Dieter Willbold

1985–1991 Studium der Biochemie an den Universitäten Tübingen, Bayreuth und Boulder (CO, USA). 1991–1994 Promotion an der Universität Bayreuth bei Prof. Dr. P. Röscher. 1994–1998 Postdoc und Habilitation in Biophysikalischer Chemie an der Universität Bayreuth mit Aufenthalt in Tel-Aviv, Israel.

1998–2001 Nachwuchsgruppenleiter am Institut für Molekulare Biotechnologie (IMB) (jetzt Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut, FLI) in Jena. 2001–2004 Professor für Biomolekulare NMR-Spektroskopie an der Universität Düsseldorf. Seit 2004 Professor für Physikalische Biologie an der Universität Düsseldorf. Parallel seit 2005 Direktor des Instituts für Strukturbiochemie (IBI-7) im Forschungszentrum Jülich.

DOI: 10.1007/s12268-020-1433-z
© Der Autor 2020

■ Immer mehr deutet darauf hin, dass die Erreger von neurodegenerativen Erkrankungen sich Prion-ähnlich verhaltende toxische Proteinverbände sind. Geeignete Behandlungsstrategien gegen sich selbst replizierende Krankheitsauslöser sind aktive Immunisierung und direkte Zerstörung des Erregers. Aktive Immunisierung gegen ein körpereigenes Protein ist riskant. Es bleibt also nur noch die direkte Zerlegung der Prion-ähnlichen Protein-Verbände.

Für die Umsetzung dieser anti-prionischen Strategie haben wir uns die Alzheimer Demenz (AD) vorgenommen. Während unseres Lebens ständig gebildete und nicht-toxische Monomere des Beta-Amyloids (A β) können zu neurotoxischen A β -Oligomeren aggregieren. Das nicht-toxische Monomer und die Monomerbausteine in den toxischen Oligomeren sind chemisch identisch. Der einzige Unterschied ist deren dreidimensionale Struktur. A β -Monomere haben eine flexible, nicht-definierte Konformation (*intrinsically disordered protein*, IDP). Die chemisch identische Untereinheit in einem Oligomer oder einer Fibrille besitzt dort jedoch eine hochdefinierte Konformation, die sich damit und nur damit vom nativen Monomer unterscheidet. Diese Konformation ist in der Lage, weitere Monomere zu rekrutieren, so zu wachsen und sich letztlich Prion-ähnlich zu vermehren. Ziel der von uns entwickelten anti-prionischen Strategie war die Entwicklung eines Wirkstoffes, der das A β -Monomer in seiner nativen IDP-Konformation stabilisiert und dadurch nicht nur dessen Aggrega-

Innovationspreis der BioRegionen Deutschlands

Anti-prionischer Wirkmechanismus zur Therapie neurodegenerativer Krankheiten

DIETER WILLBOLD

INSTITUT FÜR PHYSIKALISCHE BIOLOGIE, UNIVERSITÄT DÜSSELDORF UND INSTITUT FÜR STRUKTURBIOCHEMIE (IBI-7), FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH

tion verhindert, sondern bereits vorhandene A β -Verbände in ihre nicht-toxischen Monomerbausteine zerlegt (**Abb. 1**) und damit direkt zerstört.

Der dafür entwickelte Wirkstoff RD2 (Inhalt des Preis-gewürdigten Patents), ein D-Peptid, ist deshalb sehr stabil, oral verfügbar und nicht immunogen. Erfolgreiches *Target Engagement* und Blut-Hirnschranken-Gängigkeit wurden für RD2 genauso gezeigt, wie der erfolgreiche *proof-of-concept* (u. a. verbesserte Kognition) in vier verschiedenen Tiermodellen in vier verschiedenen Laboratorien. RD2 demonstrierte in klinischen Phase-I-Studien komfortable Sicherheit und Pharmakokinetik im Menschen [1 und Zitate darin]. RD2 ist damit das erste „Antiprionikum“ mit einem im wahrsten Sinne des Wortes „disruptiven“ Wirkmechanismus.

Mit Gründung der Priavoid GmbH, Seed-Investment durch die Riesner Verwaltungs GmbH und dem Kauf des Patents im Dezember 2019 ist der Weg frei zur weiteren klinischen Entwicklung von RD2. Nächste Ziele sind der Nachweis der Wirksamkeit von RD2 im AD-Patienten (Phase IIa) und die Entwicklung von weiteren Wirkstoffen mit dem anti-

prionischen Wirkmechanismus für weitere Proteinfehlfaltungs-krankheiten, z. B. amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Parkinson, Chorea Huntington und Frontotemporale Demenz (FTD). ■

Literatur

[1] Kutzsche J, Jürgens D, Willuweit A et al. (2020) Safety and pharmacokinetics of the orally available antiprion compound PRI-002: A single and multiple ascending dose phase I study. *Alzheimer's Dement* 6:e12001

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dieter Willbold
Institut für Physikalische Biologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1
D-40225 Düsseldorf
dieter.willbold@uni-duesseldorf.de

▲ **Abb. 1:** Antiprionischer Wirkmechanismus: ausgehend von einem A β -Oligomer (A β -Untereinheiten als Sechsecke symbolisiert) bindet RD2 (als Kreissegment symbolisiert) an eine A β -Untereinheit im Oligomerverband und induziert dessen Konformationsänderung in Richtung nativer A β -Konformation (symbolisiert als Kreis). Diese passt nicht mehr zum Oligomer-Verbund und destabilisiert diesen dadurch. Eventuell bindet ein zweites RD2-Molekül an eine andere A β -Untereinheit und destabilisiert den Oligomerverbund weiter bis dieser letztendlich in seine einzelnen Bausteine zerfällt.