

## Pressemitteilung

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Dr. Kathrin Kottke

19.12.2019

<http://idw-online.de/de/news729339>

Forschungsergebnisse  
Chemie, Medizin  
überregional



## Teamwork gegen die Vergesslichkeit: Wirkmechanismus potenzieller Alzheimer-Medikamente entschlüsselt

Alzheimer-Erkrankungen nehmen kontinuierlich zu. Trotz intensiver Forschung sind medikamentöse Therapieoptionen begrenzt. Bei der Suche nach neuen Möglichkeiten ist ein vielversprechender Ansatz die Hemmung (Inhibition) bestimmter Ionenkanäle im Hirn, da die durch Überaktivierung am Fortschritt der Krankheit beteiligt sind. Die sogenannten NMDA-Rezeptoren sind als möglicher Ansatzpunkt zwar bekannt, doch fehlte es bisher an dem Wissen, wie die Inhibitoren dort ihre Wirkung entfalten. Die Lücke schließt nun eine Forschergruppe von der Universität Münster: Dem Team ist es gelungen, einen gemeinsamen Wirkmechanismus von Ifenprodil und weiteren Inhibitoren zu entschlüsseln.

Die Bedeutung der Alzheimer-Erkrankung nimmt, auch wegen des demografischen Wandels, kontinuierlich zu. Trotz intensiver Forschung sind medikamentöse Therapieoptionen immer noch begrenzt. Bei der Suche nach neuen Möglichkeiten ist ein vielversprechender Ansatz die Hemmung (Inhibition) bestimmter Ionenkanäle im Hirn, da die durch Überaktivierung am Fortschritt der Krankheit beteiligt sind. Das Problem dabei: Zwar sind diese sogenannten NMDA-Rezeptoren als möglicher Ansatzpunkt seit Jahrzehnten bekannt, doch fehlte es bisher an dem Wissen, wie die Inhibitoren dort ihre Wirkung entfalten – und erst mit entsprechenden Erkenntnissen ließen sich auf dieser Basis Alzheimer-Medikamente entwickeln. Die Lücke schließt nun eine Forschergruppe aus der Pharmazeutischen Chemie und der Medizin der Westfälischen-Wilhelms Universität Münster (WWU): Dem Team um Prof. Dr. Bernhard Wünsch und Prof. Dr. Guiscard Seeböhm ist es gelungen, einen gemeinsamen Wirkmechanismus von Ifenprodil und weiteren Inhibitoren zu entschlüsseln. „Communications Biology“ veröffentlicht die wichtige Entdeckung in der aktuellen Ausgabe.

NMDA-Rezeptoren sind Ionenkanäle, die im Gehirn an zentralen Prozessen des Lernens und Denkens beteiligt sind. Sie können aus verschiedenen Untereinheiten gebildet werden, nämlich GluN<sub>1</sub>, GluN<sub>2</sub>A-D oder GluN<sub>3</sub>A-B, und werden über den wichtigsten erregenden Neurotransmitter Glutamat aktiviert. Ein funktioneller Kanal besteht aus zwei GluN<sub>1</sub>-Untereinheiten und zwei weiteren GluN<sub>2</sub>- oder GluN<sub>3</sub>-Untereinheiten. Jede dieser Untereinheiten setzt sich zusammen aus circa 900 bis 1.400 einzelnen Aminosäuren; ein vollständiger NMDA-Rezeptor umfasst somit über 4.000. Besonders die GluN<sub>2</sub>B-Untereinheit ist mit der Entstehung verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen verbunden, dazu zählen Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer. Durch eine erhöhte Ausschüttung von Glutamat kommt es zur verstärkten Aktivierung des Rezeptors, die wiederum eine erhöhte Calciumkonzentration und Absterben in den neuronalen Zellen (Exzitotoxizität) hervorruft. Dies reduziert die Anzahl an Neuronen – die Leistungsfähigkeit des Gehirns sinkt.

Ifenprodil und die GluN<sub>2</sub>B-selektiven Inhibitoren

Die erhöhte Freisetzung von Glutamat im Verlauf der Erkrankung rückt den NMDA-Rezeptor in das Zentrum der medikamentösen Therapie. So ist mit dem Medikament Memantin<sup>®</sup> bereits ein NMDA-Blocker zur Therapie der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Allerdings sind die Nebenwirkungen vielseitig, da Memantin<sup>®</sup> ohne Unterschied alle NMDA-Rezeptoren blockiert und nicht nur die mit GluN<sub>2</sub>B-Untereinheit. Eine selektive Inhibition

könnte die Nebenwirkungen reduzieren. Der erste Prototyp für einen solchen Inhibitor ist Ifenprodil (enthalten in Vadilex®), der bereits seit 1971 bekannt ist – als Mittel gegen Bluthochdruck. Erst deutlich später wurde nachgewiesen, dass der Arzneistoff nur NMDA-Rezeptoren mit GluN2B-Untereinheit hemmt.

Obwohl Ifenprodil an den übrigen NMDA-Rezeptoren nicht wirkt, kann es aufgrund seiner Aktivität an anderen Rezeptor-Typen (5HT<sub>2</sub>-,  $\alpha$ <sub>1</sub>-,  $\alpha$ <sub>2</sub>- und  $\beta$ <sub>1</sub>-Rezeptoren) nicht zum Schutz neuronaler Zellen eingesetzt werden. Daher entwickelte die Forschergruppe um Bernhard Wunsch vom Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der WWU neuartige Moleküle, die sich in ihrer Struktur von Ifenprodil ableiten, jedoch nur eine Aktivität an den „richtigen“ NMDA-Rezeptoren zeigen: die 3-Benzazepine. „Sie stellen einen wichtigen Schritt in Richtung der Medikamentenentwicklung auf Basis von hoch selektiven und wirksamen GluN2B-selektiven Inhibitoren dar“, betont Bernhard Wunsch die Relevanz der Moleküle.

#### Der gemeinsame Wirkmechanismus

Obwohl Ifenprodil und die 3-Benzazepine in mehreren Untersuchungen ihre Aktivität an NMDA-Rezeptoren mit GluN2B-Untereinheit unter Beweis gestellt haben, blieb ihr Wirkmechanismus auf molekularer Ebene bislang unbekannt. Erst eine Kooperation des Wunsch-Teams mit der Arbeitsgruppe von Guiscard Seeböhm, Leiter der Abteilung zelluläre Elektrophysiologie und Molekularbiologie des Instituts für Genetik von Herzerkrankungen, brachte Licht in das Dunkel. Um zu klären, wie der Prozess auf molekularer Ebene abläuft, kombinierten die Wissenschaftler Techniken der Medizinischen Chemie, der Elektrophysiologie, der computerbasierten Simulation und der Molekularbiologie.

Nach vierjähriger Arbeit und zahlreichen Experimenten konnte ein gemeinsamer Mechanismus für Ifenprodil und die 3-Benzazepine beschrieben werden. „Die Verbindungen inhibieren den NMDA-Rezeptor, indem sie ihn in seiner geschlossenen Form gefangen halten“, beschreibt Guiscard Seeböhm den zentralen Befund. Die Bindung der Substanzen an den Rezeptor habe zur Folge, dass ein Teil des Rezeptors in seiner Bewegungsfreiheit eingeschränkt sei. „Dieser Mechanismus wird durch eine Interaktion mit einer einzelnen Aminosäure des Rezeptors erreicht“, sagt Dr. Julian Schreiber, Erstautor der veröffentlichten Studie. Durch die eingeschränkte Bewegung könne der Rezeptor nicht mehr in seine aktive Form wechseln, solange der Inhibitor mit dem Rezeptor interagiert.

Durch die Entdeckung dieses Mechanismus, der für mehrere potenzielle Medikamentenkandidaten identisch ist, kommt die Forschung auf dem Weg zu einer neuen medikamentösen Behandlung der Demenz einen großen Schritt weiter. Die dem Erfolg zugrundeliegende interdisziplinäre Zusammenarbeit im Grenzbereich der Naturwissenschaften und der Medizin wird an der WWU Münster in Form der Graduiertenschule „Chembion“ auch künftig bestehen bleiben.

#### wissenschaftliche Ansprechpartner:

Dr. Julian Alexander Schreiber  
Universität Münster  
Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie  
Corrensstr. 48, 48149 Münster  
Tel.: 0251 - 83-33337  
Mail: j.schreiber@uni-muenster.de

#### Originalpublikation:

Schreiber JA et al (2019) A common mechanism allows selective targeting of GluN2B subunit-containing N-methyl-D-aspartate receptors. *Commun Biol.* 2019 Nov 15;2:420.  
DOI:10.1038/s42003-019-0645-6  
<https://www.nature.com/articles/s42003-019-0645-6>

