

6 Zusammenfassung

Die Ursache der Alzheimer-Krankheit ist immer noch unbekannt, jedoch ist sie nach dem derzeitigen Kenntnisstand eng verknüpft mit der Ablagerung des Amyloid-Peptids im Gehirn der Patienten. Daher spielt das Amyloid bei der Suche nach Medikamenten und Diagnostika eine entscheidende Rolle. Durch Einsatz der RNA-Technologien sollte mit dieser Arbeit ein Hilfsmittel für die weitere Untersuchung der Alzheimer-Krankheit zur Verfügung gestellt werden. Die *in vitro*-Selektion erlaubt das Design von spezifischen Nukleinsäuren gegen fast jedes Zielmolekül. Damit ist zu den Antikörpern eine neue Stoffklasse getreten, mit der man einige Probleme der Antikörper umgehen kann. Vor allem die chemische Synthese der Nukleinsäuren erlaubt eine maßgeschneiderte Modifizierung wie z. B. den Einbau von Reportermolekülen, wodurch sie sich hervorragend eignen für analytische und diagnostische Aufgaben. Da eine Veränderung des Amyloid-Gehalts im Blut von Alzheimer-Patienten beschrieben wurde, wäre ein Einsatz von Aptameren für eine Diagnose denkbar. Weiterhin wurden bereits Antikörper vorgestellt, die eine Aggregation des Amyloids zu den senilen Plaques verhindern kann. Auch hier wäre ein Einsatz von Aptameren vorstellbar.

Mit Hilfe der Methode der *in vitro*-Selektion wurde aus einer kombinatorischen RNA-Bibliothek mit ca. 10^{15} unterschiedlichen Molekülen hochaffine RNA-Aptamere gegen das Amyloid β A4(1-40) und ein Fragment β A4(1-16) isoliert. Dazu wurde eine DNA-Bibliothek mit 70 randomisierten Nukleotiden chemisch synthetisiert und für die Selektion in RNA transkribiert. Nach 8 Selektionszyklen, bestehend aus Selektion und Amplifikation, konnten affine Moleküle isoliert werden. Die apparenten Dissoziationskonstanten dieser Aptamere liegen bei 29-48 nM für das lange Peptid bzw. 758 nM für das kurze β A4(1-16) Fragment. Die für das Amyloid erhaltenen Aptamere liegen in dem Bereich der besten für Peptide bisher isolierten Aptamere, während für kleinere, flexiblere Peptide häufig Aptamere im mikromolaren Bereich beschrieben wurden.

In dieser Arbeit wurden Wege zu neuen Hilfsmitteln für die Untersuchung und Diagnose der Alzheimer-Krankheit vorgestellt. Nun sollten diese Aptamere auf ihre Wirksamkeit überprüft werden, um dann eine Verkürzung der Sequenzen und eine Modifizierung der RNA zur Stabilisierung gegenüber RNasen anzuschließen.