

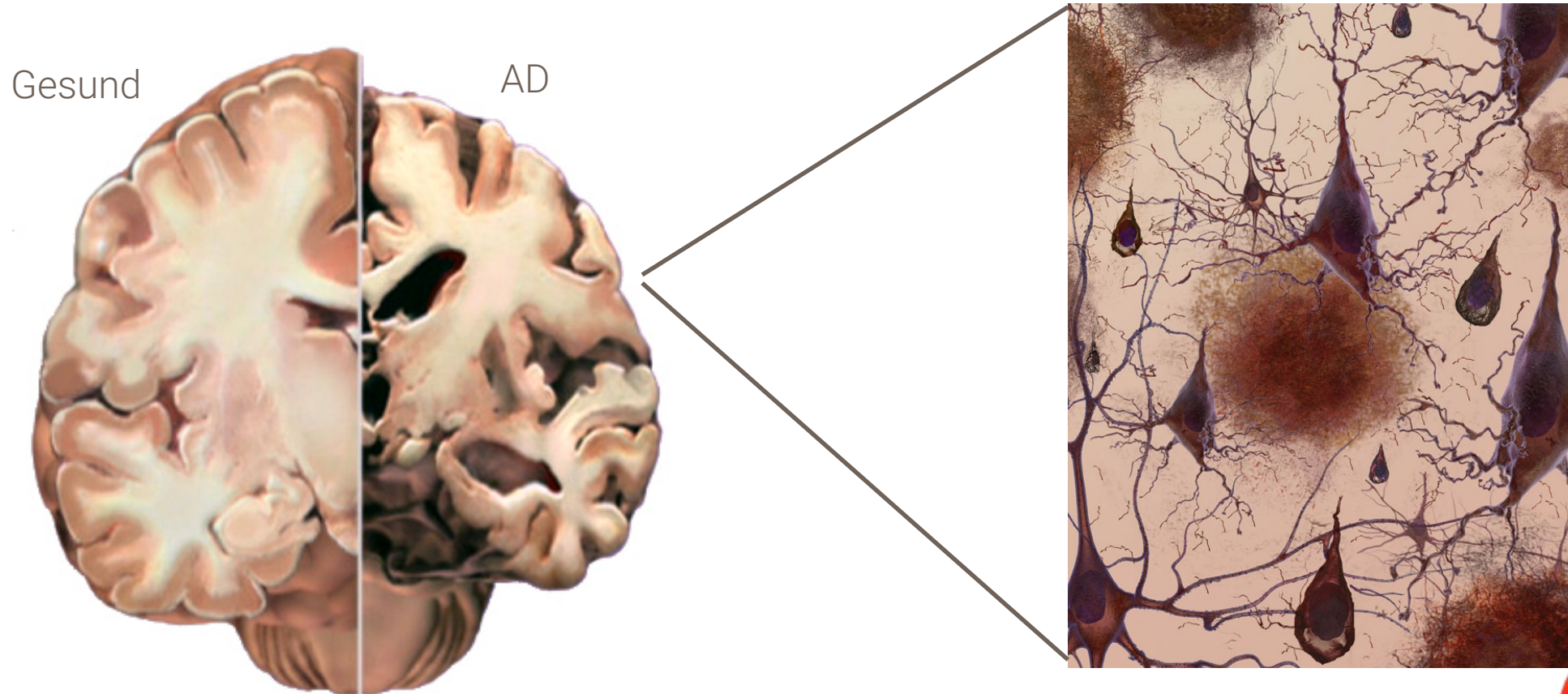


Neue Therapieoptionen für Alzheimer

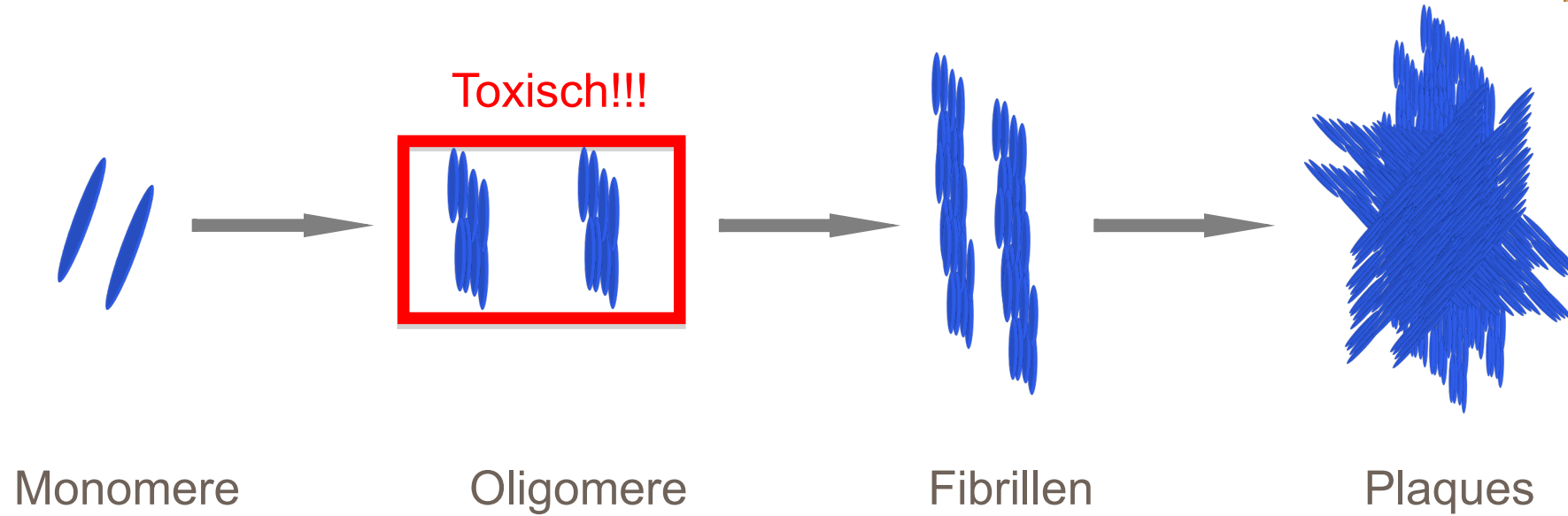
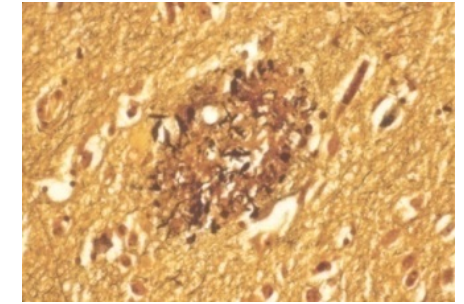
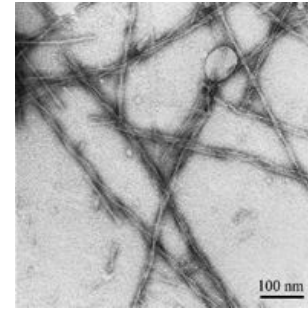
Prof. Dr. Susanne Aileen Funke

Fundamentale Merkmale der AD

A β -Plaques (aus A β -Peptid) und Tau-Fibrillen (*Tangles*, aus Tau-Protein)



Das A β -Peptid

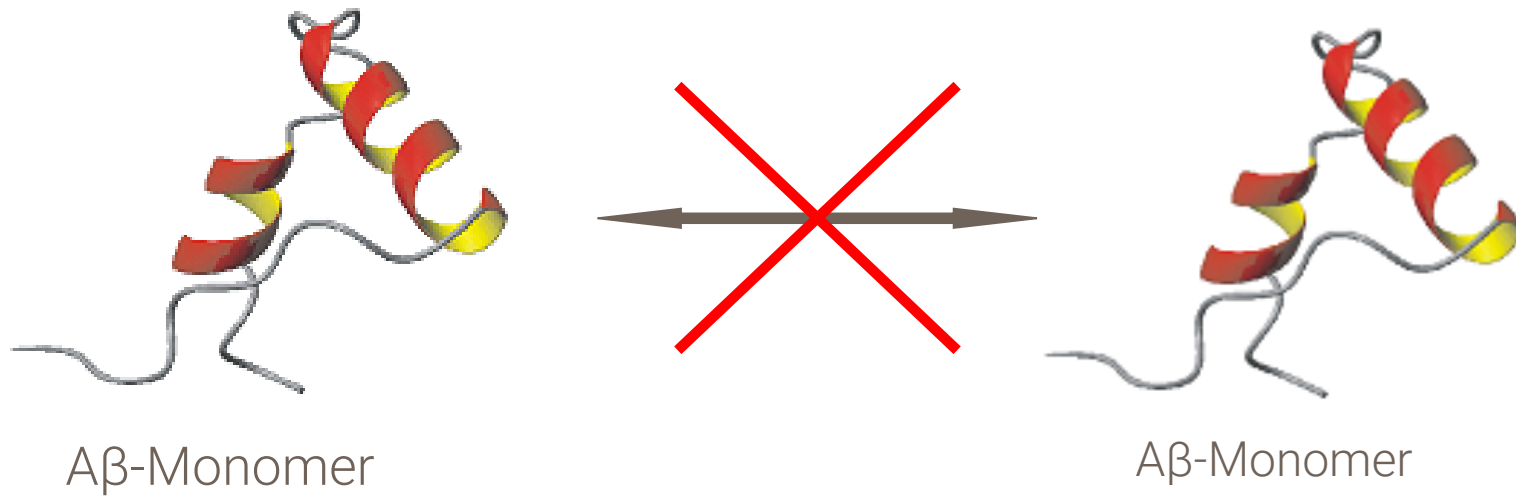


A β -Monomere: auch in Gesunden, unter Umständen neuroprotektive Funktion
 AD: Disbalance zwischen Produktion und Abbau von A β



Forschungsansatz – Projekt als Gruppenleitung im Forschungszentrum Jülich

Idee : Die Aggregation von A β unterbinden!



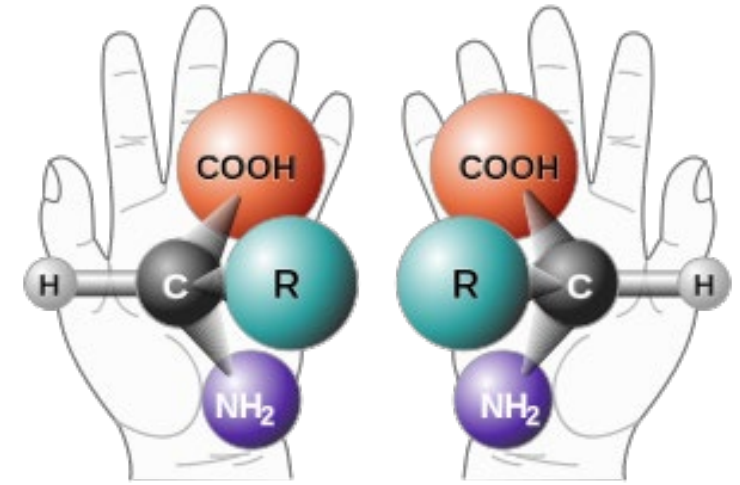
Neue A β -spezifische Peptide für Diagnose und Therapie der AD

- A β -bindende D-enantiomere Peptide
- Vorteile

- Klein
- Hochspezifisch für A β
- Pharmakologisch stabil
- Weniger immunogen
- Synthetisch
- Modifizierbar
- Markierbar
- Überschreiten Bluthirnschranke

- Kandidat:

- D3: RPRTRLHTHRNR als therapeutischer Ansatz (bindet toxische Oligomere)
- Wurde “Alzheimer-Mäusen” über das Trinkwasser verabreicht

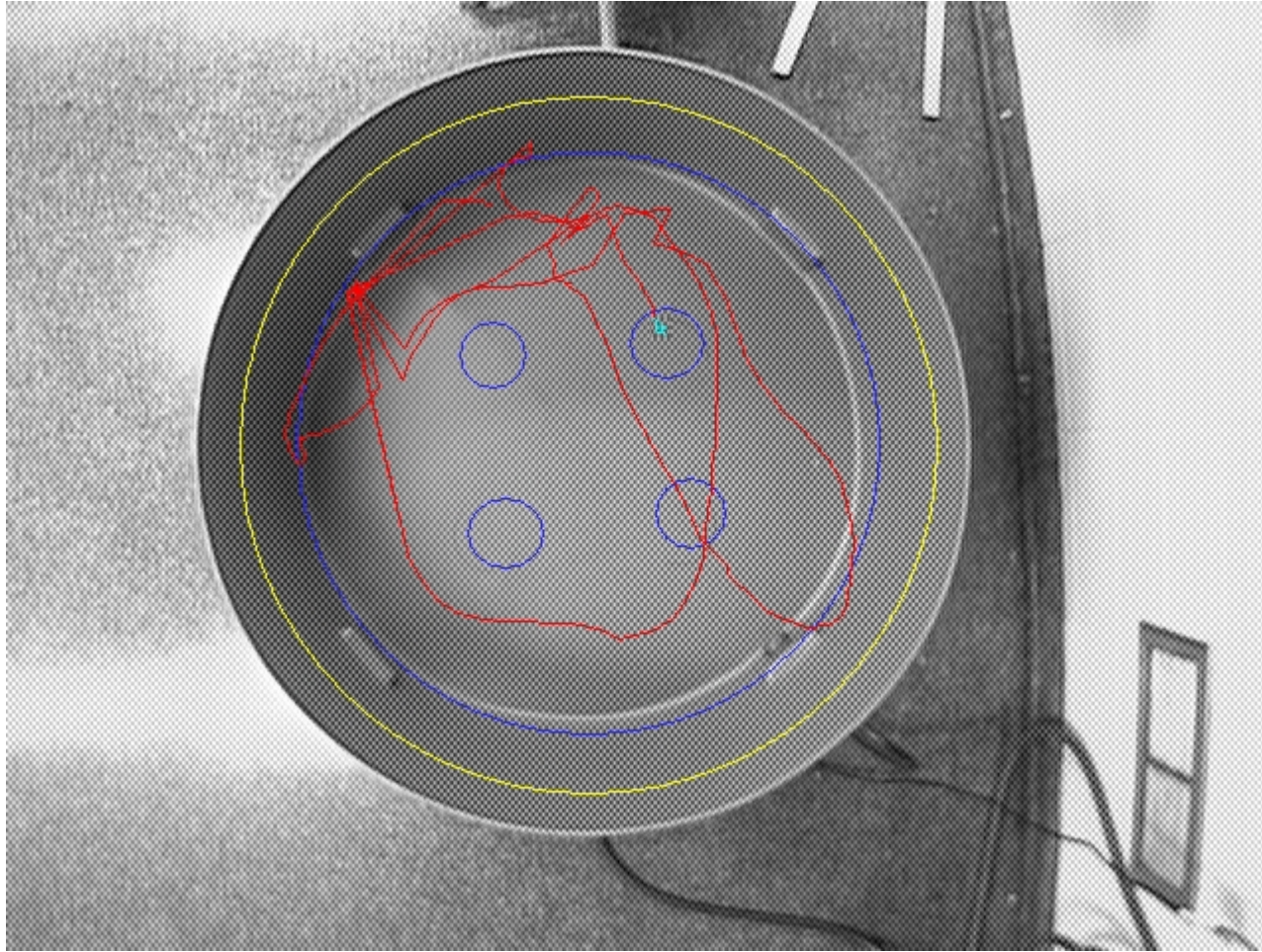


L-Enantiomer

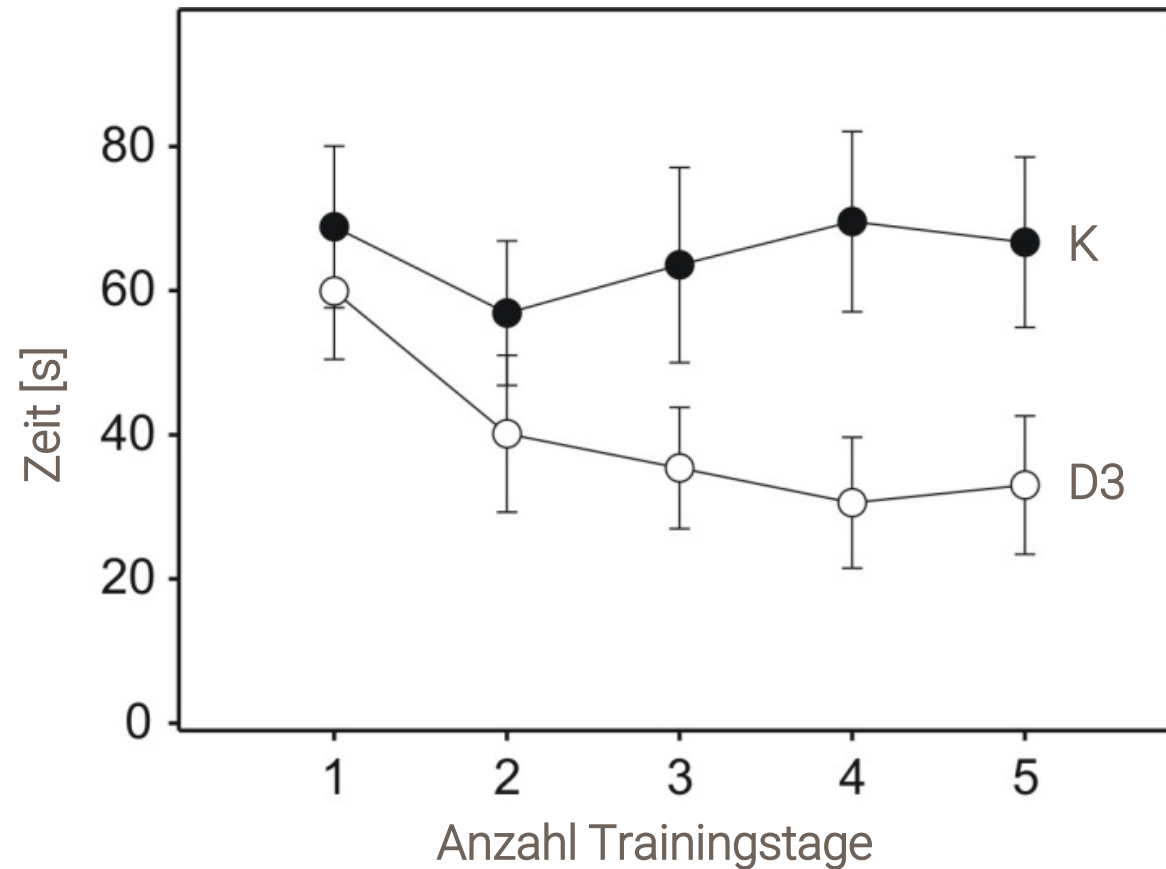
D-Enantiomer



Water Morris Maze-Test



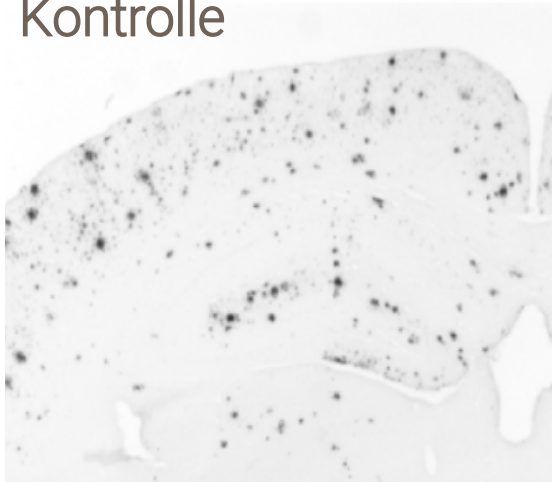
Ergebnisse der Verhaltensstudien



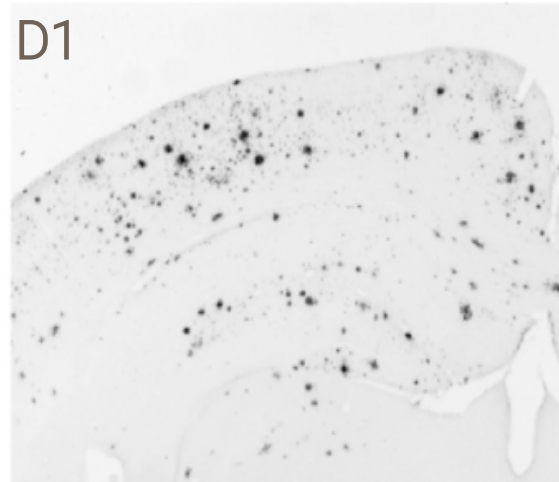
D3 für die AD-Therapie

- Reduktion der A β -Ablagerungen und entzündlichen Prozesse

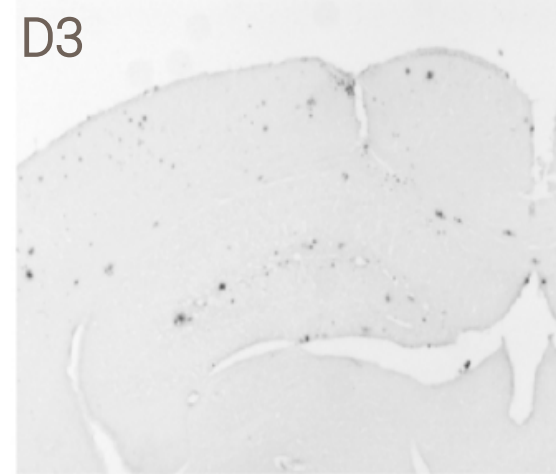
Kontrolle



D1



D3



Transgenes Alzheimer-Mausmodell

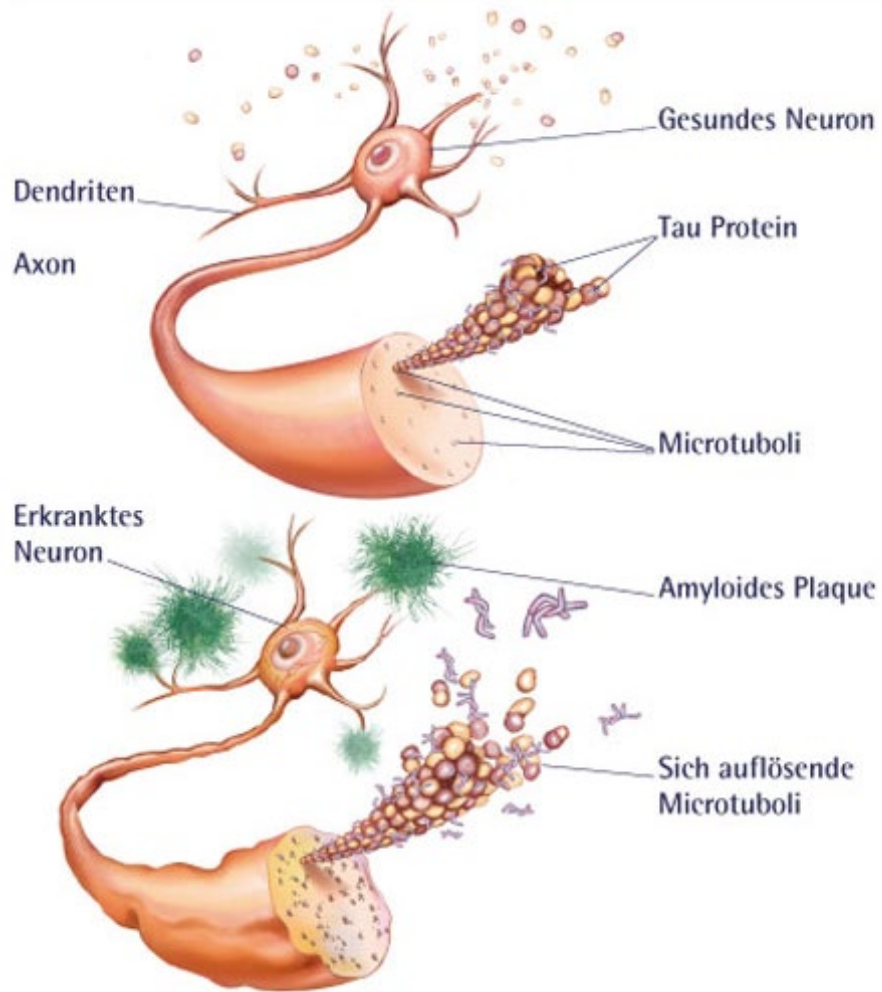


Zusammenfassung und Blick auf die Forschung in Coburg...

- Die fundamentalen Merkmale der AD sind amyloide Plaques und Fibrillen
- Es konnten A β -bindende D-Peptide entwickelt werden, die möglicherweise für Therapie der AD geeignet sind
- Ein D3-Abkömmling wurde erfolgreich am Forschungszentrum Jülich in einer ersten klinischen Studie am Menschen getestet, Studie der Phase 2 startet bald
- In Coburg werden neue D-Peptide entwickelt, die die Aggregation des Tau-Proteins verhindern



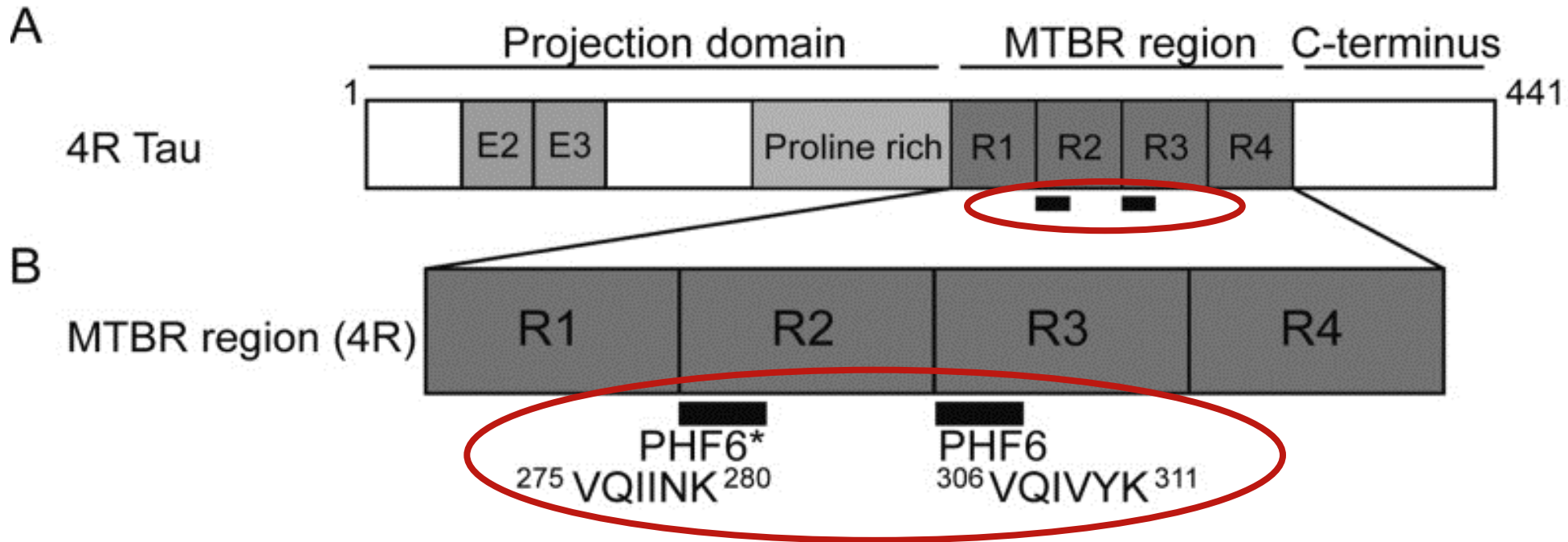
Das Mikrotubuli-assoziierte Protein Tau



- 352 - 441 Aminosäuren
- Hauptkomponente der *Tangles*
- Zahl der *Tangles* korreliert mit dem Krankheitsfortschritt



PHF6*- und PHF6-Hexapeptid-Motive in Tau



- Tau-Aggregation wird durch diese beiden Sequenzen angetrieben
- Beide Hexapeptide bilden Tau-ähnliche Fibrillen
- Punktmutationen in den Hexapeptide-Regionen verhindern Tau-Fibrillenbildung



Inhibitorische Effekte verschiedener D-Peptide auf die Tau-Fibrillisation im Reagenzglas (Thioflavin S-Test)

Name	Sequenz	Ziel	Publikation	IC50 (μM)
APT	D-aptlrlhslga	PHF6	Dammers et al., 2016	5.95
ISAD1	D-svfklsltdaas	PHF6	Aillaud et al. 2022	2.9
MMD3	D-dplkarhtsvy	PHF6*	Malhis et al., 2021	4.65
MMD3rev	D-ywvsthaklpd	PHF6*	Malhis et al., 2021	5.23



Entwicklung von Tau-Aggregationsinhibitoren in Coburg

- ✓ Neue Tau-bindende D-Peptide konnten selektioniert werden
 - ✓ Es wurden D-Peptide jeweils gegen PHF6* und PHF6 entwickelt, die vielleicht auch kombiniert doppelt effektiv sein könnten
 - ✓ Die D-Peptide penetrieren Zellmembranen von Neuronen und wirken nicht toxisch auf Zellen
 - ✓ Sie zeigten in Zellkultur therapeutische Effekte
- D-Peptide sollen in Tauopathie-Mausmodellen getestet werden



Danksagung



Hochschule Coburg

- Marwa Malhis and Isabelle Aillaud

Deutsches Zentrum Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn

- Eckhard Mandelkow, Senthilvelrajan Kaniyappan, Ram Reddy Chandupatla

Deutsches Zentrum Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Göttingen

- Markus Zweckstetter, Lisa-Marie Ramirez

Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

- Heinrich Sticht, Anselm H.C. Horn



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit
und ich freue mich auf Ihre Fragen!!!**



Danksagung für Arbeiten in Jülich



- D. Willbold
- Ehemalige und aktuelle Mitglieder der AD-Arbeitsgruppe am ICS-6, Forschungszentrum Jülich
- T. van Groen, I. Kadish, University of Birmingham, Alabama, USA

