

BETACONTROL

CONTROL OF AMYLOID FORMATION VIA β -HAIRPIN MOLECULAR RECOGNITION FEATURES

Projektleitung HHU



Jun.-Prof. Dr. Wolfgang Hoyer
Institut für Physikalische Biologie
Telefon +49 211 81-1 51 53
Wolfgang.Hoyer@uni-duesseldorf.de

Worum geht es in Ihrem Projekt und was sind die Forschungsziele?

Die Verbreitung (neuro)degenerativer Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit, der Parkinson-Krankheit und Diabetes Typ 2 nimmt aufgrund der steigenden Lebenserwartung rasch zu, was mit hohen Belastungen für Patienten, Familien, Pfleger*innen und Gesundheitssysteme verbunden ist. Ein gemeinsames Merkmal dieser Erkrankungen sind Ablagerungen fehlgefalteter Proteine, sogenannter Amyloid-Aggregate. Die Ablagerungen bestehen aus Bündeln von Proteinfasern (Fibrillen), in denen die einzelnen Proteinmoleküle Stränge (β -Stränge) ausbilden, die sich in den Fibrillen zu ausgedehnten β -Faltblättern zusammenlagern. Die Amyloid-Aggregate breiten sich im Krankheitsverlauf über die betroffenen Organe, zum Beispiel das Hirn, in charakteristischer Weise aus. Die Protein-Fibrillen sowie ihre kleinen, löslichen Vorläufer können dort Vorgänge auslösen, die schließlich zur Degeneration und Absterben der betroffenen Zelltypen führen. Ziel von **BETACONTROL** ist es, die Bildung und Ausbreitung krankheitsassoziierter Amyloid-Aggregate zu unterbinden. BETACONTROL zielt dafür auf ein bestimmtes Proteinstrukturmotiv - die β -Haarnadel - ab. Wegen ihrer starken Tendenz, β -Stränge und

β -Faltblätter zu bilden, nehmen Amyloid-Proteine bevorzugt auch β -Haarnadel-Strukturen an. BETACONTROL untersucht erstens anhand von künstlichen Varianten krankheitsassoziierter Proteine, welchen Einfluss β -Haarnadel-Struktur motive auf die Amyloid-Aggregation besitzen. Zweitens werden Moleküle untersucht, die β -Haarnadeln entweder binden oder selbst ausbilden, und dadurch die Amyloid-Aggregation hemmen. Hier soll insbesondere der Wirkmechanismus im Detail aufgeklärt werden. Drittens werden Moleküle aus den Klassen kleiner organischer Moleküle, Peptide und Proteine als Wirkstoffkandidaten zur Behandlung von Amyloid-Erkrankungen entwickelt und optimiert. Außerdem sollen weitere Amyloid-bildende Segmente anhand ihrer Eigenschaft, β -Haarnadeln zu bilden, in der Gesamtheit der humanen Proteine identifiziert werden. Beabsichtigt ist, durch BETACONTROL einen neuen therapeutischen Zugang zu einer Reihe weit verbreiteter Krankheiten zu erhalten.

Wie ist die Projektidee entstanden?

In vorangegangenen Projekten konnten wir aus Proteinbibliotheken Bindeproteine selektieren, die schon in geringen Konzentrationen in der Lage waren, die Bildung von Amyloid-Aggregaten zu unterbinden. Die Aufklärung der Proteinstrukturen am Jülich-Düsseldorf Biomolecular NMR Center zeigte, dass durch die Bindeproteine sehr ähnliche β -Haarnadel-Struktur motive in den unterschiedlichen krankheitsassozierten Proteinen stabilisiert wurden. Dies legt nahe, dass die β -Haarnadel eine geeignete generelle Zielstruktur für die Wirkstoffentwicklung bei Amyloid-Erkrankungen sein könnte.

Warum haben Sie sich für einen ERC-Antrag entschieden und warum zu diesem Zeitpunkt?

Der ERC bietet eine Individual-Förderung mit umfangreicher Unterstützung über einen langen Zeitraum von 5 Jahren. Der ERC Consolidator Grant ermöglicht mir, meine Nachwuchsforschergruppe im Anschluss an eine Förderung durch das Land Nordrhein-Westfalen zu konsolidieren. Bei der Antragstellung werden keine thematischen Vorgaben gemacht, so dass die eigenen, grundlagenwissenschaftlichen Forschungsinteressen verfolgt werden

können. Das hohe Renommee des ERC, für den wissenschaftliche Exzellenz das alleinige Kriterium ist, ist insbesondere in dieser Phase der Laufbahn sehr förderlich.

Was raten Sie Forschenden, die sich für eine EU-Forschungsförderung interessieren?

Bei der Vorbereitung eines ERC-Antrags sollte man frühzeitig die folgenden Fragen beantworten: Was ist die Kernidee? Was ist die zu lösende Herausforderung? Was sind die innovativen Aspekte? Was sind die Auswirkungen auf das Forschungsfeld? Wieso ist man selbst die richtige Person, um das Projekt zu leiten? Wie für alle anderen EU-Anträge ist es ratsam, die Beratungsangebote des HHU-Forschungsmanagements und anderer Kontaktstellen zu nutzen. Wegen der großen Konkurrenz und der geringen Förderquoten ist eine Optimierung des Antrags durch Unterstützungsangebote ratsam.

| Laufzeit | Fördersumme HHU | Fördersumme gesamt | Förderprogramm |
|-------------------------------|-----------------|--------------------|--|
| 1. Juni 2017 bis 31. Mai 2022 | EUR 1.920.697 | EUR 1.920.697 | Excellent Science - European Research Council - Consolidator Grant (ERC-COG) |