

Vortrag von Dorothea Maleczek am 25.03.2014 in Innsbruck

Therapeutische Ansätze unheilbarer Krankheiten am Beispiel der Frontotemporalen Demenz

Klinik & Gesellschaftliche Relevanz

Demenz ist eine Krankheit, zu der die allermeisten einen persönlichen Bezug haben, sei es in der eigenen Familie oder im weiteren Verwandten- oder Bekanntenkreis. Für das klinische Bild der Demenz sind mehrere neurodegenerative Erkrankungen verantwortlich. Bei einer neurodegenerativer Erkrankung sterben Nervenzellen ab, was ein fortschreitender Prozess ist, für den es keine Heilung gibt.

Neben der häufigeren und bekannteren Erkrankung Alzheimer ist mein Fokus für diesen Vortrag die Frontotemporale Demenz (FTD). Genauer gesagt beschreibe ich heute bei einer eher unklaren und teilweise synonym verwendeten Terminologie die „behavioral variant frontotemporal dementia“. Die Prävalenz dieser Krankheit liegt bei circa 15-22 von 100.000 bei einer Inzidenz von 2,7-4,1 von 100.000 (Onyike CU & Diehl-Schmid J, 2013). Im Gegensatz zu anderen Demenzen bricht die FTD in den meisten Patienten bereits in früheren Lebensjahrzehnten aus. Die mittlere Überlebensdauer ab Ausbruch der Krankheit liegt bei 8,7 Jahren (Rabinovici GD & Miller BL, 2010).

Die Frontotemporale Demenz gehört zu den Fronto-temporal lobar degeneration Krankheiten (FTLD), bei denen ein Abbau der Neuronen im Frontal- und Temporallappen beobachtet wird. Diese Areale sind für die Prozessierung von sozialen kontextuellen Informationen zuständig. Bei FTD-Patienten treten Defizite im Verstehen von Emotionen, Gesichtsausdrücken und sozialem Kontext auf. Das Krankheitsbild beherrschen Auffälligkeiten im Verhalten, was eine frühe Diagnose erschwert. Die Veränderung in der Persönlichkeit mit Symptomen wie Apathie, stereotype Rituale und Impulsivität macht auch das Zusammenleben für Angehörige schwierig.

Im MRI kann schließlich eine Atrophie der frontalen und anterior temporalen Gehirnlappen festgestellt werden.

Molekulare Basis der Krankheit

Was genau passiert, wenn „Nervenzellen im Frontal- und Temporallappen absterben“? Es gibt verschiedene Subtypen und unterschiedliche molekulare Ursachen für die FTD. Eine der beobachteten Vorgänge ist die Tauopathie, die auch in Alzheimer eine Rolle spielt. Eine Tauopathie wird durch eine Mutation im Microtubule-associated protein tau (MAPT) auf Chromosom 17q21 verursacht. Das bedeutet, dass sich auf Chromosom 17 eine Sequenz von 174198 Nukleotiden befindet, die in die aus 758 Aminosäuren bestehende Polypeptidkette des MAPT übersetzt wird. Durch alternatives Splicing entstehen 19 mögliche Transkripte. (Eine genaue Erklärung der molekularbiologischen Grundlagen erfolgte im Vortrag.)

Im adulten humanen Gehirn werden hauptsächlich sechs Isoformen von tau exprimiert. Die sehr häufige posttranslationale Modifizierung der Phosphorylierung, findet auch bei tau statt. Dabei werden die Aminosäurereste von Serin, Threonin und Tyrosin phosphoryliert, was beim Gesunden in einem Gehalt von 2-3 mol Phosphat/mol Protein resultiert.

In der Zelle ist tau für die Stabilität der Microtubuli, einem Bestandteil des Zytoskeletts zuständig. Das Protein bindet an Tubulin, aus dem die Microtubuli aufgebaut sind, und reguliert so den Zusammenbau derselben sowie deren dynamisches Verhalten und räumliche Anordnung. Da entlang der Microtubuli Zellorganellen und Neurotransmittervesikel transportiert werden, beeinflusst tau somit auch die Synapsenaktivität.

Bei einer Tauopathie, die durch verschiedene Mutationen in der DNA-Sequenz des MAPT ausgelöst werden kann, ist tau etwa drei- bis viermal so viel phosphoryliert wie im Gesunden, wodurch es seine Affinität zu den Microtubuli verliert und ungefalten in der Zelle in Form von Fibrillen aggregiert. Beim Gesunden bieten die Regionen nahe des N- und C-Terminus des Proteins einen Schutz vor der Selbst-Aggregation, der durch die Hyperphosphorylierung aufgehoben ist. Folgen sind der Verlust der Microtubuli und Synapsen und schließlich der Zelltod. Außerdem bilden die tau-Aggregate sogenannte „neurofibrillary tangles“ (NFT) und binden normal funktionierendes tau. Diese NFTs findet man normalerweise bei fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung.

Therapieansätze

Derzeit gibt es keine Heilung für die FTD. Dennoch gibt es einige Forschungsansätze für die Behandlung, die jedoch alle an Limitationen stoßen. Im Folgenden werden die Prinzipien der Wirkung vorgestellt.

Durch tau Kinase Inhibitoren soll die Phosphorylierung von tau verringert werden. Ziel ist zum Beispiel die Glykogen Synthase Kinase 3beta (GSK-3 β). GSK-3 β Inhibitoren befinden sich in Phase II Klinischen Studien. Außerdem soll durch Aktivierung von Phosphatasen wie der Protein-Phosphatase 2A tau vermehrt dephosphoryliert werden.

Ein anderer Ansatz ist die Stabilisierung der Microtubuli durch antimittotische Substanzen. Davunetide konnte in Mäusen den axonalen Transport wiederherstellen, zeigte aber in klinischen Studien keine ausreichende Wirkung.

Außerdem wird versucht, die Aggregation von tau durch den Einsatz von N-phenylaminen, Rhodaninen und anderen Substanzen zu inhibieren, die die tau-tau Interaktion verhindern sollen. Ein Beispiel ist Methylthionin (MT), das es in der Form von LMTXTM in Phase III Klinische Studien geschafft hat.

Weitere Ansätze beinhalten eine Niederregulation der Genexpression von MAPT durch miRNAs und eine Erhöhung der zelleigenen Abfallsysteme Ubiquitin-Proteasom-System und Autophagy-Lysosom. Schließlich konnten Mäuse auch erfolgreich mit anti-tau Antikörpern immunisiert werden. In klinischen Studien erwies sich passive Immunisierung als sicherer als aktive.

Die Schwierigkeiten der Therapieansätze sind oft eine zu geringe Wirksamkeit durch das Fehlen eines guten Tiermodells, um das menschliche Gehirn zu erforschen.

Quellen

Bi M, Ittner A, Ke YD, Götz J, Ittner LM (2011) Tau-targeted immunization impedes progression of neurofibrillary histopathology in aged P301L tau transgenic mice. *PLoS One*. 6(12):e26860.

Boutajangout A, Ingadottir J, Davies P, Sigurdsson EM (2011) Passive immunization targeting pathological phospho-tau protein in a mouse model reduces functional decline and clears tau aggregates from the brain. *J Neurochem*. 118(4):658-67.

Bulic B, Pickhardt M, Mandelkow E. (2013) Progress and developments in tau aggregation inhibitors for Alzheimer disease. *J Med Chem*. 56(11):4135-55.

Dillon C, Serrano CM, Castro D, Leguizamón PP, Heisecke SL, Taragano FE (2013) Behavioral symptoms related to cognitive impairment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 9:1443-1455.

van Eersel J, Ke YD, Liu X, Delerue F, Kril JJ, Götz J, Ittner LM (2010) Sodium selenate mitigates tau pathology, neurodegeneration, and functional deficits in Alzheimer's disease models. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107(31):13888-93.

Ibañez A, Manes F (2012) Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology*. 78(17)

Iqbal K, Liu F, Gong CX, Alonso Adel C, Grundke-Iqbal I (2009) Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta Neuropathol*. 118(1):53-69.

Matsuoka Y, Jouroukhin Y, Gray AJ, Ma L, Hirata-Fukae C, Li HF, Feng L, Lecanu L, Walker BR, Planel E, Arancio O, Gozes I, Aisen PS (2008) A neuronal microtubule-interacting agent, NAPVSIPQ, reduces tau pathology and enhances cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 325(1):146-53.

Medina M, Avila J (2014) New perspectives on the role of tau in Alzheimer's disease. Implications for therapy. *Biochem Pharmacol*. 88(4):540-7.

Morimoto BH, Schmechel D, Hirman J, Blackwell A, Keith J, Gold M; AL-108-211 Study (2013) A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose, randomized study to evaluate the safety, tolerability and effects on cognition of AL-108 after 12 weeks of intranasal administration in subjects with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 35(5-6):325-36.

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), Johns Hopkins UNiveristy, Baltimore, MD. FRONTOTEMPORAL DEMENTIA; FTD MIM# 600274, last edited on Feb 24, 2014 (accessed on Mar 24, 2014)

Onyike CU, Diehl-Schmid J (2013) The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 25(2):130-7

Prioni S, Fetoni V, Barocco F, Redaelli V, Falcone C, Soliveri P, Tagliavini F, Scaglioni A, Caffarra P, Concari L, Gardini S, Girotti F (2012) Stereotypic behaviors in degenerative dementias. *J Neurol*. 259(11):2452-9

Rabinovici GD, Miller BL (2010) Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 24(5):375-98

Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, Feiwell R, Kramer JH, Miller BL (2002) Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology*. 58(2):198-208.

Schneider A, Mandelkow E (2008) Tau-based treatment strategies in neurodegenerative diseases. *Neurotherapeutics*. 5(3):443-57.

Sigurdsson EM (2009) Tau-focused immunotherapy for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res*. 6(5):446-50.

<http://taurx.com/lmtx-for-ftd.html> ; <http://taurx.com/ftd-sceintific-basis.html> ;
<http://taurx.com/007-clinical-study.html> (all accessed on Mar 24, 2014)

Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN (2013) Clinical review. Frontotemporal dementia. *BMJ*. 347