

## Flagge zeigen und junge Forschung fördern

**Im Frühsommer 2008 suchte die Alzheimer Forschung Initiative e.V. (AFI) unter dem Titel „Flagge zeigen für junge Forscher“ über das Internet nach Unterstützung für den besten Projektantrag des Jahres.**

Aus den elf bei der AFI eingereichten Anträgen junger Forscher wurde Dr. Lisa Münters Projekt „Einfluss der APP-Dimerisierung auf die A $\beta$ -Bildung“ durch ein internationales Forschergremium als bestes Projekt bewertet. Die Summe von 8.888€, die durch die Unterstützung vieler Förderer in der 20 Wochen dauernden Aktion „Flagge zeigen“ gesammelt wurde, kommt dem Projekt von Dr. Münter direkt zugute. Die Arbeit der Wissenschaftlerin wird zwei Jahre lang durch die AFI mit 36.000 € unterstützt.

Forscherin:	Dr. Lisa Münter
Einrichtung:	Freie Universität Berlin, Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie Institut für Chemie und Biochemie
Pilotprojekt:	Einfluss der APP-Dimerisierung auf die A $\beta$ -Bildung
Dauer:	1. November 2008 – 31. Oktober 2010
Fördersumme:	€ 36.000



### Angaben zur Person:

Die 30-jährige Biochemikerin Dr. Lisa Münter kann mit Recht als „Überfliegerin“ in der Forscherszene bezeichnet werden. Nachdem sie 2003 zunächst das Studium der Biochemie an der Freien Universität Berlin mit sehr gutem Diplom abschloss, wurde ihr 2007 die Doktorwürde mit Auszeichnung verliehen. Im Rahmen ihrer Promotion konnte Dr. Münter neue Erkenntnisse über die Ursachen der Alzheimer-Krankheit erarbeiten und viel versprechende Schlussfolgerungen für die zukünftige Behandlung der Krankheit ziehen. Ebenfalls 2007 erhielt sie den „Innovationspreis der Bioregionen Deutschland“ sowie den „Förderpreis der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften“. 2008 kann sie ihre hervorragende Arbeit auch dank der Förderung der Alzheimer Forschung Initiative e.V. fortsetzen und weiter etablieren.



## Angaben zum Projekt

Eines der Hauptmerkmale der Alzheimer-Krankheit ist die Anhäufung amyloider Plaques zwischen und in den Neuronen im Gehirn. Diese Plaques bestehen aus Amyloid-Beta Peptiden (Amyloid- $\beta$ -Peptide (A $\beta$ )), ungleich große Fragmente eines Proteins, die aus einem größeren Eiweiß mit dem Namen APP (Amyloid-Vorläuferprotein) herausgeschnitten werden. Das geschieht durch das Zusammenwirken von  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretasen.

Im gesunden Gehirn werden die Amyloid- $\beta$  Fragmente in der Regel zersetzt und vernichtet. Bei der Alzheimer-Krankheit aber häufen sich A $\beta$ 42-Fragmente zu harten, unauflöslchen Plaques an. Wie und warum A $\beta$ 42 entsteht, ist noch nicht vollständig geklärt. Versuche, die an der Freien Universität Berlin (FU Berlin) in der Gruppe um Professor Gerd Multhaup\* durchgeführt wurden, brachten 2007 neue Erkenntnisse. Die Laborversuche wurden hauptsächlich von der damaligen Doktorandin Lisa Münter durchgeführt und zeigten, dass die Bildung des schädlichen Stoffes verhindert werden kann, indem der Abbau des Vorläuferproteins so verändert wird, dass kürzere Formen entstehen, die nicht mehr toxisch sind. Zwar entsteht das Peptid A $\beta$ 42 auch auf diese Weise, aber in erheblich geringerer Menge. Die Wissenschaftler der FU meldeten auf ihr Verfahren ein Patent an.

Zentraler Bestandteil von Dr. Münters aktueller Forschungsarbeit „Einfluss der APP-Dimerisierung auf die A $\beta$ -Bildung“ sind noch offene Fragen bezüglich des veränderten Abbaus des Amyloid Vorläuferproteins und der Bildung von Amyloid- $\beta$ 42-Peptiden.

### Dem Projekt vorausgegangene Publikationen:

**Münter LM**, Voigt P, Harmeier A, Kaden D, Gottschalk KE, Weise C, Pipkorn R, Schaefer M, Langosch D and Multhaup G. GxxxG motifs within the amyloid precursor protein transmembrane sequence are critical for the etiology of Abeta42. *EMBO J.*, 26, 1702-1712 (2007)

Kaden D, **Münter LM**, Joshi M, Treiber C, Weise C, Bethge T, Voigt P, Schaefer M, Beyermann M, Reif B, Multhaup G. Homophilic Interactions of the Amyloid Precursor Protein (APP) Ectodomain Are Regulated by the Loop Region and Affect  $\beta$ -Secretase Cleavage of APP. *J Biol Chem.*, 283 (11), 7271-9, 2008

\* Die Alzheimer Forschung Initiative e.V. unterstützte Multhaup bereits 1999 bei seinem damaligen Projekt „Inhibition of  $\beta$ -amyloid production by APP ligands“ mit € 68.500 (134.000 DM)



### **Kurzbeschreibung Projekt: Einfluss der APP-Dimerisierung auf die A $\beta$ -Bildung**

Die Alzheimer-Demenz (AD) wird durch Amyloid- $\beta$ -Peptide (A $\beta$ ), dem A $\beta$ 42, im Gehirn verursacht. Diese Peptide entstehen durch den Abbau des Vorläuferproteins, doch die molekularen Mechanismen der A $\beta$ 42-Bildung sind immer noch schwer fassbar.

Das genaue Verständnis der A $\beta$ 42-Produktion ist erforderlich, damit therapeutische Strategien zur Verminderung des A $\beta$ 42-Spiegels und damit zum Schutz der Neuronen und zu einer an den Ursachen ansetzenden Verhinderung der AD erarbeitet werden können. Zuvor hat Dr. Lisa Münter gemeinsam mit Kollegen an der Freien Universität Berlin bereits herausgefunden, dass die paarweise Verbindung (Dimerisierung) von zwei Vorläufermolekülen auf Molekularebene in engem Zusammenhang mit der Bildung von A $\beta$ 42 steht. Sie vermuten, dass diese Zweierverbindung die Entstehung der AD fördert.

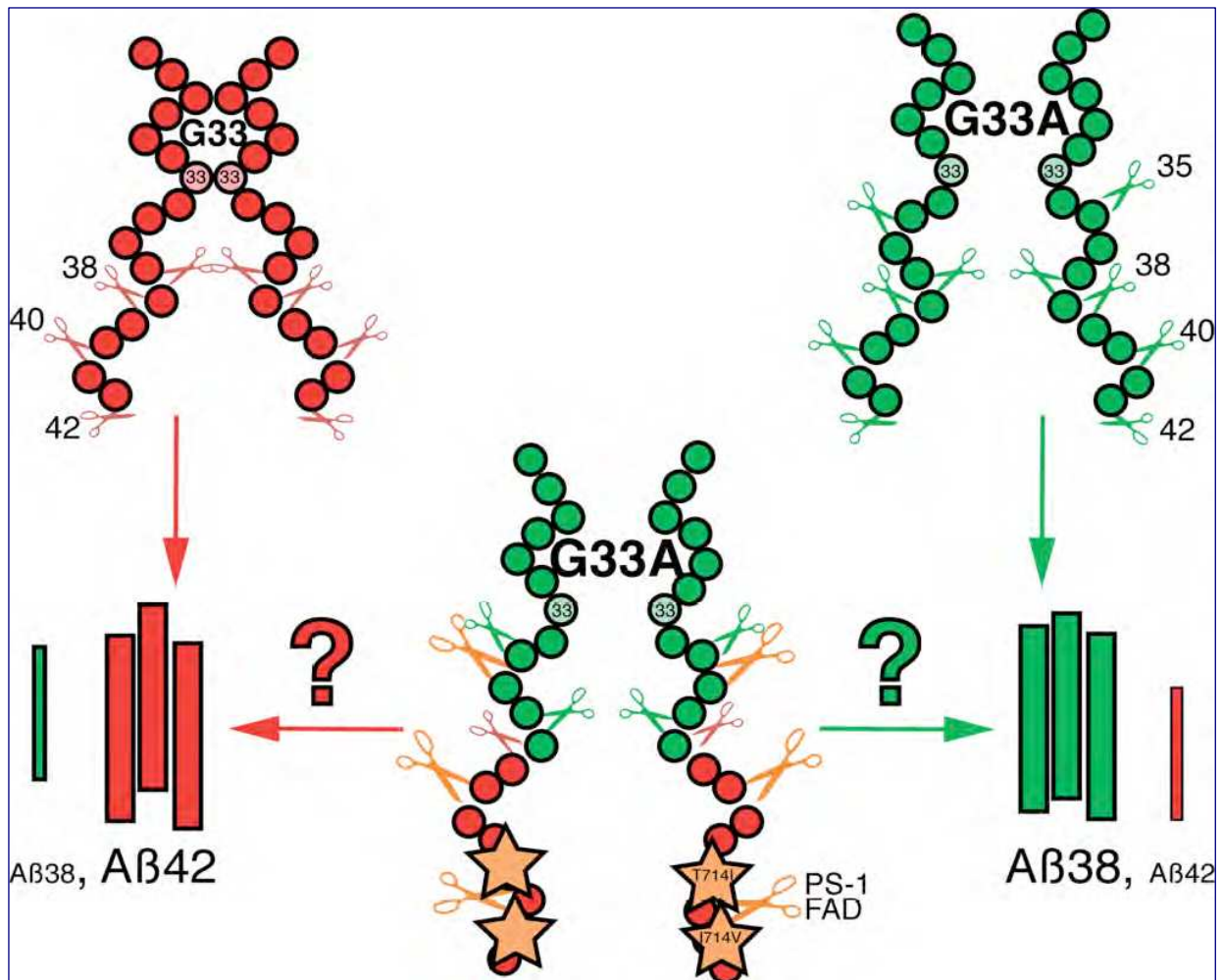
Zur Untersuchung dieser Hypothese will Münter einen klassischen biochemischen Ansatz nutzen. Sie wird bekannte Mutationen der vererbaren Form der AD einsetzen und die Zweierverbindung hemmen. Wenn die Hypothese sich als richtig erweist, stellt die Kontaktstelle zwischen zwei Vorläufermolekülen einen neuen möglichen Ansatzpunkt für die Suche nach therapeutischen Arzneimitteln dar.

### **Schematische Illustration des Projekts:**

Erklärung zur Grafik auf Seite 4: Kreise stellen einzelne Aminosäuren der Amyloid-Vorläuferprotein-Transmembransequenz (APP-TMS) dar. Die Scheren zeigen die Stellen, an denen das Protein durch die  $\gamma$ -Sekretase gespalten werden kann. Bei diesem Spaltungsprozess entstehen große Mengen des neurotoxischen A $\beta$ 42 (rote Balken), wenn stabile APP-Verbindungen (rot, links) verarbeitet werden.

Die APP-Mutation G33A schwächt die die Stabilität der paarweisen Verbindung (in grün, rechts), was dazu führt, dass weniger des längeren und toxischen A $\beta$ 42 produziert wird und mehr des kürzeren und weniger schädlichen Fragments A $\beta$ 38 (grüne Balken). Je stabiler die APP-Zweierverbindung, desto wahrscheinlicher wird die Produktion schädlicher A $\beta$ 42-Fragmente. Diese Ergebnisse wurden 2007 in der Fachzeitschrift EMBO Journal publiziert.





Im Rahmen des aktuellen Forschungsprojekts sollen APP-Mutationen (orange Sterne unten) oder Mutationen des Gens Presenilin1 (orange Scheren), die mit der erblichen Form der Alzheimer-Krankheit (FAD, familial Alzheimer disease) in Verbindung stehen mit der APP-Mutation G33A kombiniert werden.

Diese Kombination soll zeigen, ob die paarweise Verbindung der APP-TMS tatsächlich das Schlüsselereignis ist, das zur Entstehung der giftigen Aβ42 Peptide führt. Entweder die Mutation G33A hat keinen Einfluss auf die Bildung der Aβ Peptide in Gegenwart der FAD Mutationen (symbolisiert durch ein rotes Fragezeichen) oder sie dominiert die Bildung der Aβ Peptide (symbolisiert durch grünes Fragezeichen). Wenn letzteres Ergebnis zutrifft, so wäre dies der Beleg für die zentrale Rolle der Paarbildung in der Aβ42 Entstehung. Daraus können völlig neue Ansätze zur Therapie der Alzheimer Krankheit abgeleitet werden.

