

# digiDEM Bayern – „Science Watch LIVE“

Digitales Demenzregister Bayern



## Genetische Aspekte der Alzheimer-Erkrankung

### Prof. Dr. rer. nat. Jochen Walter

Leiter des Labors für Molekulare Zellbiologie am Universitätsklinikum Bonn  
Forschungsschwerpunkt: zelluläre / molekulare Mechanismen der Alzheimer-Erkrankung  
Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Alzheimer Forschung Initiative e.V.



Universitätsklinikum  
Erlangen



Gefördert durch

Bayerisches Staatsministerium für  
Gesundheit, Pflege und Prävention



## Schwerpunkt des Monats: Genetik und Demenz

### Sind Demenzerkrankungen erblich?

Wenn in der Familie bereits eine Demenzerkrankung aufgetreten ist, sind viele Menschen unsicher: Besteht bei mir jetzt ebenfalls ein hohes Risiko, eine Demenz zu bekommen? Aber sind Demenzerkrankungen tatsächlich erblich? Und welches Risiko besteht für



### Das ApoE-Gen – ein genetischer Risikofaktor für Alzheimer

Bei der Entstehung von Alzheimer können unsere Gene eine wesentliche Rolle spielen. Während bestimmte Genmutationen in seltenen Fällen die Erkrankung direkt verursachen (lesen Sie dazu unseren Beitrag Familiäre



### Demenz: Was kann ein Gentest leisten – und was nicht?

Das Thema Gendiagnostik rückt immer stärker in den Fokus – besonders, wenn es um Erkrankungen wie Demenz geht, bei denen auch die genetische Veranlagung eine Rolle spielen kann. Doch was genau steckt hinter einem Gentest? Wann ist er bei einer Demenz sinnvoll? Und wie geht man mit den Ergebnissen um? Unter Gendiagnostik



### Familiäre Alzheimer-Demenz: Seltene Genmutationen als Ursache

„Risiko-Gene“ wie zum Beispiel das ApoE-Gen – (lesen Sie hierzu unseren Beitrag Das ApoE-Gen – ein genetischer Risikofaktor für Alzheimer) können das Risiko, an Alzheimer zu erkranken, generell erhöhen. Doch bestimmte Genmutationen, die sogenannten Ursachen-Gene, können – in seltenen



# digiDEM Bayern – „Science Watch LIVE“

Digitales Demenzregister Bayern



## Genetische Aspekte der Alzheimer-Erkrankung

### Prof. Dr. rer. nat. Jochen Walter

Leiter des Labors für Molekulare Zellbiologie am Universitätsklinikum Bonn  
Forschungsschwerpunkt: zelluläre / molekulare Mechanismen der Alzheimer-Erkrankung  
Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Alzheimer Forschung Initiative e.V.



Universitätsklinikum  
Erlangen



Gefördert durch

Bayerisches Staatsministerium für  
Gesundheit, Pflege und Prävention



# Moderation & Chatroom-Betreuung

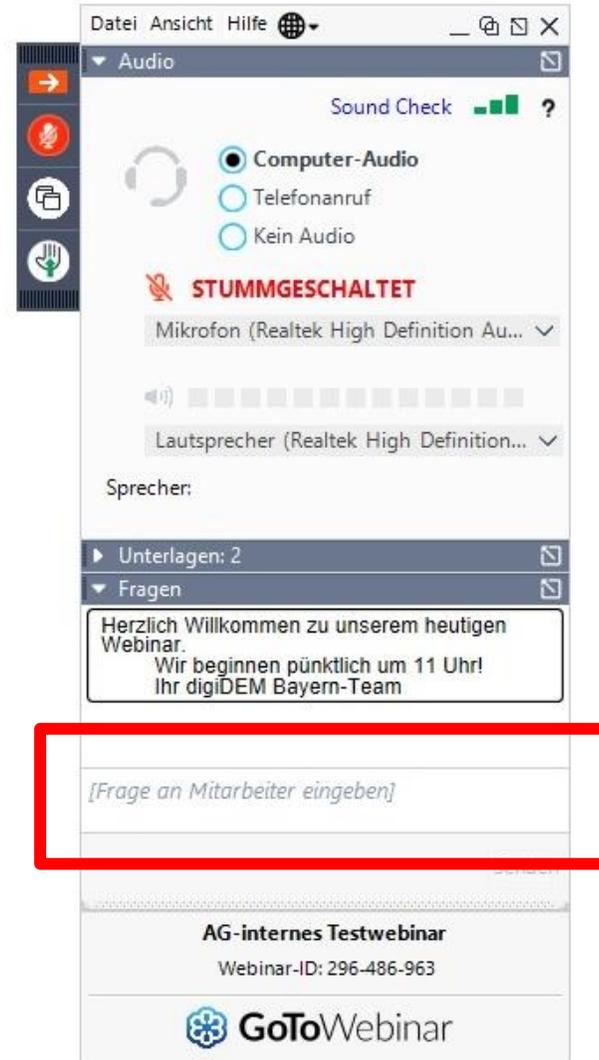


**Florian Weidinger, M. Sc.**  
**Moderation**



**Anne Keefer, M. Sc.**  
**Betreuung Chatroom & Fragen**

# GoToWebinar – wichtige Funktionen





Gefördert durch  
Bayerisches Staatsministerium für  
Gesundheit, Pflege und Prävention





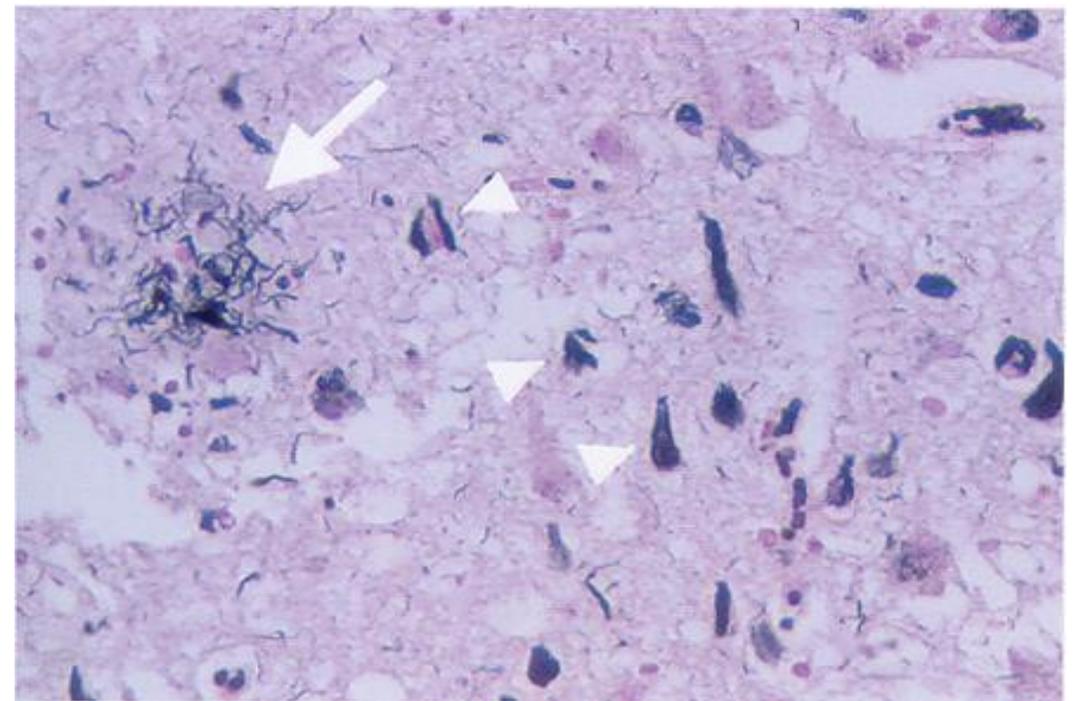
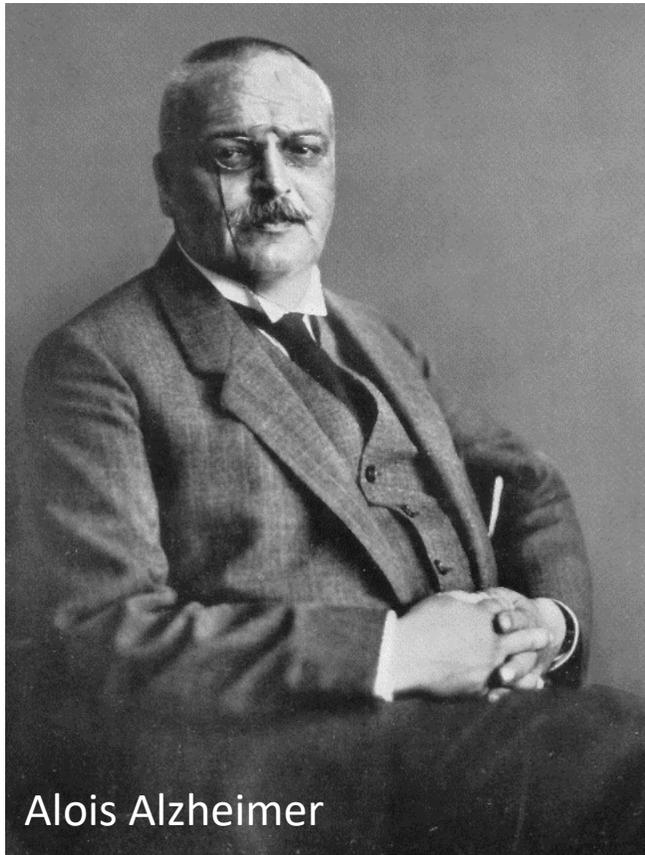
## Genetische Aspekte der Alzheimer-Demenz

Prof. Dr. Jochen Walter  
Molekulare Zellbiologie  
Universitätsklinikum Bonn  
Rheinische-Friedrichs-Wilhelms Universität Bonn

# Neuropathologische Merkmale

## Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde (1907)

Allg. Zeitschr. Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin. 64:146-8



# **„Meilensteine“ der Alzheimer Forschung**

**1906 – erste Fallbeschreibung durch A. Alzheimer (Kongress in Tübingen)**

**1907 – Publikation Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde; Allg. Zeitschr. Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin. 64:146-8)**

**1976 – Beschreibung der Alzheimer Krankheit als häufigste Form der Demenz und eine wesentliche Herausforderung der Gesundheitssysteme**

**1984 – Identifikation des  $\beta$ -Amyloidpeptides als Komponente von Plaques (zunächst aus Hirngefäßen, später aus extrazellulären Plaques)**

**1986 – Identifikation des Tau-Proteins als Komponente neurofibrillärer Bündel**

**1987 – Klonierung des Amyloidvorläuferproteins (APP)**

**Assoziation des APP Gens in Familien mit früheinsetzenden Formen der AD**

**1993 – Identifikation des Apolipoproteins E4 als genetischer Risikofaktor**

**1994 – Zulassung von Tacrine® als Behandlungsoption bei AD**

**1995 – Identifikation von dominanten Mutationen in den Presenilin Genen bei früheinsetzenden Formen der AD**

**2013 – Identifikation weiterer genetischer Faktoren bei späteinsetzenden Formen der AD (IGAP)**

**Seit 2021 – Zulassung von anti-A $\beta$  Antikörpern als Therapieoption bei AD (Aduhelm®, Leqembi®, Kinsula®) (in USA und anderen Ländern); Zulassung von Leqembi® in der EU (April 2025)**

# „Meilensteine“ der Alzheimer Forschung

1906 – erste Fallbeschreibung durch A. Alzheimer (Kongress in Tübingen)

1907 – Publikation Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde; Allg. Zeitschr. Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin. 64:146-8)

1976 – Beschreibung der Alzheimer Krankheit als häufigste Form der Demenz und eine wesentliche Herausforderung der Gesundheitssysteme

1984 – Identifikation des  $\beta$ -Amyloidpeptides als Komponente von Plaques (zunächst aus Hirngefäßen, später aus extrazellulären Plaques)

1986 – Identifikation des Tau-Proteins als Komponente neurofibrillärer Bündel

1987 – Klonierung des Amyloidvorläuferproteins (APP)

1987 – Assoziation des APP Gens in Familien mit früheinsetzenden Formen der AD

1993 – Identifikation des Apolipoproteins E4 als genetischer Risikofaktor

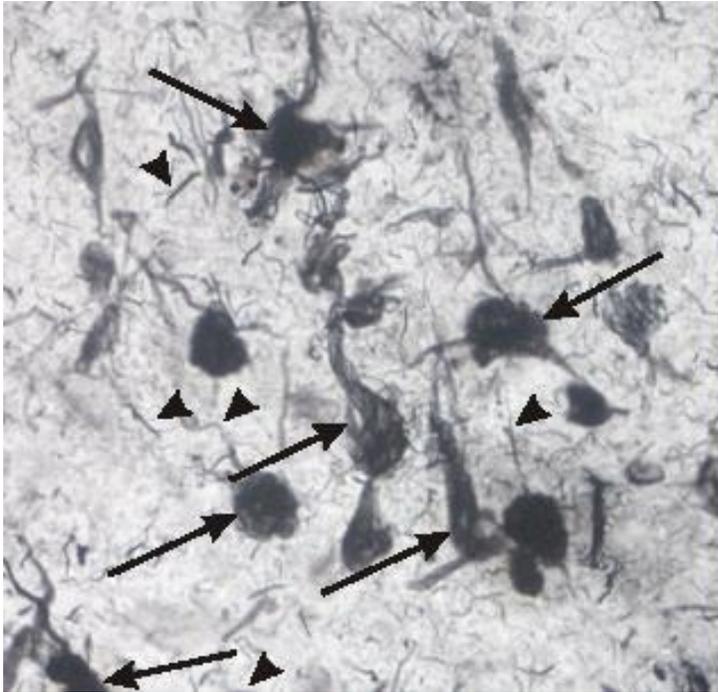
1994 – Zulassung von Tacrine® als Behandlungsoption bei AD

1995 – Identifikation von dominanten Mutationen in den Presenilin Genen bei früheinsetzenden Formen der AD

2013 – Identifikation weiterer genetischer Faktoren bei späteinsetzenden Formen der AD (IGAP)

Seit 2021 – Zulassung von anti-A $\beta$  Antikörpern als Therapieoption bei AD (Aduhelm®, Leqembi®, Kinsula®) (in USA und anderen Ländern); Zulassung von Leqembi® in der EU (April 2025)

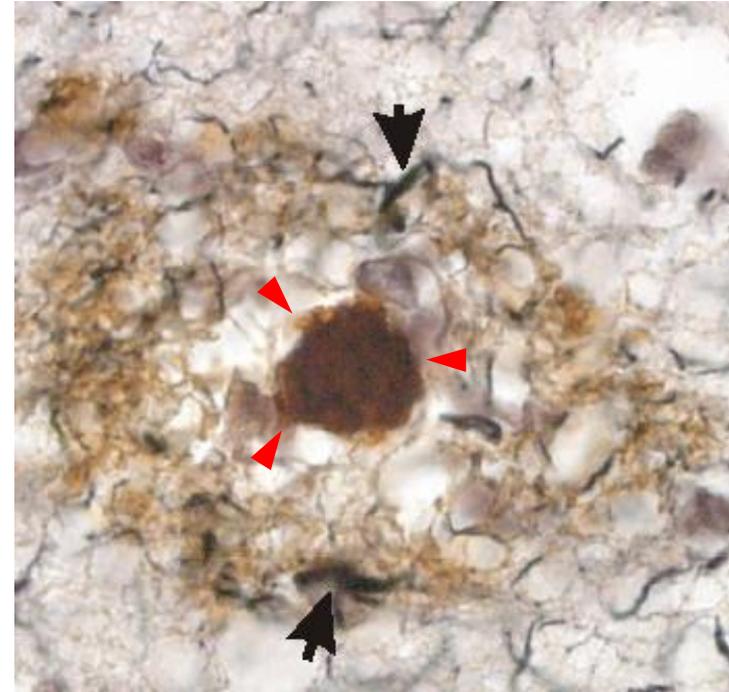
# Proteinaggregate im Gehirn



## Neurofibrilläre Bündel

intraneuronale Aggregate des  
Tau Proteins

- microtubule-associated protein
- paired helical filaments (PHF)

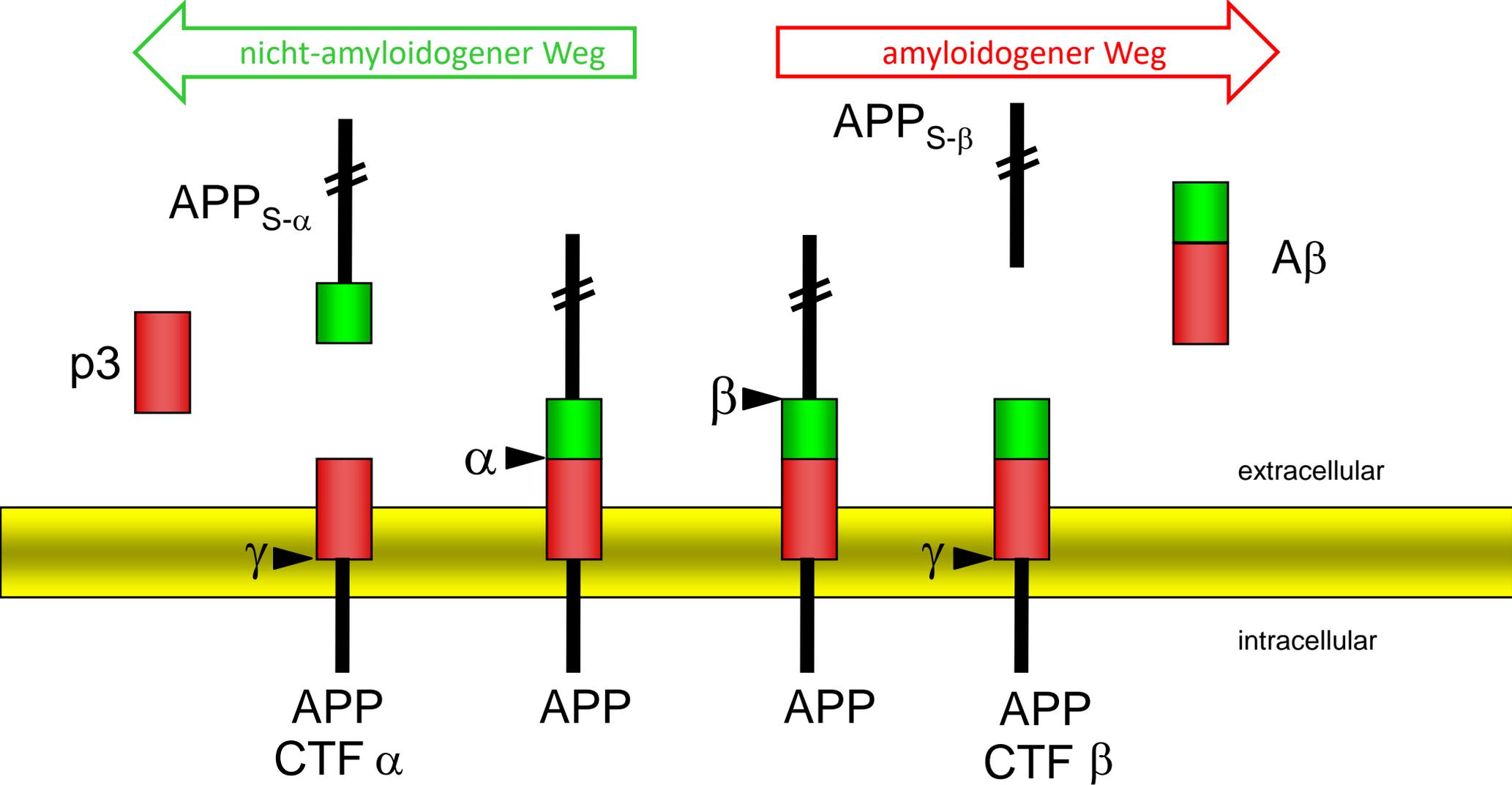


## Amyloid-Plaques

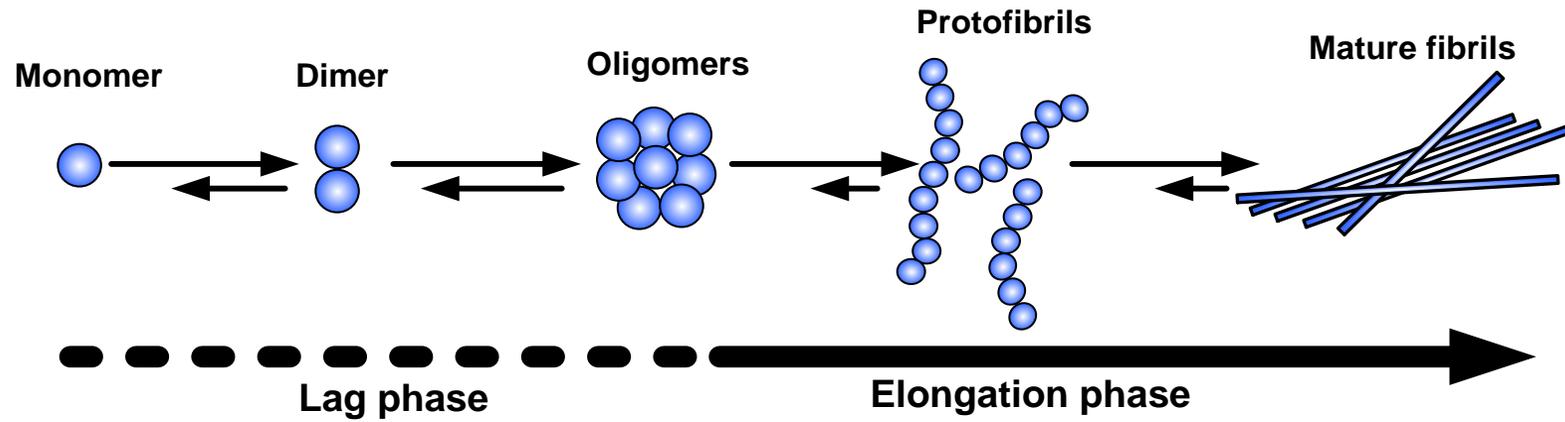
Extracelluläre Ablagerungen des  
amyloid  $\beta$ -peptides ( $A\beta$ )

- 40 / 42 Aminosäuren
- entsteht aus einem Vorläuferprotein

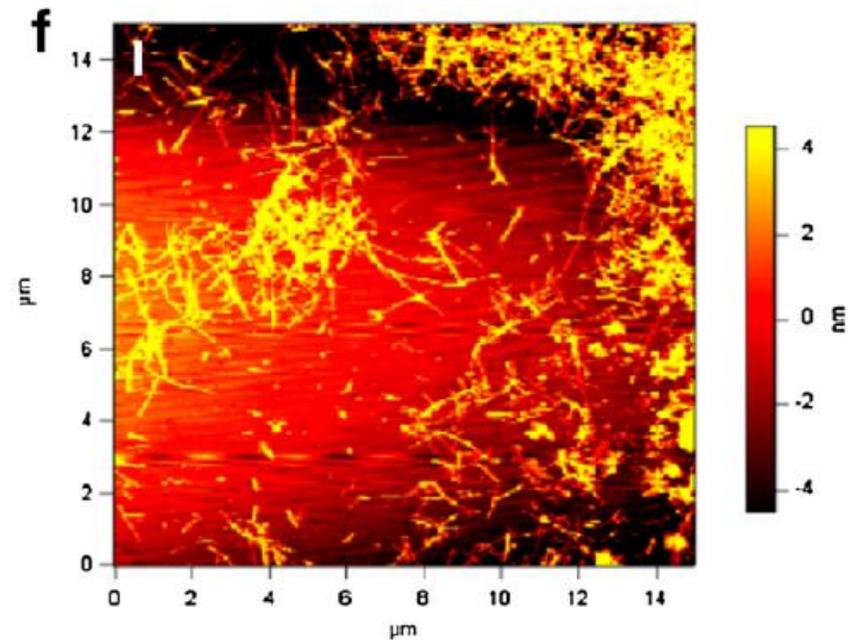
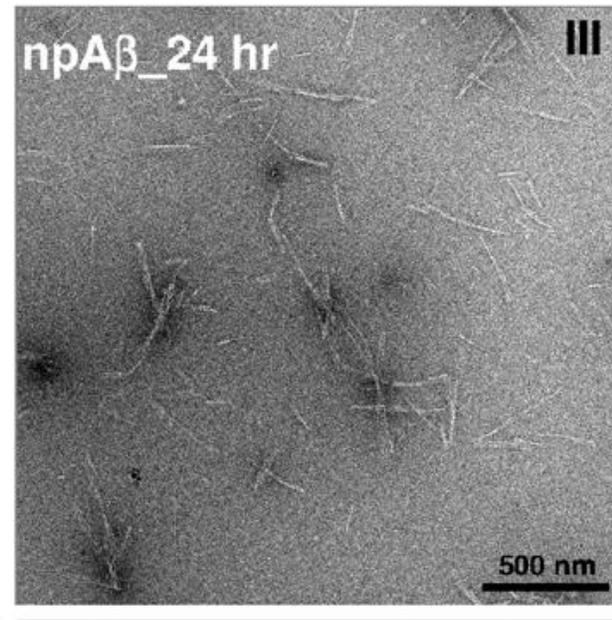
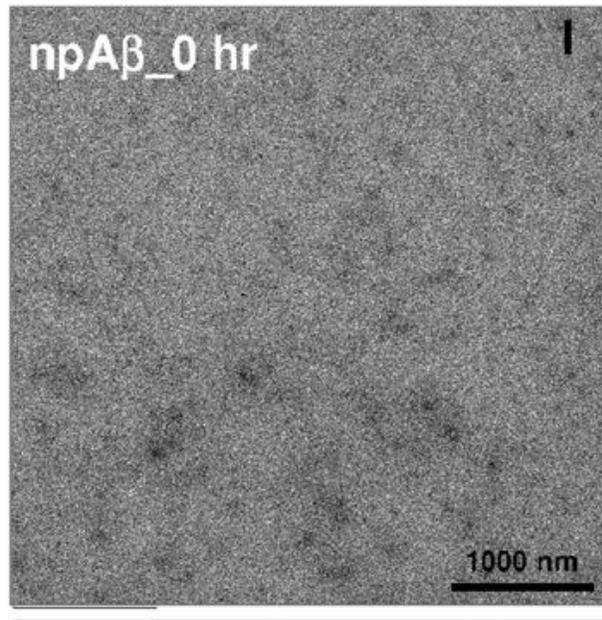
# Proteolytische Prozessierung des Amyloidvorläuferproteins und die Entstehung des Amyloid $\beta$ -Peptides



## Aggregation des A $\beta$ Peptides



Kumar & Walter, 2011



Kumar et al. EMBO J. 2011

Kumar et al. Acta Neuropathol. 2016

## Klassifizierung der AD aufgrund (bekannter) Vererbungsmuster

> 95%

1-5%

Sporadische Formen (SAD)  
(keine familiäre Häufung, Ursachen unbekannt)

Familiäre Formen (FAD)  
Genetische Ursachen

früheinsetzend (< 65 J.)  
early-onset (EOAD)

späteinsetzend (≥ 65 J.)  
late-onset (LOAD)

früheinsetzend (< 65 J.)  
early-onset (eFAD)

späteinsetzend (≥ 65 J.)  
late-onset (IFAD)

→ Diese Werte sind stark von der vorhandenen Information über Familienhistorie und der akkuraten Diagnose abhängig

→ ca. 60-80% genetische Beiträge (auch bei „sporadischen“ Formen der AD)



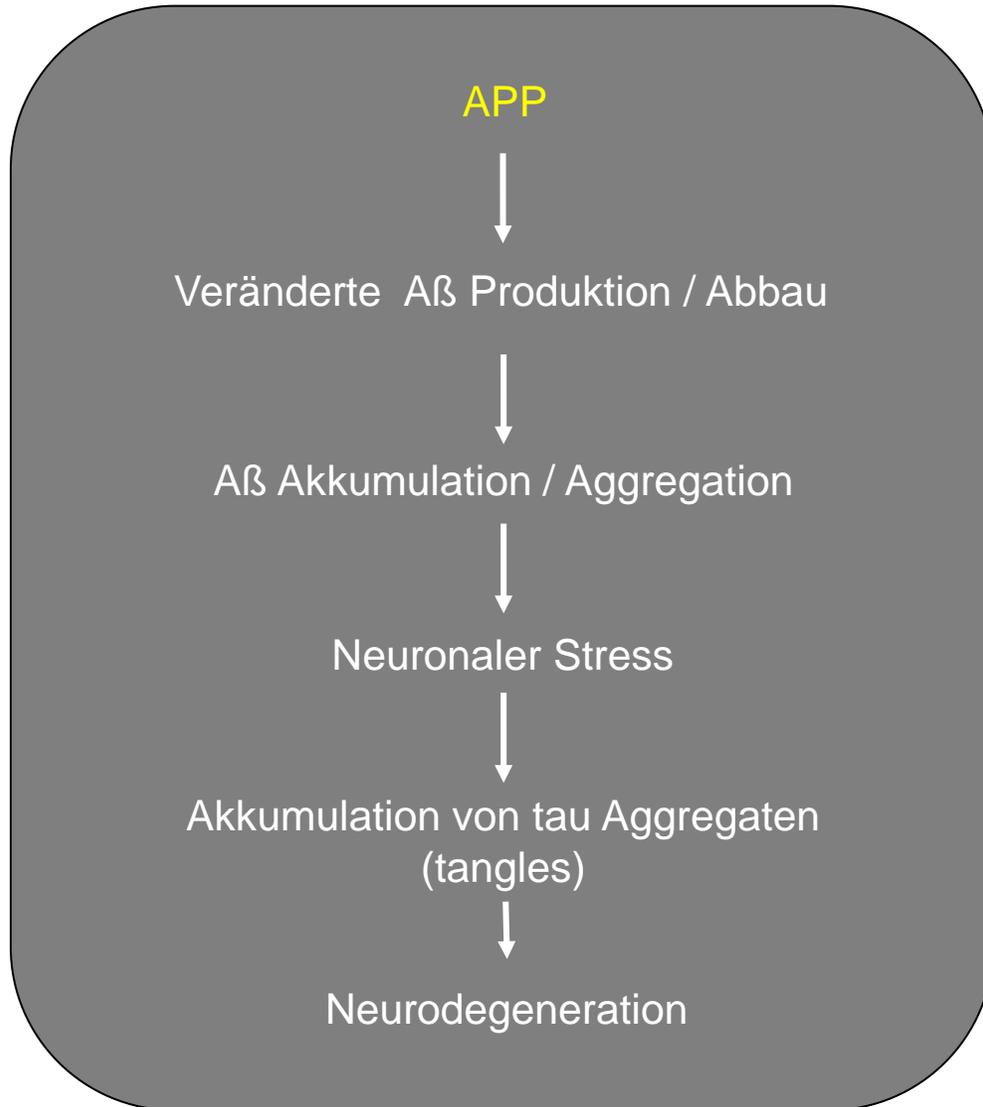
## Effekte von Mutationen auf A $\beta$ Produktion und Aggregation

- Erhöhung der gesamten A $\beta$  Produktion
- Veränderung des A $\beta$ 42/40 Verhältnisses (→ Liquordiagnostik)
- Erhöhung der Aggregationstendenz
- Vermehrte Ablagerungen in den Wänden von Hirngefäßen

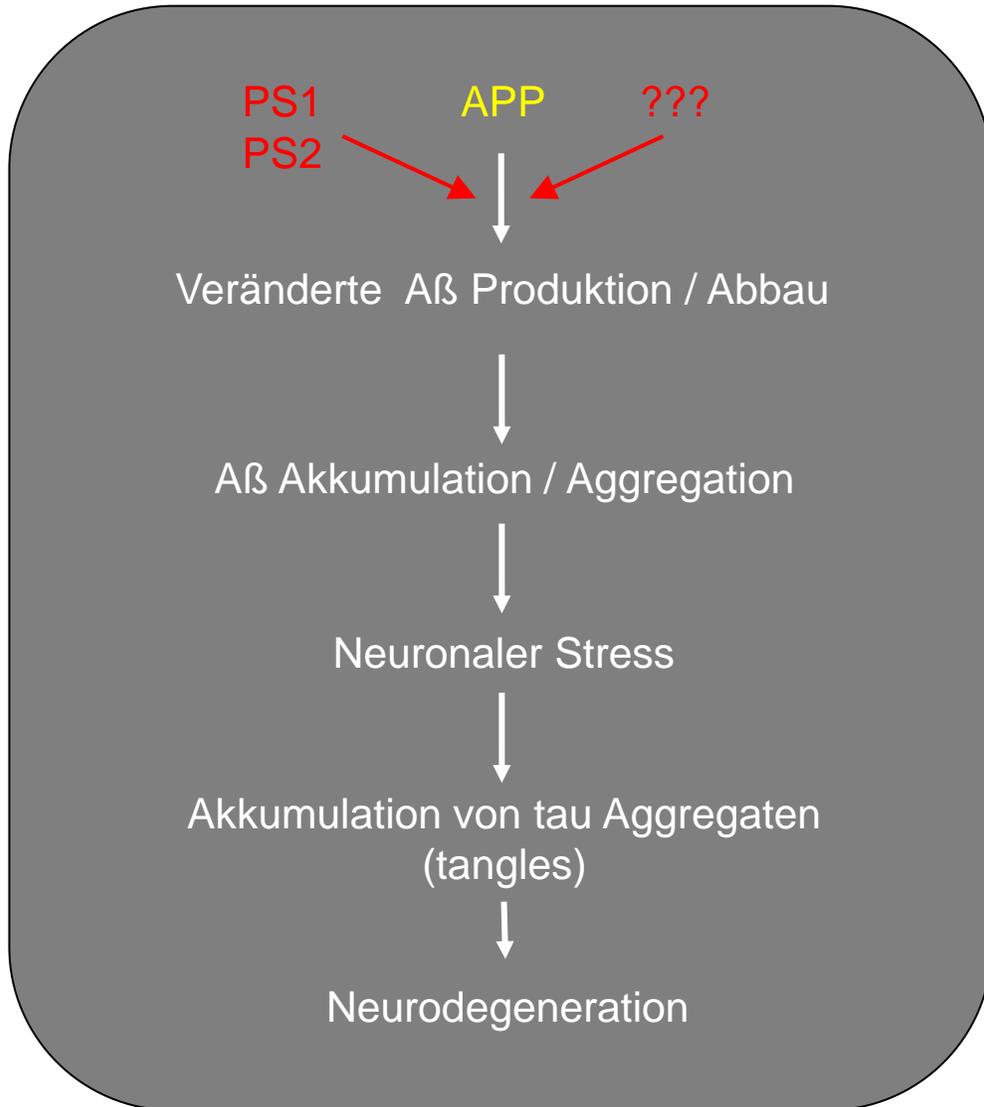


**Vermehrte (frühere) Aggregation und Ablagerungen von A $\beta$  Fibrillen**

# Die Amyloid-Kaskaden Hypothese und die Genetik der familiären AD



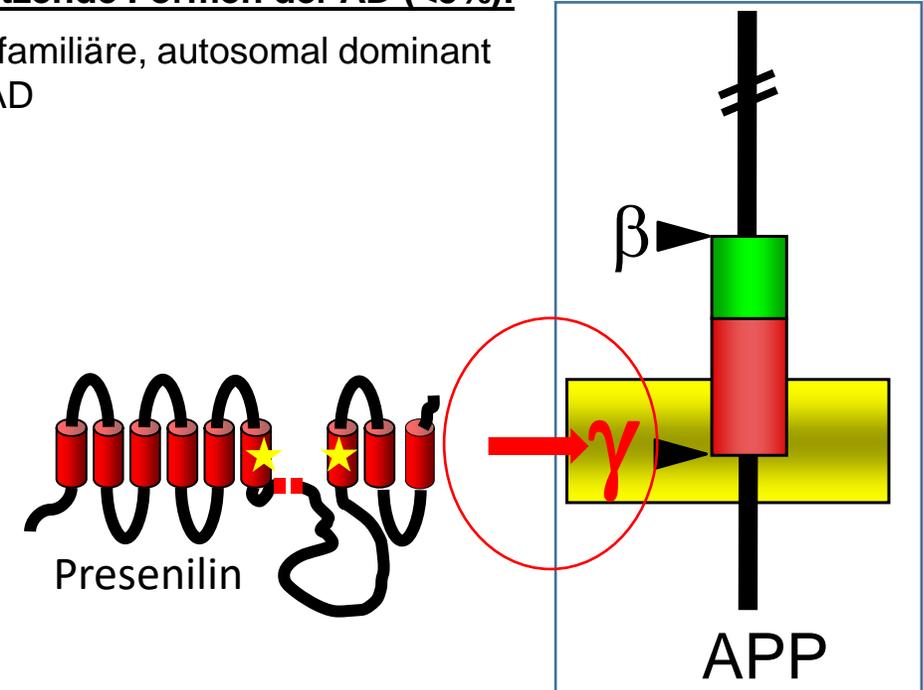
# Die Amyloid-Kaskaden Hypothese und die Genetik der familiären AD



## Familiäre, früh-einsetzende Formen der AD (<5%):

3 bekannte Gene für familiäre, autosomal dominant vererbte Formen der AD

- *APP*
- *PSEN1*
- *PSEN2*



Mutationen in PSEN1 sind die häufigste Ursache für eFAD (über 300 unterschiedliche Mutationen)  
→ Beeinflussen das Aβ<sub>42/40</sub> Verhältnis; fördern die Fibrillenbildung

- ! Mutationen in diesen 3 Genen wurden nur bei etwa der Hälfte aller FAD Fälle nachgewiesen  
→ Polygenetische Ursachen (Beteiligung mehrerer Genvarianten)

## Genvarianten bei „sporadischer“ AD

Genom-weite Assoziationsstudien (GWAS) zur Identifikation von Genvarianten mit relativ häufigem Vorkommen in der untersuchten Population (Allelfrequenz > 2%)

### AlzGene Top Results

#### Top Results Details

1. [APOE e2/3/4](#)
2. [BIN1](#)
3. [CLU](#)
4. [ABCA7](#)
5. [CR1](#)
6. [PICALM](#)
7. [MS4A6A](#)
8. [CD33](#)
9. [MS4A4E](#)
10. [CD2AP](#)

www.alzforum.org

Die identifizierten Gene sich funktionell überwiegend in **3 biologische Wege (Pathways)** einordnen:

#### **1. Lipidmetabolismus/Fettstoffwechsel**

(ApoE, CLU, ABCA7)

#### **2. Endocytose (Aufnahme und intrazellulärer Transport)**

(BIN1, PICALM, CD2AP, CD2AP)

#### **3. Immunsystem**

(CR1, CD33, MS4A6A/MS4A4E)

# Chromosomale Lokalisation und Funktion seltener mit AD assoziierter Genvarianten

## Autosomal chromosomes

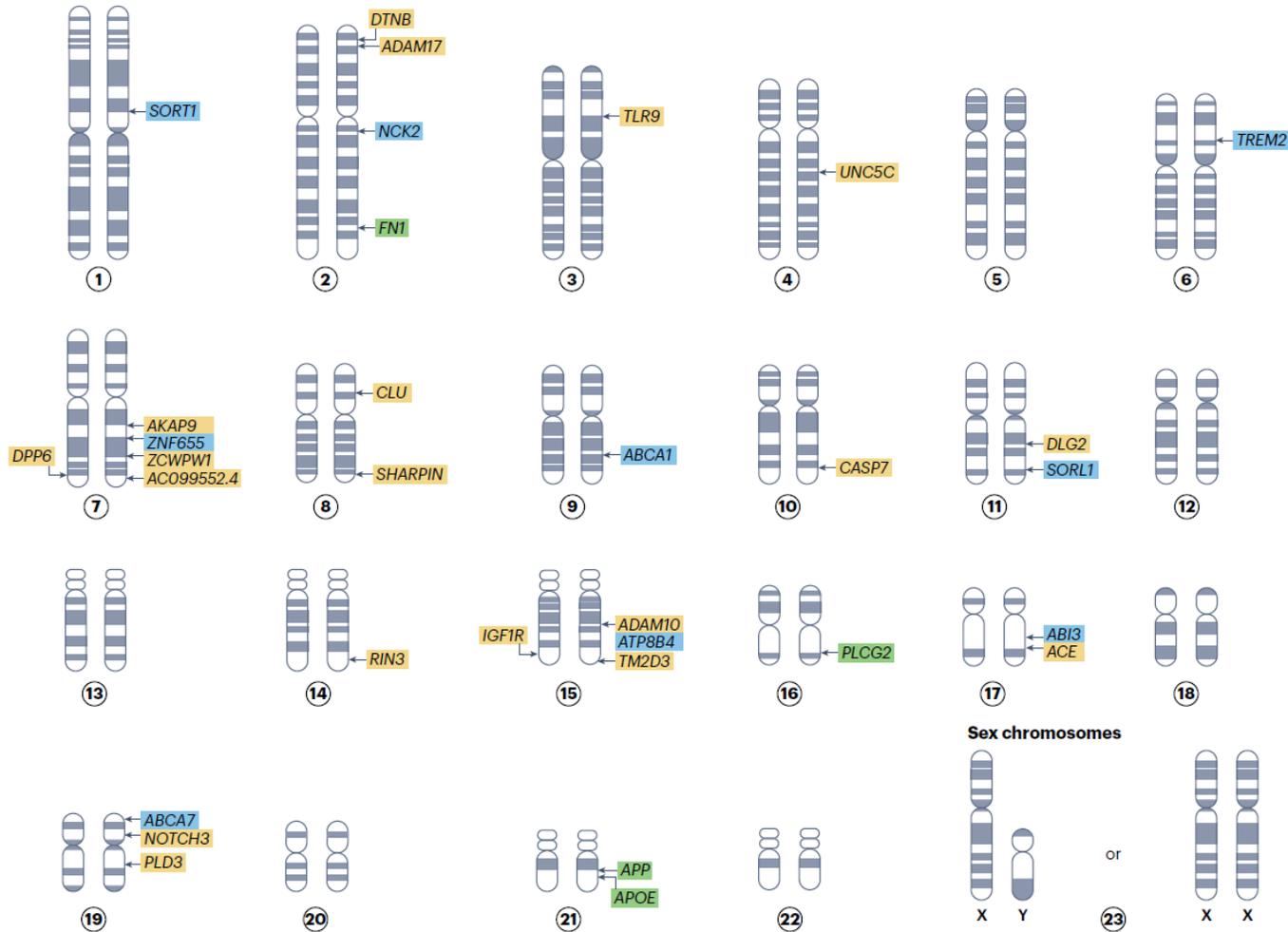


Fig. 1 | Chromosomal location of identified rare variant genes associated with Alzheimer disease. Rare risk genes that are observed in multiple studies or in multistage large-scale population-based studies are shown in blue.

Rare protective variants are shown in green. Rare risk genes with a suggestive association in Alzheimer disease risk are shown in yellow.

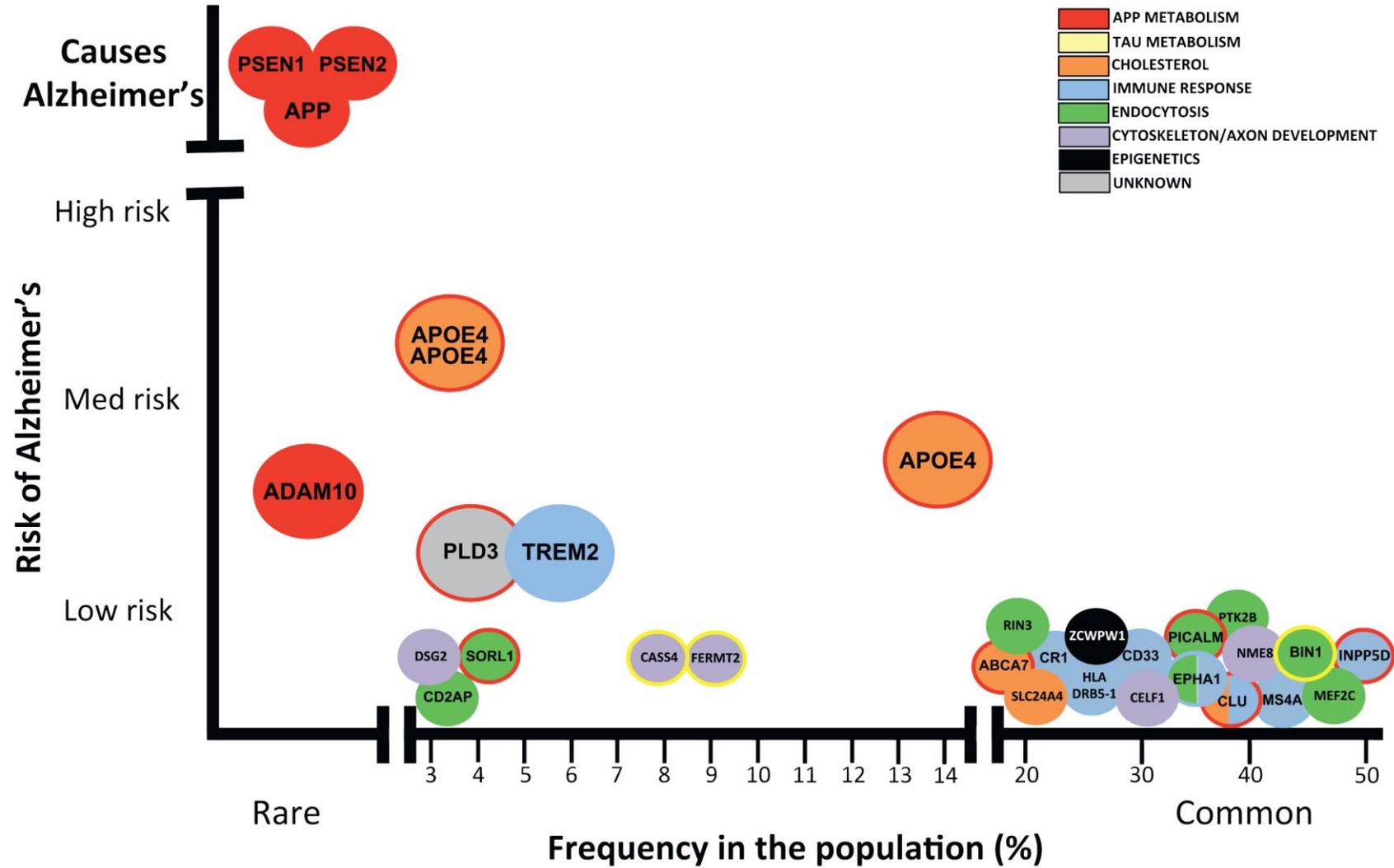
## Funktionelle Zuordnung

1. Lipidmetabolismus/Fettstoffwechsel
2. Endocytose (Aufnahme und intrazellulärer Transport)
3. Immunsystem
4. APP Prozessierung und A $\beta$  Metabolismus
5. Tau Aggregation
6. Synaptische Funktion

.....

→ Auch Identifikation seltener protektiver Genvarianten (ApoE, APP, PLC $\gamma$ )

# Genetische Risikofaktoren bei AD



# Das Apolipoprotein E (ApoE) – der wichtigste genetische Faktor bei (späteinsetzenden Formen von) AD

- Wichtige Funktion beim Transport von Lipiden im Blut und im Gehirn
- Vermittelt die Aufnahme von Lipiden und deren Stoffwechsel in Zellen
- 3 häufige Varianten in der Bevölkerung (ApoE2, ApoE3, ApoE4)
- ApoE2 (Allelfrequenz ca. 8%) scheint eine protektive Wirkung zu haben (aber erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen)
- ApoE3 (Allelfrequenz ca. 78 %) wird bezüglich des AD Risikos als neutral eingeschätzt
- ApoE4 (ca. 14%) erhöht deutlich das Risiko für AD (meist für spät einsetzende Formen; aber unterschiedliche Effekte in unterschiedlichen Populationen)
- Bei Genotyp  $\epsilon_4/\epsilon_4$  (2 Kopien des ApoE4) ca. 10-20x erhöhtes Risiko für AD ; bei  $\epsilon_3/\epsilon_4$  oder  $\epsilon_2/\epsilon_4$  ca. 3x erhöhtes Risiko
- Mögliche Mechanismen in der AD Pathogenese: A $\beta$  Aggregation, Zellreparatur, Lipidstoffwechsel, Durchblutung
- Auch (sehr seltene) protektiver Variante – ApoE Christchurch

# ApoE Christchurch (R136S) – eine Protektive Variante von ApoE

## Fallbeschreibung:

- Frau
- PSEN1 E280A Mutation (aus der kolumbianischen Kohorte, über 1200 Fälle mit der gleichen Mutation)
- Mit 72 J MCI (nur milde kognitive Beeinträchtigung)

Bei dieser PSEN1 Mutation wäre statistisch MCI mit ca. 44 J. und AD mit ca. 49 J. zu erwarten

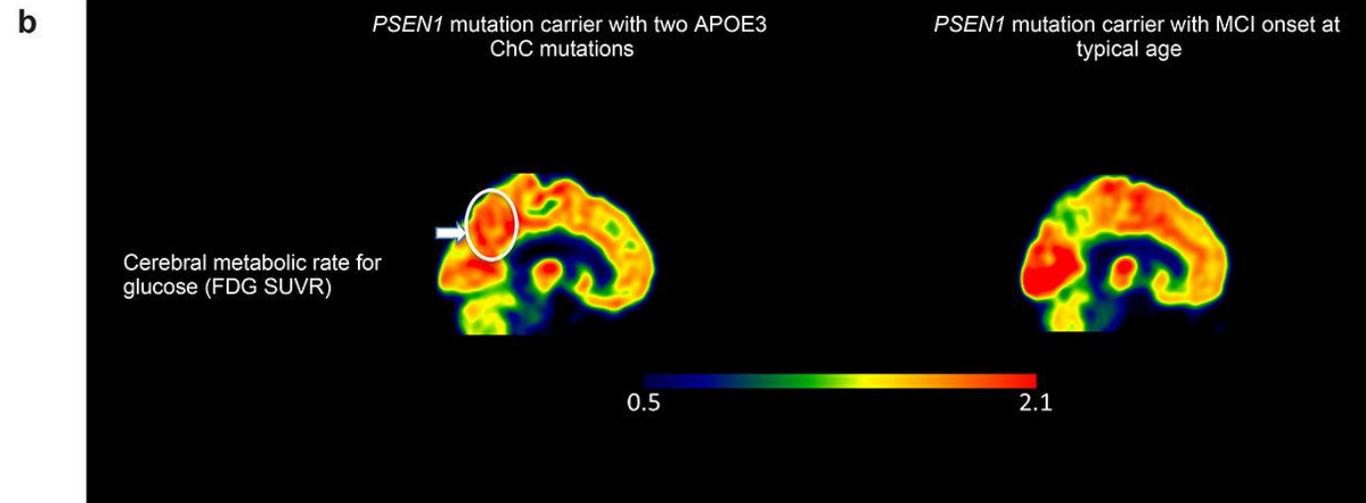
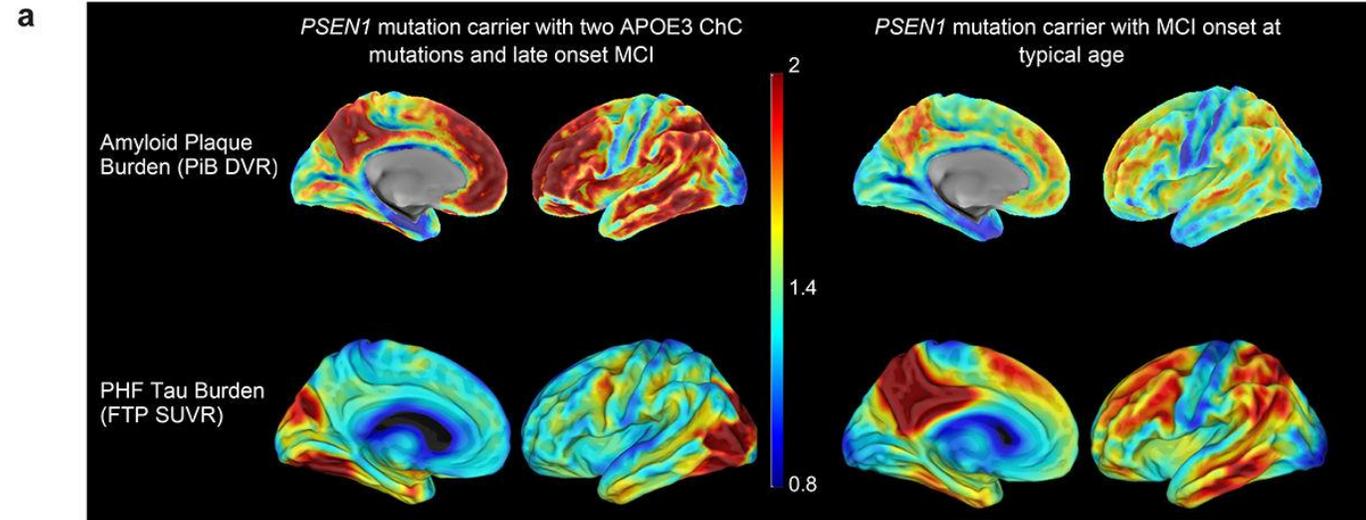
## Befunde:

**Sehr viele Amyloid-Plaques, aber wenig Tau-Pathologie**

Normaler Glucose Metabolismus in AD kritischen Hirnregionen

**Kaum entzündliche Reaktionen** in AD kritischen Hirnregionen

Genomsequenzierung ergab homozygote ApoE3ch Variante



Arboleda-Velasquez et al., 2019; Nat Med. 2019 November ; 25(11): 1680–1683.  
doi:10.1038/s41591-019-0611-3

## Lecanemab (Leqembi®)

15. April 2025 - Zulassung in EU  
(seit 2023 Zulassung in USA und einigen anderen Ländern)

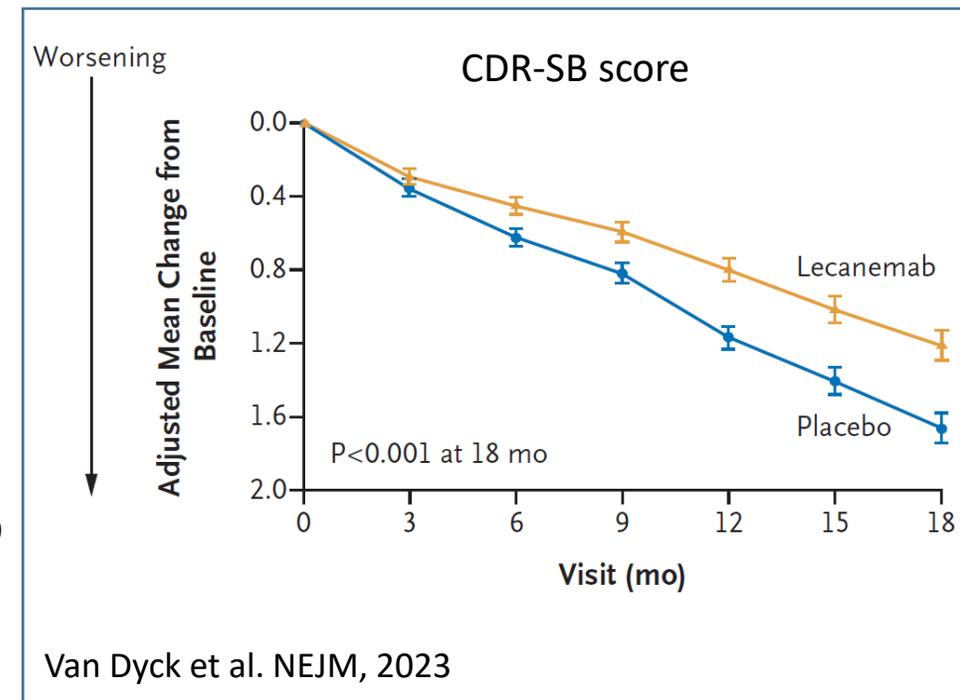
**Antikörper-basiertes Medikament** zur Behandlung bei frühen Stadien der AD  
→ **richtet sich gegen A $\beta$ -Plaques** und führt zu deren Abbau

**Kann den Verlauf der Krankheit verlangsamen (nicht stoppen oder heilen)**  
(→ in klinischer Studie nach 18 Monaten ca. 25-30% verlangsamte Verschlechterung der kognitiven Leistungen)

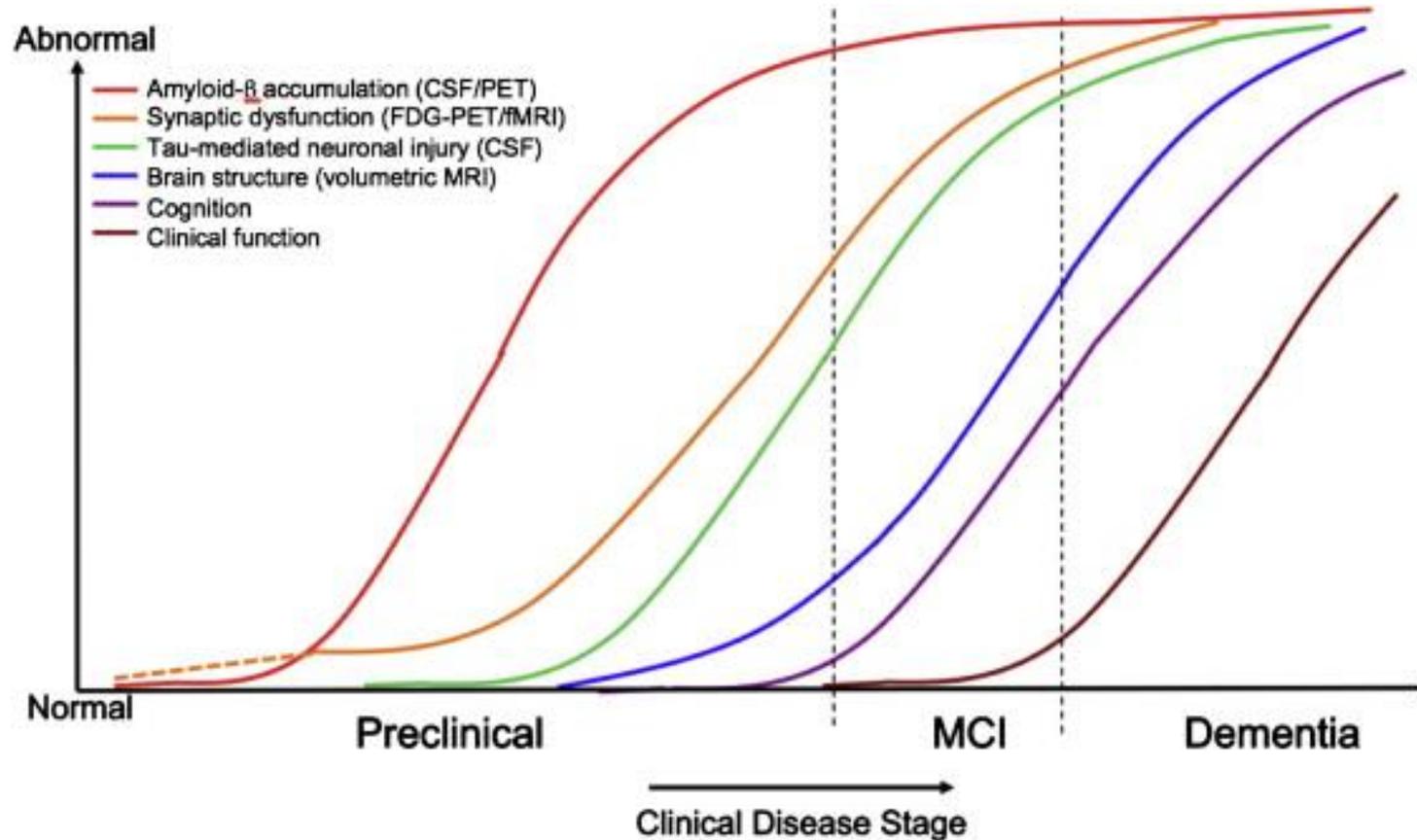
Anwendung nur bei frühen Stadien der AD (MCI, milde AD)

### Voraussetzungen zur Behandlung - Einzelfallentscheidung

- Hirnuntersuchung (MRT)
- Gentest (max. nur 1 Kopie des ApoE4 Genvariante)
- Kontrolle der Nebenwirkungen (z.B. Gefäßveränderungen (ARIA)), weitere MRT Untersuchungen während der Behandlung)



# Hypothetisches Modell zu dynamischen Biomarkern im zeitlichen Verlauf der AD Pathogenese



Reisa A. Sperling et al., *Alzheimer's & Dementia*, Volume 7, Issue 3, 2011, 280–292

Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

→ Sehr lange präklinische Phase vor dem Auftreten klinischer Symptome (~ 5-15 Jahre!)

## Was kann man präventiv tun ? → **modifizierbare** Risikofaktoren

- Kontrolle/Behandlung des (hohen) Blutdruckes
- Kontrolle/Behandlung des Blutglukosespiegels (Diabetes mellitus)
- Ausgewogene Ernährung und möglichst wenig Alkoholkonsum
- Körperliche Aktivität/Sport: 150-300 min. pro Woche moderate Aktivität + 2 x Muskelaufbau
- Geistige Aktivität: Brettspiele, neue Hobbies (Musik), Diskussionen, soziale Kontakte
- Auf Gesundheit achten: regelmäßige ärztl. Check-Ups, entsprechende Behandlung (Hörschwäche, Cholesterin, Depression),
- nicht rauchen, etc.
- Auf ausreichend Schlaf achten (7-9h) (Abbau von A $\beta$ )



Original Investigation | Nutrition, Obesity, and Exercise

## Association of Diet and Waist-to-Hip Ratio With Brain Connectivity and Memory in Aging

Daria E. A. Jensen, DPhil; Klaus P. Ebmeier, MD; Tasnime Akbaraly, PhD; Michelle G. Jansen, MSc; Archana Singh-Manoux, PhD; Mika Kivimäki, PhD; Enikő Zsoldos, DPhil; Miriam C. Klein-Flügge, PhD; Sana Suri, DPhil

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** This cohort study found that healthier diets and lower WHR throughout midlife were associated with better brain and cognitive health in older age. The findings suggest that interventions to improve diet and manage central obesity might be most effective between ages 48 and 70 years.

### Schlussfolgerungen:

- **Gesunde Ernährung und geringer ‚Tailen-Hüft-Quotient‘ während des mittleren Alters (48-70 J.) sind assoziiert mit besser Hirnleistung im Alter.**
- **Maßnahmen zur Verbesserung der Ernährung und Verhinderung von Fettleibigkeit im mittleren Alter könnten sehr effektiv sein**



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Prof. Dr. Jochen Walter  
Molekulare Zellbiologie  
Universitätsklinikum Bonn  
Rheinische-Friedrichs-Wilhelms Universität Bonn  
[jochen.walter@ukbonn.de](mailto:jochen.walter@ukbonn.de)

# Genetische Aspekte der Alzheimer-Erkrankung



Ihre Fragen an Prof. Dr. rer. nat. Jochen Walter

## Schwerpunkt des Monats: Genetik und Demenz

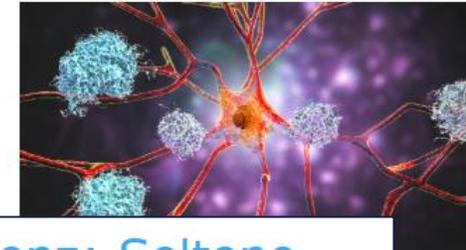
### Sind Demenzerkrankungen erblich?

Wenn in der Familie bereits eine Demenzerkrankung aufgetreten ist, sind viele Menschen unsicher: Besteht bei mir jetzt ebenfalls ein hohes Risiko, eine Demenz zu bekommen? Aber sind Demenzerkrankungen tatsächlich erblich? Und welches Risiko besteht für



### Das ApoE-Gen – ein genetischer Risikofaktor für Alzheimer

Bei der Entstehung von Alzheimer können unsere Gene eine wesentliche Rolle spielen. Während bestimmte Genmutationen in seltenen Fällen die Erkrankung direkt verursachen (lesen Sie dazu unseren Beitrag Familiäre



### Demenz: Was kann ein Gentest leisten – und was nicht?

Das Thema Gendiagnostik rückt immer stärker in den Fokus – besonders, wenn es um Erkrankungen wie Demenz geht, bei denen auch die genetische Veranlagung eine Rolle spielen kann. Doch was genau steckt hinter einem Gentest? Wann ist er bei einer Demenz sinnvoll? Und wie geht man mit den Ergebnissen um? Unter Gendiagnostik



### Familiäre Alzheimer-Demenz: Seltene Genmutationen als Ursache

„Risiko-Gene“ wie zum Beispiel das ApoE-Gen – (lesen Sie hierzu unseren Beitrag Das ApoE-Gen – ein genetischer Risikofaktor für Alzheimer) können das Risiko, an Alzheimer zu erkranken, generell erhöhen. Doch bestimmte Genmutationen, die sogenannten Ursachen-Gene, können – in seltenen





# „Luftverschmutzung als Risikofaktor für Demenz“

**Termin:** 27.05.2025, 11:00 - 11:45 Uhr

**Referent:** Prof. Dr. Tamara Schikowski

- Professorin für Umwelt und Gesundheit an der Universität Bielefeld
- Ehemals Arbeitsgruppenleiterin am IUF-Leibnitz-Institut für umweltmedizinische Forschung
- Vorstandsmitglied der NAKO Gesundheitsstudie

**Anmeldung:**





# Sie haben noch nicht genug?

- Alle Webinare online abrufbar: <https://digidem-bayern.de/science-watch-live/>

- Heute zum ersten Mal dabei?

**Melden Sie sich für unseren Newsletter an:** <https://digidem-bayern.de/newsletter/>

- digiDEM Bayern auf Social Media   