

Forschungsförderung 2010

Susanne Aileen Funke,
Forschungszentrum Jülich

Kurzbeschreibung

Selektion Tau-Protein bindender D-Peptide für Diagnose und Therapie der Alzheimer-schen Demenz

Die Alzheimersche Demenz (AD) ist eine progressive, neurodegenerative Erkrankung, deren Hauptrisikofaktor das Alter ist. Die zugrundeliegenden, krankheitsauslösenden Prozesse der Erkrankung sind wenig erforscht. Es wurden jedoch abnormale Proteinaggregate als Hauptelemente der Pathogenese beschrieben. Bereits viele Jahre, bevor erste klinische Symptome sichtbar werden, bilden sich im Gehirn des Betroffenen sogenannte Plaques, die aus fehlerhaft gefalteten β -Amyloid-(A β -)Peptiden bestehen. Zusammen mit den Plaques sind Neurofibrillen, die sich in den Nervenzellen anlagern, kennzeichnend für die Erkrankung. Diese bestehen aus dem Tau-Protein, das sich in abnormalen Fibrillen und größeren Aggregaten (neurofibrillären Bündeln) ablagert. Nicht-aggregiertes Tau hat eine wichtige Funktion im Körper: Es stützt das Zytoskelett und reguliert dessen Aufbau.

Substanzen, die die abnormale Aggregation von A β und Tau verhindern oder rückgängig machen können, sind von großem therapeutischem Interesse. In unserer Arbeitsgruppe wurden durch Spiegelbild-Phagendisplay D-enantiomere Peptide selektioniert, die an das A β -Peptid binden und deren Aggregation beeinflussen. Peptide aus D-enantiomeren Aminosäuren, also Spiegelbildern der natürlich in Eiweißen vorkommenden Aminosäuren, gelten als besonders stabil im Körper und rufen in der Regel keine schädliche Immunantwort hervor. Das „D3“-Peptid dezimiert besonders die kleinen, löslichen A β -Oligomere in vitro. Diese gelten primär also krankheitsauslösend. Im Mausmodell ist D3 oral über das Trinkwasser anwendbar, reduziert die Anzahl der Plaques im Gehirn und verbessert die kognitiven Fähigkeiten der behandelten Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In diesem Projekt sollen in einer Spiegelbild-Phagenselektion D-enantiomere Peptide selektioniert werden, die an das aggregierte Tau-Protein binden. Die Peptide werden anschließend mit verschiedenen biochemischen und biophysikalischen Methoden auf ihre Eignung für therapeutische und diagnostische Zwecke (Einsatz in bildgebenden Verfahren) untersucht. Dabei soll vor allem untersucht werden, ob die Peptide die Tau-Aggregation modulieren können und die Tau-Zytotoxizität beeinflussen. Therapeutika, die auf die Aggregation des Tau-Proteins wirken, können Therapeutika, die die A β -Aggregation zum Ziel haben, möglicherweise sinnvoll unterstützen. Bildgebende Verfahren mit Tau-spezifischen Sonden könnten eine Frühdiagnose der AD ermöglichen.