

Laien-verständlicher Abschlussbericht Deutsche Alzheimer Gesellschaft

Periode 1.1.23-31.12.23

Projekt: „MIF als eine neuartige, therapierbare, molekulare Schnittstelle zwischen der sporadischen Alzheimer Demenz und externer, auslösender Faktoren“

Prof. Dr. med. Carsten Korth, Institut für Neuropathologie, Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Die Alzheimer Demenz (AD) ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung beim Menschen. Sie geht mit einem fortschreitenden kognitiven Verlust einher, bedingt durch die Verklumpung (Aggregation) von bestimmten Proteinen, dem Abeta Peptid und dem tau Protein im Gehirn. Nach 5 – 10 Jahren kommt es zum Tod. Eine wirksame Pharmakotherapie ist derzeit nicht vorhanden. Wenngleich die Prozesse der Verklumpung der symptomatischen Proteine Abeta und tau auf molekularer Ebene sehr gut untersucht sind und es erste Pharmazeutika gibt, die deren Aggregation verhindern können, ist noch nicht geklärt, wie die vielen Risikofaktoren wie subchronische Infektionen, Typ 2 Diabetes, Fettleibigkeit u. ä. das Risiko an der sporadischen Form der AD zu erkranken, erhöhen.

Wir haben in Vorbefunden ein weiteres Protein identifiziert, den Makrophagen Mitigrations Inhibierenden Faktor (MIF), eine mögliche molekulare Schnittstelle zwischen den AD-spezifischen aggregierenden Proteinen und den systemischen Risikofaktoren ist. Des Weiteren haben wir eine Substanz identifiziert, PAV-174, die die aktive Form von MIF, oxMIF, inhibiert und somit möglicherweise zu einem Pharmazeutikum gegen AD weiterentwickelt werden kann.

Ziel des vorliegenden, einjährigen Forschungsprojektes war es, auf molekularer Ebene den Wirkmechanismus von MIF und PAV-174 weiter zu charakterisieren und eine präklinische Studie an einem Mausmodell der AD mit PAV-174 durchzuführen.

Als Ergebnisse konnten wir zeigen, dass MIF kritische zelluläre Signalwege (Akt/ GSK3beta) dahingehen verändert, dass das kritische, potentiell aggregierende tau Protein weniger phosphoryliert wird, was dazu führt, dass es auch weniger aggregiert. Ferner konnten wir zeigen, dass das MIF Protein auch bei der Entwicklung der Insulinresistenz, d.h. einer Form eines Hirn-spezifischen Diabetes, eine Rolle spielt, was als Teilsymptom bei AD bekannt ist. In der präklinischen Studie wurde gezeigt, dass PAV-174 über vier Wochen verabreicht, die tau Aggregation signifikant verringerte. Zusammenfassend scheint MIF somit tatsächlich eine molekulare Schnittstelle zwischen AD-Risikofaktoren und AD-kritischen molekularen Prozessen zu sein, die mit PAV-174 erfolgreich in vivo behandelt werden kann.

Die vorliegenden Ergebnisse wurden auf Fachkongressen vorgestellt und sind derzeit „in Revision“ bei einer angesehenen Fachzeitschrift, wo die Deutsche Alzheimergesellschaft als Fördermittelgeber ausdrücklich genannt wird. Wir danken der Deutschen Alzheimer Gesellschaft für die Unterstützung.