
VERUM

STIFTUNG FÜR VERHALTEN UND UMWELT
FOUNDATION FOR BEHAVIOUR AND ENVIRONMENT

PRESSEMITTEILUNG

Das von der EU geförderte MEMOSAD-Projekt geht seinem Abschluss entgegen - Ein Teil der Ergebnisse wurde auf der 10. Internationalen Alzheimer/Parkinson-Konferenz (AD/PD 2011) in Barcelona präsentiert - An vier MEMOSAD-Wissenschaftler wurde der VERUM Award 2011 verliehen

München, 24. März 2011 - Anlässlich eines von der Stiftung VERUM organisierten Satelliten-Symposiums zu Beginn der AD/PD-Konferenz 2011 in Barcelona, Spanien, wurden Ergebnisse des MEMOSAD-Projektes präsentiert. Die MEMOSAD-Studie hatte zum Ziel, die molekularen Mechanismen des Gedächtnisverlustes bei der Alzheimer Krankheit (AD) weiter aufzuklären und nach therapeutischen Möglichkeiten zu suchen, wie der Gedächtnisverlust verhindert oder gar rückgängig gemacht werden kann. Die Studie, ausgeführt von zehn europäischen Forscherteams und von der EU mit €3 Mio. gefördert, begann im Januar 2008 und endet im Juni 2011. Es ist wohl das erste Mal, dass sich ein große Forschergruppe mit Abeta und Tau gemeinsam befasst, zwei Eiweißverbindungen, die bei der Pathogenese der AD nachweislich eine entscheidende Rolle spielen.

Das Votum bei der Auswahl der Gewinner ergab zwei erste Preise von jeweils €3.000, die an Amantha Thathiah aus Belgien und Chronis Fatouros aus Deutschland gingen, sowie zwei dritte Preise von jeweils €1.000, die Marie-Christine Galas aus Frankreich und Hans Zempel aus Deutschland erhielten. Der VERUM Award 2011 wurde während der Eröffnungsfeier der AD/PD-Konferenz, die unter der Präsidentschaft von Dr. Avraham Fisher, Israel, stand, an die vier Wissenschaftler in Anerkennung ihrer hervorragenden wissenschaftlichen Leistungen vergeben.

Amantha Thathia, promovierte Biochemikerin am Flämischen Institut für Biotechnologie (VIB) der Katholischen Universität Leuven, Belgien, erhielt einen ersten Preis für ihren Vortrag „GPR3 modulation of the gamma-secretase complex and Abeta generation in Alzheimer’s disease“. Die Gruppe konnte zeigen, dass die genetische Ausschaltung des G-Protein gekoppelten Rezeptors (GPR3) in einem Mausmodell zu einer starken Abnahme von Abeta führt, dem primären neuronalen Protein in der Pathogenese von Alzheimer, und dass damit eine Verminderung der Amyloid-Plaques im Gehirn einhergeht. Dagegen führte eine verstärkte Expression von GPR3 zu einer Zunahme von Abeta. Die Abnahme der Plaques wurde in diesem Mausmodell begleitet von einer Verminderung der kognitiven Defizite. Die Studie gewährt einen wichtigen Einblick in den durch GPR3 beeinflussten Regelungsmechanismus der durch die Gamma-Sekretase verursachten Spaltung von APP (dem Amyloid-Vorläuferprotein) in Abeta. Daraus ergibt sich im Verlauf der Alzheimer-Progression als möglicher therapeutischer Ansatz die Modulation des Gamma-Sekretase-Komplexes.

Ebenso erhielt **Chronis Fatouros**, Student der Biologie an der Albert-Ludwigs-Universität und an der Max Planck Research School for Molecular and Cellular Biology (IMPRS) in Freiburg, einen ersten Preis für seinen Vortrag „A worm model of tauopathy“. Abeta- und Tau-Ansammlungen sind wesentliche Merkmale von Alzheimer, wobei Abeta als toxisch für die Nervenzellen gilt und Tau als nachfolgender Störfaktor angesehen wird. In einem *C.elegans*-Modell der Tauopathie, welches pro- oder anti-aggregierende Tau-Fragmente darstellen kann, zeigten die pro-aggregierenden transgenen Tiere eine beschleunigte Tau-Pathologie. Diese war klar auszumachen an der allmählichen Beeinträchtigung der Motilität bei noch jungen, aber bereits erwachsenen Tieren sowie verschiedenen neuronalen Defekten. Die Kontrollgruppe, die anti-aggregierende Varianten von Tau darstellt, zeigte lediglich einige schwache Defekte dieser Art und dieses erst in einem höheren Alter der Tiere. Wirkstoffe, die aggregierendes Tau *in vitro* auflösen können, führten zu einer signifikanten Verbesserung des Bewegungsdefekts. In einem Genom-weiten RNAi-Screening auf der Suche nach einem Suppressor des Motilitätsdefektes wurden einige neue, eventuell interessante Gene entdeckt, die durch *knock-down* die Tau-Pathologie lindern können.

Marie-Christine Galas, promovierte Biochemikerin und wissenschaftliche Mitarbeiterin am J.-P.-Aubert-Forschungszentrum der Universität Lille, Frankreich, erhielt für ihren Vortrag „Tau: more than a MAP“ einen dritten Preis. Die Gruppe entdeckte, dass Tau – meistens als zytosolisches Protein betrachtet – auch im Zellkern von Nervenzellen beobachtet werden kann. Trotz dieser Lokalisierung in zwei zellulären Kompartments wurde bisher weder ein Wechsel von Tau zwischen Zellkern und Zytoplasma noch die Funktion der endogenen nukleären Form von Tau in Nervenzellen beschrieben. Hitzestress und oxidativer Stress führten zu einer reversiblen Tau-Ansammlung in den Zellkernen von Nervenzellen und nukleäres Tau konnte unter Stressbedingungen die neuronale DNA-Integrität erhalten. Basierend auf diesen Ergebnissen scheint die neu entdeckte Funktion von Tau darin zu bestehen, die nukleäre DNA in Nervenzellen vor Stress-bedingtem Schaden

zu schützen. Von diesem wird angenommen, dass er an der Pathogenese von Alzheimer beteiligt ist. Eine attraktive Hypothese wäre demnach, dass veränderte Formen von Tau die DNA nicht ausreichend vor Angriffen wie oxidativem Stress schützen können, der tatsächlich als früher Mechanismus bei der Entstehung von Alzheimer angesehen wird.

Ein weiterer dritter Preis ging an **Hans Zempel**, Student in der Max-Planck-Arbeitsgruppe für Strukturelle Molekularbiologie am DESY in Hamburg für seinen Vortrag „Abeta oligomers cause local missorting of endogenous Tau into dendrites, Tau-phosphorylation, destruction of microtubules, and spines“. Die Gruppe fand heraus, dass endogenes Tau durch Abeta-Oligomere in den Nervenzellen des Hippocampus frühzeitig verändert wird. Die Folge ist eine Fehlverteilung von Tau hinein in die Zellkörper und Dendriten von Nervenzellen anstelle der axonalen Verteilung in normalen Nervenzellen. Falsch sortierte Dendriten zeigten einen Substanzverlust der dendritischen Dornfortsätze, eine erhöhte Tau-Phosphorylierung an mehreren Stellen und einen lokalen Anstieg einiger Kinase-Aktivitäten. Die Fehlverteilung beeinträchtigt nicht nur Tau sondern auch andere axonale Marker wie Neurofilamente. Sie geht zudem mit einer massiven lokalen Verringerung von Mikrotubuli und Mitochondrien (~80%) einher. Die Abeta-induzierte Auswirkung auf die Tau-Sortierung, Abnahme der Mikrotubuli und der Mitochondrien und Verlust der dendritischen Dornfortsätze werden durch Taxol, einem Mikrotubuli-Stabilisator, verhindert. Dies zeigt, dass die Abeta-induzierte Mikrotubulus-Destabilisation und die begleitenden Sortierungsdefekte Schlüsselfaktoren bei der beginnenden Degeneration sind. Die Daten deuten darauf hin, dass Abeta-Oligomere Veränderungen in den dendritischen Signalwegen induzieren, deren Toxizität durch Tau vergrößert wird.

Prof. Franz Adlkofer von der Stiftung VERUM in München, dem Organisator und Koordinator des MEMOSAD-Projektes, fasst den Stand der derzeitigen Forschung im Bereich Alzheimer und anderer Demenzen wie folgt zusammen:

„Die sozialen und wirtschaftlichen Lasten der neurodegenerativen Erkrankungen steigen seit Jahren wegen der zunehmenden Lebenserwartung weiter an. Die Alzheimer Krankheit ist dabei die am häufigsten vorkommende Form der Demenz. Von ihr sind heute in den westlichen Industrieländern ca. 1% der 65-Jährigen und ca. 25-35% der über 85-Jährigen betroffen. Bis 2050 kann sich in Deutschland die Anzahl der Kranken von jetzt knapp 2 Millionen verdreifachen, wenn eine Frühdiagnose der Demenz mit anschließender Prävention oder Behandlung weiterhin nicht möglich sein sollte. Eine globale Pandemie größer als bei HIV/AIDS wäre dann nicht mehr zu vermeiden. Irritierend und in Barcelona erneut deutlich geworden ist die Tatsache, dass Alzheimer mit den Forschern Katz und Maus spielt. Heute viel versprechende Wege können morgen in der Sackgasse enden. Bei einer sich anbahnenden sozialen Krise dieses Ausmaßes müssen zwei Problemfelder erkannt und beachtet werden: (1) Verglichen mit der Krebsforschung und der Erforschung der Herz-Kreislauf-Krankheiten stellen gegenwärtig weder die EU noch ihre Mitgliedsstaaten genügend Mittel für die Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen zur Verfügung, weil sie offensichtlich das Problem, das auf unsere Gesellschaft zukommt, noch nicht erkannt haben oder es bewusst der nächsten Generation überlassen wollen. (2) Genügend junge und begabte Wissenschaftler müssen an das besonders herausfordernde und im Wettbewerb stehende Forschungsgebiet der neurodegenerativen Erkrankungen herangeführt werden, wenn in absehbarer Zeit ein Durchbruch erzielt werden soll. Die Stiftung VERUM möchte diese Entwicklung mit der Würdigung von hervorragenden wissenschaftlichen Leistungen junger Wissenschaftler, die eine Karriere in der Alzheimer-Forschung anstreben, unterstützen.“

Ausgehend von den bisher erhaltenen und teilweise auf der AD/PD 2011 Konferenz in Barcelona vorgetragenen Ergebnissen lässt sich feststellen, dass das von der EU geförderte MEMOSAD-Projekt im Bereich der Grundlagenforschung außerordentlich erfolgreich verlaufen ist.

Mögliche therapeutische Ziele wurden identifiziert und in verschiedenen Testsystemen bestätigt:

- Die Gamma-Sekretase, ein Multiprotein-Komplex bestehend aus Presenilin (PS), Aph1, Pen2 und Nicastrin (NCT) ist für Freisetzung des schädlichen Abeta-Peptids verantwortlich. Dieselbe Aktivität spaltet jedoch auch Notch, N-Cadherin und weitere wichtige Signalmoleküle, was die Entwicklung klinisch anwendbarer Gamma-Sekretase-Inhibitoren erschwert. Die Untereinheit Aph1B der Gamma-Sekretase konnte jetzt als Kandidat für die Behandlung von Alzheimer identifiziert werden, da außer der APP-Spaltung kein weiterer Mechanismus involviert scheint (Partner 2).
- TUDCA ist eine in der Leber synthetisierte Gallensäure, die anti-apoptotische und neuroprotektive Eigenschaften besitzt. In transgenen APP/PS1-Mäusen (Alzheimer-Maus-Modell), die sechs Monate lang mit TUDCA-ergänzten Nahrungspelletts gefüttert wurden, konnte beim Vergleich von behandelten und unbehandelten Mäusen eine Erhaltung des Gedächtnisses nachgewiesen werden. Eine signifikante Verringerung der Abeta-Plaques sowohl im Hippocampus als auch im Cortex wurde nur bei den behandelten Mäusen beobachtet. Ferner wurde bezüglich der Gedächtnisleistung kein Unterschied zwischen den behandelten transgenen und den Wildtyp-Kontrollmäusen festgestellt (Partner 9).

- Tau-Ansammlung im Gehirn werden hauptsächlich mittels der so genannten Makroautophagie entfernt. Deshalb wurde untersucht, ob Trehalose, ein nicht-reduzierender Zweifachzucker, der die Autophagie verstärkt, für eine therapeutische Intervention geeignet ist. Die Autophagie konnte im regulierbaren, Tau-exprimierendem N2a-Zellsystem tatsächlich aktiviert werden, was zu einer Verringerung der Tau-Konzentration und zur Abnahme der Toxizität führte. Die Wirkung von Trehalose wird zur Zeit in einem Tau-transgenen Mausmodell weiter untersucht (Partner 3).
- Toxische Wirkungen von Tau werden in Mäusen mit einem menschlichen Tau-Gen weitgehend eliminiert, wenn dieses Gen ausgeschaltet wird. Nach der Deaktivierung des Tau-Gens erlangen die Mäuse, die zuvor Symptome von Demenz zeigten, wieder ihre Fähigkeit zu lernen und zu erinnern. Zusätzlich scheinen sich in den Nervenzellen auch neue Synapsen zu bilden. Zur Zeit werden im Mausmodell Wirkstoffe getestet, die eventuell die Entstehung von Tau-Ablagerungen verhindern (Partner 3 und 9).
- Der CREB-Signalweg spielt eine wichtige Rolle bei den durch Abeta und Tau vermittelten toxischen Wirkungen. In Nervenzellen von APP J9 Mäusen (Alzheimer-Maus-Modell) konnte gezeigt werden, dass Abeta nicht bei CREB selbst, sondern bei den CREB-Coaktivatoren wie CBP, p300, TORC1 oder TORC2 eine Funktionsstörung verursacht. Gentransfer mittels Adenoviren, welcher den TORC1-Spiegel im Hippocampus erhöht, lässt APP J9 Mäuse die gestörte kognitive Funktion wieder erlangen (Partner 8).
- Nach langfristigem Training im Laufrad zeigten THY-Tau22 Mäuse (Alzheimer-Maus-Modell) im Vergleich zu THY-Tau22 Mäusen ohne Laufräder eine signifikante Steigerung der Gedächtnisleistung im Y-Maze-Test für räumliches Lernen. Die Steigerung der Gedächtnisleistung ging einher mit einem starken Anstieg des BDNF-Spiegels im Hippocampus und unterstreicht damit die wichtige Rolle, die dieser neurotrophe Faktor bei den beobachteten Wirkungen spielt (Partner 4 und 9).
- Im THY-Tau22-Mausmodell wurde eine aktive Tau-Immunisierung, die auf ein spezifisches Tau-Epitop (Serin 422) zielte, durchgeführt, um die Tau-Phosphorylierung als Kandidat für therapeutische Nutzung zu bestätigen und um die Wirksamkeit eines therapeutischen Impfstoffs zu untersuchen. Dabei wurde eine konkrete Immunantwort gegen das genannte Epitop erhalten. Die biochemische Analyse zeigte eine Verringerung der Tau-Aggregation in den geimpften THY-Tau22 Mäusen und, was besonders wichtig ist, die aktive Immuntherapie verzögerte das Auftreten der kognitiven Defizite in den Tieren, was im Y-Maze-Test nachgewiesen wurde (Partner 4 und 9).

Es gibt einige therapeutischen Strategien, die aus den bisher erhaltenen Ergebnissen abgeleitet werden können, so z. B.:

Partner 10 lieferte Wirkstoffe gegen Abeta-Aggregation und Partner 3 gegen Tau-Aggregation. Für einige dieser Wirkstoffe gibt es vielversprechende Ergebnisse, die zur Zeit getestet und hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in den *in vitro*-Systemen und Tiermodellen, über die das MEMOSAD-Konsortium verfügt, evaluiert werden.

Besonders vielversprechend erscheint der immun-therapeutische Ansatz mit einem Antikörper gegen Tau in THY-Tau22 Mäusen, wie er im Labor von Partner 4 erprobt wird. Die Kombination der Ergebnisse dieser Arbeit mit den Ergebnissen des *knock-out* Versuchs von Tau-Genen im Labor von Partner 3 verstärkt den Eindruck, dass ein Durchbruch bei der Behandlung der Alzheimer Krankheit nicht nur möglich ist, sondern in nicht allzu ferner Zukunft auch erreicht werden kann.

Weitere Information:

Prof. Dr. med. Franz Adlkofer

VERUM Stiftung für Verhalten und Umwelt, Theresienstraße 6-8, 80333 München

adlkofer@verum-foundation.de

Partner im MEMOSAD-Konsortium

1. Prof. Franz Adlkofer, VERUM Stiftung für Verhalten und Umwelt, München, Germany
2. Prof. Bart De Strooper, VIB, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium
3. Dr. Eva-Maria Mandelkow, Max-Planck-Arbeitsgruppen für Strukturelle Molekularbiologie am DESY, Hamburg, Germany
4. Prof. Luc Buée, Université Lille 2 Droit et Santé, France
5. Prof. Dominic Walsh, University College Dublin, Ireland
6. Prof. Christian Haass, Ludwig-Maximilians-Universität München, Germany
7. Prof. Ralf Baumeister, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Germany
8. Prof. Carlos A. Saura, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain
9. Prof. Rudi D'Hooge, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium
10. Dr. David Scopes, Senexis Ltd, Cambridge, United Kingdom

VERUM – Stiftung für Verhalten und Umwelt in München ist eine gemeinnützige Organisation, die Forschung zu den Auswirkungen von Verhalten und Umwelt auf die menschliche Gesundheit fördert. VERUM möchte den Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse auf diesem Gebiet erweitern und Grundlagen für präventiv-medizinische Maßnahmen schaffen. Nach drei vorausgegangenen EU-Projekten koordiniert VERUM von Januar 2008 bis Juni 2011 das MEMOSAD-Projekt. <http://www.verum-foundation.de>

MEMOSAD, ist ein Kollaborativforschungsprojekt, welches über 42 Monate mit Euro 3 Mio. im 7. Forschungsrahmenprogramm der EU gefördert wird (Finanzhilfevereinbarung Nr. 200611). Ziel ist es, die molekularen Mechanismen des Gedächtnisverlustes zu definieren und Therapeutika für Prävention und Heilung des Gedächtnisverlustes bei der Alzheimer Krankheit zu entwickeln. <http://www.verum-foundation.de/memosad>

FP7: Das 7. Forschungsrahmenprogramm der EU bündelt alle Forschungs-verwandten EU-Initiativen unter einem gemeinsamen Dach. Seine Auswirkungen auf Wachstum, Wettbewerbsfähigkeit und Beschäftigung sind für Europa von entscheidender Bedeutung. http://cordis.europa.eu/fp7/understand_en.html

AD/PD 2011 Konferenz: http://www2.kenes.com/adpd/conference/Pages/General_Information.aspx