

# Das lysosomale Enzym Cathepsin D als genetischer Risikofaktor für Morbus Alzheimer

## Abstract

100 Jahre ist es her, seitdem der Breslauer Nervenarzt Alois Alzheimer im Jahre 1907 erstmals „über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ berichtete. Morbus Alzheimer ist ein multifaktorielles Syndrom, dem genetisch heterogene Erkrankungen zugrunde liegen. Während bei etwa 5% der Erkrankten autosomal-dominant vererbte Gendefekte ursächlich sind, wird für 95% ein komplexes Vererbungsmuster angenommen. Neben dem mittlerweile als Suszeptibilitätsgen für die Alzheimersche Krankheit etablierten Apolipoprotein E wurden weitere Risikogene, darunter auch Cathepsin D, beschrieben.

Für das Cathepsin D-Gen wurde eine positive Assoziation einer C→T Transition in Exon 2 (Austausch der Aminosäure Alanin zu Valin) des Profragments mit der Alzheimerschen Krankheit beschrieben. Cathepsin D ist die Hauptprotease des endosomal-lysosomalen Systems. In diesem System findet die Prozessierung des Amyloid Precursor Proteins zu  $\beta$ -Amyloid statt, dem Hauptbestandteil der Alzheimerschen Plaques.

In der vorliegenden Arbeit wurde zum einen die Assoziation zwischen dem Cathepsin D-Genotyp und Morbus Alzheimer an einer unabhängigen Stichprobe überprüft (186 Alzheimer Fälle, 247 Kontrollen). Zum anderen wurde untersucht, ob das Cathepsin D T-Allel einen erkennbaren Einfluß auf die wesentlichen neuropathologischen Veränderungen, den amyloidhaltigen Plaques, neurofibrillären Tangles und aktivierter Mikroglia aufweist.

Im ersten Teil der Arbeit zeigte sich, dass der Cathepsin D-Polymorphismus das Erkrankungsrisiko für Männer signifikant um das bis zu sechsfache erhöht (OR: 2,72; 95% CI: 1,23-6,00). Bei Frauen hat es dagegen keinen signifikanten Einfluss (OR: 0,58; 95% CI: 0,30-1,13). Dieses Ergebnis stimmt mit zwei weiteren Studien überein, die ein geschlechtsspezifisches Erkrankungsrisiko von CatD für Männer berechnet haben und unterstützt die Vermutung, dass es sich bei dem Cathepsin D-Polymorphismus um einen geschlechtsspezifischen, nur bei Männern relevanten Risikofaktor für Morbus Alzheimer handeln könnte. Zudem zeigte sich, dass der APOE 4 status und das Alter keinen zusätzlichen Effekt auf das Krankheitsrisiko aufwiesen. Ausserdem zeigte sich, dass APOE 4 einen signifikanten Einfluss auf das Erkrankungsrisiko für Morbus Alzheimer aufweist (OR: 2,5; 95% CI: 1,6-3,7).

Die Resultate im zweiten Teil der Arbeit lieferten keinen Anhalt für einen wesentlichen pathophysiologischen Effekt des Cathepsin D T-Allels. Interessanterweise waren  $\beta$ -amyloidhaltige Läsionen immer in Verbindung mit CatD angefärbt, was dafür spricht, dass dieses Enzym in die Entstehung der amyloidhaltigen Plaques verwickelt ist.

Das geschlechtsspezifische Risiko von Cathepsin D ist bisher kaum untersucht worden. Daher sollte dieser Aspekt zukünftig genauer beleuchtet werden. So könnten mit einer Meta-Analyse der bisher erhobenen Daten, die das Geschlecht explizit berücksichtigt, wertvolle Erkenntnisse hinsichtlich dieser Frage erzielt werden. Die vorliegenden Beobachtungen untermauern weiterhin die Ansicht, dass CatD als wesentlicher Bestandteil des lysosomalen Systems in die Pathogenese des Morbus Alzheimer involviert sein könnte.

**Schlagnworte:** Alzheimersche Krankheit, Cathepsin D, genetischer Risikofaktor, geschlechtsspezifischer Risikofaktor, Neuropathologie, genetische Assoziationsstudie

**Autor:** Özgür Albayrak, Rheinische Kliniken Essen, Klinik für Psychiatrie und Psychiatrie, Universität Duisburg-Essen

