

Experimenteller Wirkstoff beeinflusst diverse Mechanismen, die mit Alzheimer in Verbindung stehen

Göttingen, 19. Dezember 2017. **Der chemische Wirkstoff „anle138b“ mäßigt kognitive Ausfallerscheinungen und normalisiert die Genexpression in einem Mausmodell der Alzheimer-Erkrankung. Überdies scheint er schädliche Löcher in der Hülle von Nervenzellen zu verschließen. Ein internationales Forscherteam berichtet darüber im Fachjournal „EMBO Molecular Medicine“. Die Wissenschaftler schlagen vor, in klinischen Studien zu untersuchen, ob sich anle138b zur Behandlung von Alzheimer und möglicherweise anderen neurodegenerativen Erkrankungen eignet. An der Studie waren Forschungseinrichtungen aus Europa und den USA beteiligt: darunter das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), [die Universitätsmedizin Göttingen \(UMG\)](#), das [Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie \(MPI-BPC\)](#), [der Göttinger Exzellenzcluster „Mikroskopie im Nanometerbereich und Molekularphysiologie des Gehirns“](#), die [Technische Universität Braunschweig](#) sowie die [University of California San Diego \(UC San Diego\)](#).**

Alzheimer ist eine verheerende neurodegenerative Erkrankung, die letztlich zur Demenz führt. Eine wirksame Behandlung gibt es bislang nicht. Im Zuge des Krankheitsprozesses verkleben bestimmte Eiweißstoffe – sogenannte Amyloid-Beta-Peptide, kurz „Aβ-Peptide“ genannt – und lagern sich im Gehirn an. Diese Aggregate stehen im Verdacht, die Nervenzellen zu schädigen. Doch wie dies geschieht, ist unklar.

„Einer Hypothese zufolge könnten Aggregate aus Aβ-Peptiden an der Bildung von Poren in der Zellmembran beteiligt sein. Strömen Ionen unkontrolliert durch diese Kanäle, kann das empfindliche Milieu im Inneren einer Nervenzelle aus dem Gleichgewicht geraten. Dies kann zu Funktionsstörungen und möglicherweise zum Zelltod führen“, sagt [Prof. André Fischer](#), leitender Wissenschaftler am DZNE und an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der UMG.

Porenbildung im Fokus

Im Rahmen der aktuellen Studie wurden sowohl künstliche Membranen als auch Membranen von Nervenzellen untersucht. „Zwar fehlt noch der endgültige Beweis, aber unsere Ergebnisse stützen die Vermutung, dass die Porenbildung durch Aβ-Peptide an der Alzheimer-Erkrankung beteiligt sein könnte“, so Ratnesh Lal, Professor für Bioengineering an der UC San Diego.

Zudem deuten die aktuellen Daten darauf hin, dass anle138b die Porenbildung zwar nicht verhindert, aber deren Struktur ändert und darüber die Leitfähigkeit der Membrankanäle beeinflusst. Das verringert den Ionenfluss, meist wird er sogar gänzlich gestoppt.

Untersuchungen an Mäusen

Anle138b wurde bereits in anderen Studien untersucht und konnte dort die Fehlfaltung bestimmter Proteine verhindern, die eine Rolle bei neurodegenerativen Krankheiten spielen. Synthetisiert wurde die Substanz am MPI-BPC in der Abteilung von Prof. Christian Griesinger in Zusammenarbeit mit Armin Giese von der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU). „Der Wirkstoff kann ins

Gehirn gelangen, wenn er oral eingenommen wird. Daher ist er einfach zu verabreichen“, erklärt Griesinger.

In der aktuellen Studie wurden Mäuse mit anle138b behandelt, deren Hirnfunktion und Gedächtnis beeinträchtigt war und in deren Gehirnen sich allmählich Aβ-Peptide ansammelten. Ähnliche Symptome treten bei Alzheimer-Patienten auf. Wurde diesen Nagern anle138b verabreicht, normalisierte dies ihre Hirnaktivität und verbesserte die Lern- und Merkfähigkeit. Die Wirkung trat auch dann ein, wenn die Therapie erst nach der Ablagerung von Aβ-Peptiden einsetzte. „Es war eine große Überraschung, dass der positive Effekt ebenso bei fortgeschrittener Erkrankung auftrat“, sagt Prof. Martin Korte von der Technischen Universität Braunschweig.

Krankheitsmodifizierende Eigenschaften

Darüber hinaus untersuchten die Forscher, wie sich die Substanz auf die Genaktivität auswirkt. Sie analysierten dazu die Genexpression von Neuronen des Hippocampus – ein für das Gedächtnis wichtiges Hirnareal. In den erkrankten Mäusen war die Aktivität zahlreicher Gene gestört. Die Behandlung mit anle138b normalisierte jedoch weitgehend die Genexpression und somit das Spektrum der in den Nervenzellen vorkommenden Proteine. Das deutet darauf hin, dass die Substanz nicht nur Symptome abschwächt, sondern auch krankheitsmodifizierend ist – also den Krankheitsprozess beeinflusst.

Wirkung auf Tau-Proteine

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit bisherigen Studien. Demnach wirkt anle138b ebenfalls auf sogenannte Tau-Proteine – sie sind ebenfalls an der Alzheimer-Erkrankung beteiligt. Bei Mäusen, die von einer krankhaften Verklumpung dieser Proteine betroffen waren, linderte anle138b neurologische Beschwerden. Auf molekularer Ebene zeigte sich, dass der Wirkstoff das Zusammenlagern der Tau-Proteine verhinderte.

„Bei der Interpretation solcher Daten muss man vorsichtig sein. Denn keines der aktuellen Tiermodelle bildet die Symptome, die man bei Alzheimer-Patienten beobachtet, vollständig nach“, betont Prof. Gregor Eichele, Abteilungsleiter am MPI-BPC.

„Dennoch ist anle138b sicherlich recht einzigartig, da es auf die beiden Hauptmerkmale der Alzheimer-Erkrankung einwirkt. Nämlich auf Aβ-Peptide und Tau-Proteine. Insofern sehe ich anle138b als möglichen Kandidaten für klinische Studien zu Alzheimer und eventuell andere neurodegenerative Erkrankungen“, ergänzt DZNE-Wissenschaftler Fischer.

Die Vorarbeiten dafür sind bereits im Gange: Der Wirkstoff anle138b soll in der MODAG GmbH, einer gemeinsamen Ausgründung der LMU und des MPI-BPC, zur Marktreife weiterentwickelt werden in der Hoffnung, eines Tages Krankheiten wie Parkinson, Alzheimer und Creutzfeldt-Jakob aufhalten zu können.

Originalveröffentlichung

„The diphenylpyrazol compound anle138b blocks Ab channels and rescues disease phenotypes in a mouse model for amyloid pathology“, Ana Martinez Hernandez et al., *EMBO Molecular Medicine* (2017), DOI: [10.15252/emmm.201707825](https://doi.org/10.15252/emmm.201707825)

Kontakt

Dr. Marcus Neitzert

DZNE, Wissenschaftsredakteur
+49 (0) 228 / 43302-267
[marcus.neitzert\(at\)dzne.de](mailto:marcus.neitzert@dzne.de)