert werden, dass Träger des Risikoallels eine höhere *CD33*-Zelloberflächenexpression aufweisen. Darüber hinaus wurden eine verringerte Internalisierung von $A\beta_{42}$, eine erhöhte $A\beta$ -Plaquelastung und eine Zunahme an aktivierten Mikroglia beschrieben [3]. Interessanterweise wurde eine erhöhte Expression von *CD33* im Gehirn mit einer verstärkten Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit und dem klinischen Bild der *AD* in Zusammenhang gebracht [28]. Auf funktioneller Ebene wurde gezeigt, dass der SNP rs3865444 die Exon 2-Spleißeffizienz von *CD33* moduliert [40]. In der vom IGAP-Konsortium im Jahr 2013 durchgeführten Metaanalyse lag der SNP rs3865444 knapp unter der genomweit signifikanten Grenze. Aus diesem Grund sind weitere Studien notwendig, um eine tatsächliche Assoziation von *CD33* mit der *LOAD* zu bestätigen [34].

TREM2

Weitere Hinweise für eine Beteiligung von Mikroglia an der Pathogenese der *AD* rühren von der Entdeckung einer seltenen Genvariante in *TREM2* her. Der SNP rs75932628 (p.R47H) erhöht das *LOAD*-Risiko um das Drei- bis Vierfache und kommt somit dem Asso-

medgen 2018 · 30:259–266 <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0193-3>
© Der/die Autor(en) 2018

T. Bajaj · A. Ramirez · H. Wagner-Thelen

Genetik der Alzheimer-Krankheit

Zusammenfassung

Die Alzheimer-Erkrankung („Alzheimer’s disease“, *AD*) ist die häufigste Ursache der neurodegenerativen Demenzen. Im Gegensatz zu monogenen und meist frühmanifesten Formen der *AD*, welche auf hochpenetrante Mutationen in den Genen *APP*, *PSEN1* und *PSEN2* zurückzuführen sind, wird die Suszeptibilität für die sporadische, oft spätmanifeste Form der *AD* durch eine komplexe Wechselwirkung zwischen genetischen und epigenetischen Faktoren wie auch umwelt- und lebensstilbedingten Faktoren bestimmt. Obgleich *APOE ε4* der stärkste genetische Risikofaktor für die *AD* ist, macht der Effekt des *APOE ε4* lediglich 27,3% der geschätzten Heritabilität von 58–79% aus. Durch den kontinuierlichen technischen Fortschritt von GWAS (genomweite Assoziationsstudien) und automatisierten Sequenziermethoden der nächsten Generation gelingt es Wissenschaftlern in groß angelegten Kollaborationen sukzessive die fehlende Heritabilität aufzudecken. Wichtige Erkenntnisse aus GWAS und Signalweganalysen suggerieren, dass Mikroglia, die

residenten Immunzellen des ZNS, eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der *AD* spielen. Eine beachtliche Anzahl der in genetischen Studien identifizierten Risikogene weisen immunsystembezogene Funktionen auf und werden in höchstem Maße von Mikroglia exprimiert. Durch die Beschreibung von Risikovarianten in *CR1*, *CLU*, *SPI1*, *CD33*, *MS4A*, *ABCA7*, *EPHA1*, *HLA-DRB5/1*, *INPP5D*, *TYROBP*, *TREM2*, *PLCG2* und *ABI3* nimmt die Mikroglia vermittelte Immunantwort bei der Pathogenese der *AD* eine zentrale Rolle ein. Von besonderer Bedeutung könnte sein, dass die *PLCγ2*-Variante p.P522R einen protektiven Effekt auf die *LOAD* („late-onset“ *AD*; spätmanifeste Form der *AD*) ausübt und als Enzym ein klassisches Ziel für eine therapeutische Modulation von komplexen Formen der *AD* darstellt.

Schlüsselwörter

GWAS · Mutation · Risikofaktoren · Mikroglia · Immunantwort

Genetics of Alzheimer’s disease

Abstract

Alzheimer’s disease (*AD*) is the most common cause of neurodegenerative dementia. In contrast to monogenic and early-manifesting forms of *AD* resulting from highly penetrant mutations in *APP*, *PSEN1*, and *PSEN2*, susceptibility to the sporadic, often late-onset *AD* (*LOAD*) is determined by a complex interaction among genetic, epigenetic, and environmental-lifestyle-related factors. Although *APOE ε4* is the strongest genetic risk factor for *AD*, its effect only accounts for ~27.3% of the estimated disease heritability of 58–79%. Through the continuing technical development of genome-wide association studies (GWAS) and next-generation automatic sequencing methods, scientists in large-scale collaborations have succeeded in gradually revealing the missing heritability. Important insights from GWAS and analyses of signaling pathways suggest that microglia,

the resident immune cells of the CNS, play a decisive role in the pathogenesis of *AD*. A considerable number of risk genes identified in genetic studies indicate immune system-related functions and are expressed to a large extent by microglia. Through the description of risk variants in *CR1*, *CLU*, *SPI1*, *CD33*, *MS4A*, *ABCA7*, *EPHA1*, *HLA-DRB5/1*, *INPP5D*, *TYROBP*, *TREM2*, *PLCG2*, and *ABI3* the microglia-mediated immune response takes on a central role in the pathogenesis of *AD*. Of note might be that the *PLCγ2* variant, p.P522R, exerts a protective effect on *LOAD* and as an enzyme, *PLCγ2* offers a classic target for the therapeutic modulation of complex forms of *AD*.

Keywords

GWAS · Mutation · Risk factors · Microglia · Immune response

ziationsmaß des *APOE* $\epsilon 4$ -Allels nah [2, 17, 26]. Eine zusätzliche Genvariante in *TREM2*, rs143332484 (p.R62H), wurde ebenfalls mit der LOAD in Verbindung gebracht sowie eine Reihe von weiteren SNPs, darunter rs142232675 (p.D87N) und rs2234253 (p.T96K) [17, 23, 56]. Da die o.g. kodierenden *TREM2*-Genvarianten äußerst selten sind, ist eine Bestimmung des LD erschwert. Dies liegt u.a. daran, dass eine allelische Assoziation zwischen den selteneren Genvarianten untereinander sowie zwischen diesen selteneren Genvarianten und aus bekannten häufigeren Varianten bestehenden LD-Blöcken innerhalb des *TREM2*-Locus noch nicht im Detail bekannt ist. Dass *TREM2* jedoch ein Risikogen für die AD ist, wird durch funktionelle Untersuchungen untermauert [66]. Bei *TREM2* handelt es sich um ein Immunrezeptor kodierendes Gen auf Chromosom 6p21.1 [30]. Im Vergleich zu Nichtträgern von *TREM2* p.R47H zeigen AD-Patienten mit dieser Mutation früher einsetzende Symptome der Erkrankung [17], einen ausgeprägteren Hirnvolumenverlust [51] sowie Verluste an grauer Hirnsubstanz in betroffenen Regionen [38]. Molekulare Studien zeigen einen partiellen Funktionsverlust, was sich in einer vielseitig beeinträchtigten Mikrogliaaktivität äußert [66]. *TREM2* konnte mit dem Lipidmetabolismus und insbesondere mit ApoE und ApoJ verknüpft werden, mit denen es direkt interagiert. Untersuchungen haben gezeigt, dass die in der extrazellulären Domäne lokalisierte p.R47H-Mutation eine beeinträchtigte Ligandenbindungskapazität bedingt und somit auch zu einer Veränderung der Lipidhomöostase führen könnte [67]. Neben der AD ist eine weitere Erkrankung mit genomischen Mutationen in *TREM2* und *TYROBP* assoziiert, die Nasu-Hakola-Krankheit, welche in Finnland und Japan endemisch ist. Es handelt sich um eine ausgesprochen seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die sich in einer fortschreitenden Demenz sowie einer polyzystischen Osteodysplasie äußert – Phänotypen, die sich beide mit dysfunktionalen *TREM2*/*TYROBP*-exprimierenden Zelltypen, Mikroglia und Osteoklasten, in Verbindung bringen las-

sen [47]. Die Tatsache, dass *TREM2* mit verschiedenen Demenzformen assoziiert ist, weist auf eine Beteiligung des Rezeptors an gemeinsamen neurodegenerativen Mechanismen und Signalwegen hin.

PLCG2

Im Jahr 2017 hat das IGAP-Konsortium eine seltene Variante in dem Gen *PLCG2* (rs72824905, p.P522R, OR = 0,68; $p = 5,38 \times 10^{-10}$) identifiziert, die sich protektiv auf die LOAD auszuwirken scheint und das Erkrankungsrisiko mindert [56]. *PLCG2* kodiert für das Enzym PLC γ 2, welches das Membranphospholipid PIP₂ (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat) zu den intrazellulären Mediatoren IP₃ (Inositol-1,4,5-trisphosphat) und DAG (Diacylglycerol) hydrolysiert [36]. Während der IP₃-DAG-Ca²⁺-Signalweg in diversen Zelltypen aktiv ist, beschränkt sich die Expression von *PLCG2* im Gehirngewebe hauptsächlich auf mikrogliale Zellen [68]. Dass PLC γ 2 p.P522R einen protektiven Effekt auf die LOAD ausübt und als Enzym ein klassisches Ziel für eine therapeutische Modulation bietet, könnte von besonderer Bedeutung sein. Eine mögliche Rolle von PLC γ 2 bei immunvermittelten Prozessen an der AD wird durch die Beschreibung von kleinen heterozygoten Deletionen im kodierenden Bereich und „missense“ Mutationen unterstrichen, die für autosomal-dominant vererbte immundysregulatorische Defekte wie PLAID („PLC γ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation“) und APLAID („autoinflammation and PLAID“) verantwortlich sind [14, 46, 69]. Die Mechanismen, wie PLAID/APLAID-assoziierte Mutationen zur jeweiligen Erkrankung führen, sind hochkomplex und äußern sich in einem Funktionsgewinn wie auch Funktionsverlust von PLC γ 2 in zellulären Signalwegen. Häufig kommt es durch die Mutationen zu einer Beeinträchtigung der cSH2 („carboxy terminal Src-homology 2“) autoinhibitorischen Domäne, was zu einer kompromittierten Aktivität des Enzyms führen kann [43, 65]. Darüber hinaus wurden *PLCG2*-Mutationen mit der Ibrutinib-resistenten chronischen lymphatischen Leukämie in

Verbindung gebracht [64]. Wie sich die AD-assoziierte p.P522R-Mutation, die außerhalb der SH2-Domänen lokalisiert ist, auf PLC γ 2 und PLC γ 2-vermittelte Prozesse auswirkt, ist zurzeit Gegenstand intensiver Forschung.

ABI3

Die Genvariante p.S209F (rs616338, OR = 1,43; $p = 4,56 \times 10^{-10}$) in *ABI3* wurde vor Kurzem als Risikofaktor für die LOAD identifiziert [56]. Wie auch die Genprodukte von *PLCG2* und *TREM2* nimmt *ABI3* (über Interferon-gesteuerte Signaltransduktion) eine immun-systembezogene Funktion wahr [12]. Zusammen mit *INPP5D*, das bereits mit dem LOAD-Risiko in Zusammenhang gebracht wurde [34], wird *ABI3* co-exprimiert. Weiterhin spielt es eine wichtige Rolle bei der Organisation des Aktinzytoskeletts über den WAVE2-Komplex („Wiskott-Aldrich syndrome protein family verprolin-homologous protein 2“) [55]. Dieser Komplex reguliert unter anderem Signalwege, die zur Aktivierung von T-Zellen führen [45].

Interaktion von immunsystembezogenen Proteinen bei der LOAD

Wichtige Erkenntnisse aus der Genforschung weisen auf die Beteiligung von Mikroglia vermittelten Prozessen bei der Pathogenese der AD hin. Gene, welche die Suszeptibilität für die AD modifizieren, lassen sich insbesondere der angeborenen Immunantwort zuordnen [19]. Ein von Sims und Kollegen konstruiertes, aus 56 Genen bestehendes Interaktionsnetzwerk, beinhaltet eine Vielzahl von mikroglialen, immunassoziierten Genen, darunter *TREM2*, *PLCG2*, *ABI3*, *SPI1*, *INPP5D* und *TYROBP* [56]. Als myeloider Schlüsseltranskriptionsfaktor übernimmt das Genprodukt von *SPI1*, PU.1, eine zentrale Rolle bei der homöostatischen Funktion von Mikroglia [58]. Die Tyrosinkinase Syk, welche indirekt mit dem *TREM2*/*DAP12*-Komplex assoziiert ist, vermittelt unter anderem die Phosphorylierung von PLC γ 2 [32] und moduliert die Produktion von A β und die Tau-Hyperphosphorylierung [48].

Hier steht eine Anzeige.



Über den INPP5D-CD2AP-Komplex wird die Degradation von Syk reguliert [1]. Darüber hinaus wird der blutdrucksenkende Ca^{2+} -Antagonist, Nilvadipin, welcher inhibierend auf Syk wirkt, in einer klinischen Phase-III-AD-Studie begutachtet; das Ergebnis bleibt abzuwarten ([35], Clinical Trial Identifier: NCT02017340). Neben *SPI1* und *SYK* sind auch *TREM2*, *TYROBP* und *PLCG2* zentrale, miteinander verbundene Knotenpunkte in einem mikroglialen, immunassoziierten Gennetzwerk [41, 50, 56]. Durch die Beteiligung von *ABI3* an der Regulation des Aktinzytoskeletts [55] wäre es denkbar, dass sich eine Fehlfunktion von *ABI3* auf *TREM2*-vermittelte, chemotaktische und phagozytische Prozesse auswirken könnte [29, 42]. Die Identifikation dieser LOAD-assoziierten Gene und funktionelle Untersuchungen erbringen eindeutige Hinweise dafür, dass eine mikrogliale Dysfunktion eine ursächliche Rolle bei der LOAD spielen könnte. Zukünftige Studien werden aufklären, ob Mutationen in diesen verschiedenen Genen zur Beeinträchtigung von gemeinsamen Signalwegen führen und wie die Genprodukte zur therapeutischen Modulation der LOAD genutzt werden könnten.

Klinische Anwendungsaspekte

Ein weiteres Ziel der Genforschung ist es, Ansätze zu entwickeln, um Befunde routinemäßig in die klinische Praxis einzubringen. Die Charakterisierung von hochpenetranten Mutationen in *APP*, *PSEN1* und *PSEN2* erbrachte wertvolle Erkenntnisse, die Anwendung in Diagnose und Arzneimittelentwicklung finden. Mittels spezifischer Gentests können potenziell von EOAD betroffene Familienmitglieder auf die Vererbung von Genmutationen untersucht werden. Weil die AD nicht heilbar ist und zurzeit keine besonders wirksame Therapie zur Linderung der Alzheimer-Symptome bzw. zur Veränderung des Krankheitsverlaufs existiert, nimmt in diesem Zusammenhang ein multidisziplinäres Team aus Klinikern, Genetikern und Psychologen eine entscheidende Rolle bei der Mitteilung eines positiven Befundes ein [16]. Mutationen in den o.g. Genen sind al-

lerdings äußerst selten und finden sich nur in 5–10% der Fälle [5]. Dies lässt einen großen Teil der Fälle ungeklärt und impliziert auch, dass weitere, noch unidentifizierte Gene der EOAD zugrunde liegen könnten. In diesem Zusammenhang spielen die rasanten Entwicklungen von neuen Technologien (Sequenziermethoden der nächsten Generation) in der Genforschung eine wichtige Rolle für die Aufdeckung von zusätzlichen Genen und pathogenen Mutationen. Diese neuen Erkenntnisse erweitern kontinuierlich die Möglichkeiten der Molekular Diagnostik und erhöhen somit die Wahrscheinlichkeit einer molekularen Aufklärung von bisher ungelösten Fällen. Die Anwendung von Befunden aus GWAS in der klinischen Praxis wird allerdings durch zwei Gründe erschwert: Die identifizierten Signale stellen womöglich nicht die ursächlichen Varianten dar und üben nur eine niedrige bis moderate Wirkung auf das Krankheitsrisiko aus [10]. Sogar das *APOE* $\epsilon 4$ -Allel, welches die höchste OR aufweist, ist allein für eine Krankheitsmanifestation nicht ausreichend. Allerdings beträgt das in einer Studie von Genin und Kollegen errechnete Lebenszeitrisiko (LZR) an AD zu erkranken für weibliche Individuen im Alter von 85 Jahren mit dem *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ -Genotyp 60%. Bei männlichen Trägern ist das LZR etwas geringer und beläuft sich auf 51%. Im Vergleich dazu ist das LZR für heterozygote *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$ -Trägerinnen und Träger deutlich herabgesenkt (30% bzw. 23%). Ungeachtet des *APOE*-Genotyps beläuft sich das LZR in dieser Studie auf 11% (männl. Individuen) und 14% (weibl. Individuen) [15]. Folglich stellt sich die Frage, ob im Rahmen humangenetischer Beratung und Diagnostik der *APOE*-Genotyp bestimmt werden sollte. Diesbezüglich hat die Forschung zeigen können, dass eine präventive Intervention durch Veränderungen in der Lebensweise den genetisch bedingten Effekten des *APOE* $\epsilon 4$ entgegenwirkt [13]. Mit dem Vorhaben, die in GWAS identifizierten Signale effektiver nutzen zu können, wird vermehrt auf die Bildung eines genetischen Risk-Scores („genetic risk score“, GRS) hingearbeitet, welcher auf kumulativen Effekten aus individuellen Suszeptibilitätsvarianten basiert. Obwohl die Signale

aus GWAS und die Ergebnisse von GRS-Tests für eine Prädiktion oder klinische Diagnose der AD nicht eindeutig sind, liegt ihr großer Nutzen darin, frühzeitig Individuen zu identifizieren, die ein gesteigertes AD-Risiko haben. Eingeschlossen in therapeutische oder Biomarker-Studien, könnten diese AD-Risikopersonen zu eindeutigeren Ergebnissen beitragen [57]. Weiterhin ist in naher Zukunft eine medikamentöse Heilung oder Verzögerung des Krankheitsverlaufs der AD nicht zu erwarten; daher kann bei frühzeitiger Identifizierung von AD-Risikopersonen ein verstärkter Fokus auf der Krankheitsprävention liegen [9].

Fazit für die Praxis

- Obgleich die durch die Genforschung gewonnenen Erkenntnisse noch keine umfassende klinische Anwendung gefunden haben, unterstreichen sie ihren Nutzen für die Erstellung eines genetischen „risk score“, der eine frühzeitige Identifikation von Individuen mit erhöhtem AD-Risiko ermöglicht. Diesbezüglich hat die Forschung gezeigt, dass präventive Maßnahmen genetischen Risikofaktoren, wie beispielsweise dem *APOE* $\epsilon 4$ -Allel, entgegenwirken können.
- Wichtige Erkenntnisse aus GWAS und Signalweganalysen suggerieren, dass Mikroglia eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der AD spielen. Vor allem die Identifikation von *PLCY2* p.P522R eröffnet eine vielversprechende Möglichkeit für eine therapeutische Modulation der AD.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Dr. A. Ramirez

Sektion für Neurogenetik und Molekulare Neuropsychiatrie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Uniklinik Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Deutschland
alfredo.ramirez@uk-koeln.de
alfredo.ramirez@ukbonn.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Bajaj, A. Ramirez und H. Wagner-Thelen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Bao M, Hanabuchi S, Facchinetti V et al (2012) CD2AP/SHIP1 complex positively regulates plasmacytoid dendritic cell receptor signaling by inhibiting the E3 ubiquitin ligase Cbl. *J Immunol* 189:786–792
- Bertram L, McQueen MB, Mullin K et al (2007) Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 39:17–23
- Bradshaw EM, Chibnik LB, Keenan BT et al (2013) CD33 Alzheimer's disease locus: altered monocyte function and amyloid biology. *Nat Neurosci* 16:848–850
- Brouwers N, Van Cauwenberghe C, Engelborghs S et al (2012) Alzheimer risk associated with a copy number variation in the complement receptor 1 increasing C3b/C4b binding sites. *Mol Psychiatry* 17:223–233
- Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C (2016) Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement* 12:733–748
- Chibnik LB, Shulman JM, Leurgans SE et al (2011) CR1 is associated with amyloid plaque burden and age-related cognitive decline. *Ann Neurol* 69:560–569
- Conejero-Goldberg C, Gomar JJ, Bobes-Bascaran T et al (2014) APOE2 enhances neuroprotection against Alzheimer's disease through multiple molecular mechanisms. *Mol Psychiatry* 19:1243–1250
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ et al (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261:921–923
- Escott-Price V, Sims R, Bannister C et al (2015) Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease. *Brain* 138:3673–3684
- Evangelou E, Ioannidis JP (2013) Meta-analysis methods for genome-wide association studies and beyond. *Nat Rev Genet* 14:379–389
- Evans RM, Hui S, Perkins A et al (2004) Cholesterol and APOE genotype interact to influence Alzheimer disease progression. *Neurology* 62:1869–1871
- Fairfax BP, Humburg P, Makino S et al (2014) Innate immune activity conditions the effect of regulatory variants upon monocyte gene expression. *Science* 343:1246949
- Fyfe I (2018) Alzheimer disease: APOE epsilon4 affects cognitive decline but does not block benefits of healthy lifestyle. *Nat Rev Neurol* 14:125
- Gandhi C, Healy C, Wanderer AA, Hoffman HM (2009) Familial atypical cold urticaria: description of a new hereditary disease. *J Allergy Clin Immunol* 124:1245–1250
- Genin E, Hannequin D, Wallon D et al (2011) APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry* 16:903–907
- Goldman JS, Hahn SE, Catania JW et al (2011) Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med* 13:597–605
- Guerreiro R, Wojtas A, Bras J et al (2013) TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 368:117–127
- Harold D, Abraham R, Hollingworth P et al (2009) Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 41:1088–1093
- Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J et al (2015) Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 14:388–405
- Holers VM (2014) Complement and its receptors: new insights into human disease. *Annu Rev Immunol* 32:433–459
- Hollingworth P, Harold D, Sims R et al (2011) Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 43:429–435
- Huang YA, Zhou B, Wernig M et al (2017) ApoE2, ApoE3, and ApoE4 differentially stimulate APP transcription and Abeta secretion. *Cell* 168:427–441.e21
- Jin SC, Benitez BA, Karch CM et al (2014) Coding variants in TREM2 increase risk for Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 23:5838–5846
- Jones L, Holmans PA, Hamshere ML et al (2010) Genetic evidence implicates the immune system and cholesterol metabolism in the aetiology of Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 5:e13950
- Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S et al (2012) A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 488:96–99
- Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S et al (2013) Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 368:107–116
- Kanekiyo T, Xu H, Bu G (2014) ApoE and Abeta in Alzheimer's disease: accidental encounters or partners? *Neuron* 81:740–754
- Karch CM, Jeng AT, Nowotny P et al (2012) Expression of novel Alzheimer's disease risk genes in control and Alzheimer's disease brains. *PLoS ONE* 7:e50976
- Kleinberger G, Yamanishi Y, Suarez-Calvet M et al (2014) TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis. *Sci Transl Med* 6:243ra286
- Klesney-Tait J, Turnbull IR, Colonna M (2006) The TREM receptor family and signal integration. *Nat Immunol* 7:1266–1273
- Krawczak M (2014) Genomweite Assoziationsstudien (GWAS). In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H (Hrsg) *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*. Springer, Berlin, Heidelberg, 539–42
- Kurosaki T, Tsukada S (2000) BLNK: connecting Syk and Btk to calcium signals. *Immunity* 12:1–5
- Lambert JC, Heath S, Even G et al (2009) Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 41:1094–1099
- Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D et al (2013) Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet* 45:1452–1458
- Lawlor B, Kennelly S, O'dwyer S et al (2014) NILVAD protocol: a European multicentre double-blind placebo-controlled trial of nilvadipine in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *BMJ Open* 4:e6364
- Lee SB, Rhee SG (1995) Significance of PIP2 hydrolysis and regulation of phospholipase C isozymes. *Curr Opin Cell Biol* 7:183–189
- Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P et al (1995) Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 269:973–977
- Luis EO, Ortega-Cubero S, Lamet I et al (2014) Frontobasal gray matter loss is associated with the TREM2 p.R47H variant. *Neurobiol Aging* 35:2681–2690
- Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y (2006) Apo-lipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:5644–5651
- Malik M, Simpson JF, Parikh I et al (2013) CD33 Alzheimer's risk-altering polymorphism, CD33 expression, and exon 2 splicing. *J Neurosci* 33:13320–13325
- Mao D, Epple H, Uthgenannt B et al (2006) PLCgamma2 regulates osteoclastogenesis via its interaction with ITAM proteins and GAB2. *J Clin Invest* 116:2869–2879
- Mazaheri F, Snaidero N, Kleinberger G et al (2017) TREM2 deficiency impairs chemotaxis and microglial responses to neuronal injury. *Embo Rep* 18:1186–1198
- Milner JD (2015) PLAID: a syndrome of complex patterns of disease and unique phenotypes. *J Clin Immunol* 35:527–530
- Naj AC, Jun G, Beecham GW et al (2011) Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 43:436–441
- Nolz JC, Gomez TS, Zhu P et al (2006) The WAVE2 complex regulates actin cytoskeletal reorganization and CRAC-mediated calcium entry during T cell activation. *Curr Biol* 16:24–34
- Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G et al (2012) Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med* 366:330–338
- Paloneva J, Manninen T, Christman G et al (2002) Mutations in two genes encoding different subunits of a receptor signaling complex result in an identical disease phenotype. *Am J Hum Genet* 71:656–662
- Paris D, Ait-Ghezala G, Bachmeier C et al (2014) The spleen tyrosine kinase (Syk) regulates Alzheimer amyloid-beta production and Tau hyperphosphorylation. *J Biol Chem* 289:33927–33944
- Peiper SC, Ashmun RA, Look AT (1988) Molecular cloning, expression, and chromosomal localization of a human gene encoding the CD33 myeloid differentiation antigen. *Blood* 72:314–321
- Pottier C, Ravenscroft TA, Brown PH et al (2016) TYROBP genetic variants in early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 48:222.e9–222.e15
- Rajagopalan P, Hibar DP, Thompson PM (2013) TREM2 and neurodegenerative disease. *N Engl J Med* 369:1565–1567
- Ridge PG, Mukherjee S, Crane PK et al (2013) Alzheimer's disease: analyzing the missing heritability. *PLoS ONE* 8:e79771
- Ruiz A, Heilmann S, Becker T et al (2014) Follow-up of loci from the International Genomics of Alzheimer's Disease Project identifies TRIP4 as

a novel susceptibility gene. *Transl Psychiatry* 4:e358

54. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D et al (1993) Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 43:1467–1472
55. Sekino S, Kashiwagi Y, Kanazawa H et al (2015) The NESH/Abi-3-based WAVE2 complex is functionally distinct from the Abi-1-based WAVE2 complex. *Cell Commun Signal* 13:41
56. Sims R, Van Der Lee SJ, Naj AC et al (2017) Rare coding variants in PLCG2, ABI3, and TREM2 implicate microglial-mediated innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Genet* 49:1373–1384
57. Sleegers K, Bettens K, De Roock A et al (2015) A 22-single nucleotide polymorphism Alzheimer's disease risk score correlates with family history, onset age, and cerebrospinal fluid Abeta42. *Alzheimers Dement* 11:1452–1460
58. Smith AM, Gibbons HM, Oldfield RL et al (2013) The transcription factor PU.1 is critical for viability and function of human brain microglia. *Glia* 61:929–942
59. St George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ et al (1987) The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 235:885–890
60. Stampfer MJ (2006) Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links. *J Intern Med* 260:211–223
61. Van Broeckhoven C, Backhovens H, Cruts M et al (1992) Mapping of a gene predisposing to early-onset Alzheimer's disease to chromosome 14q24.3. *Nat Genet* 2:335–339
62. Van Cauwenbergh C, Van Broeckhoven C, Sleegers K (2016) The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med* 18:421–430
63. Van Duijn CM, De Knijff P, Cruts M et al (1994) Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 7:74–78
64. Walliser C, Hermkes E, Schade A et al (2016) The phospholipase Cgamma2 mutants R665W and L845F identified in lbrutinib-resistant chronic lymphocytic leukemia patients are hypersensitive to the rho GTPase Rac2 protein. *J Biol Chem* 291:22136–22148
65. Wang J, Sohn H, Sun G et al (2014) The autoinhibitory C-terminal SH2 domain of phospholipase C-gamma2 stabilizes B cell receptor signalosome assembly. *Sci Signal* 7(343):ra89. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2005392>
66. Yeh FL, Hansen DV, Sheng M (2017) TREM2, microglia, and neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med* 23:512–533
67. Yeh FL, Wang Y, Tom I et al (2016) TREM2 binds to apolipoproteins, including APOE and CLU/APOJ, and thereby facilitates uptake of amyloid-beta by microglia. *Neuron* 91:328–340
68. Zhang Y, Sloan SA, Clarke LE et al (2016) Purification and characterization of progenitor and mature human astrocytes reveals transcriptional and functional differences with mouse. *Neuron* 89:37–53
69. Zhou Q, Lee GS, Brady J et al (2012) A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase Cgamma2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 91:713–720

Erstmals Proteom des gesunden menschlichen Herzens entschlüsselt

Ein gesundes Herz schlägt etwa zwei Milliarden Mal im Leben. Dafür sorgen mehr als 10.000 Proteine. Welche und wie viele einzelne Proteine in welchen Zelltypen vorhanden sind, haben jetzt Forscher des Max-Planck-Instituts für Biochemie (MPIB) und des Deutschen Herzzentrums München an der Technischen Universität München (TUM) erfasst. Sie haben den ersten Herzatlas des gesunden menschlichen Herzens erstellt. Damit lassen sich in Zukunft Unterschiede zwischen kranken und gesunden Herzen aufdecken.

Entstehen auf DNA- oder Protein-Ebene Veränderungen, können Krankheiten entstehen. Damit solche Veränderungen als Ursachen für Herzkrankheiten erkannt werden können, ist es wichtig zu wissen, wo welche Proteine im gesunden Herzen vorhanden sind und in welcher Menge sie vorliegen.

Proteinatlas des Herzens

Das Proteom für das gesamte Herz konnte ein Forscherteam aus München jetzt in „Nature Communications“ veröffentlichen. Dafür bestimmten die Wissenschaftler die komplette Proteinausstattung der Zellen in allen Regionen des Herzens wie Herzklappen, Herzkammern und den wichtigsten Blutgefäßen. Zudem untersuchten sie die Proteinzusammensetzung in drei unterschiedlichen Zelltypen des Herzens: den Herzfibroblasten, den glatten Muskelzellen und den Endothelzellen. So konnten sie die Verteilung der Proteine in den unterschiedlichen Herzbereichen darstellen. Mit Hilfe der Massenspektrometrie konnten fast 11.000 unterschiedliche Proteine im gesamten Herz identifiziert werden.

Das Ergebnis zeigt: Alle gesunden Herzen funktionieren sehr ähnlich. Die Wissenschaftler konnten in den einzelnen Regionen jeweils eine ähnliche Proteinzusammensetzung messen, die nur wenige individuelle Unterschiede zeigte. Überraschend war auch, dass die rechte und linke Herzhälfte sich glichen, obwohl sie unterschiedliche Aufgaben übernehmen.

Krank vs. Gesund: Individuelle Unterschiede erkennen

Im nächsten Schritt wollten die Autoren testen, ob sich mit den Daten der gesunden Herzen als Kontrolle auch Veränderungen in kranken Herzen erkennen lassen. Sie verglichen ihre Werte mit Herzproteomen von Patienten mit Vorhofflimmern. Die Ergebnisse konnten tatsächlich erste Hinweise auf die Ursache der Krankheit liefern: Das Gewebe des

kranken Herzens unterschied sich am stärksten bei Proteinen, die für die Energieversorgung der Zelle verantwortlich waren. Der Vergleich lieferte noch ein weiteres interessantes Ergebnis: Zwar waren bei allen Patienten die Proteine des Energiestoffwechsels verändert, aber bei jedem gab es individuelle Veränderungen. Diese Ergebnisse zeigen, wie wichtig die personalisierte Medizin ist. Obwohl alle Patienten sehr ähnliche Symptome haben, sahen die Forscher, dass bei allen Patienten eine unterschiedliche molekulare Fehlfunktion zugrunde liegt. In Zukunft muss die Herzmedizin lernen, solche individuellen Unterschiede zu erkennen und zu behandeln.

Literatur: Doll S, Dreßen M, Geyer PE et al (2017) Region and cell-type resolved quantitative proteomic map of the human heart, *Nature Communications*, DOI: 10.1038/s41467-017-01747-2

Quelle: Technische Universität München