



(10) **DE 10 2012 102 999 A1** 2013.10.10

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2012 102 999.7**

(22) Anmeldetag: **05.04.2012**

(43) Offenlegungstag: **10.10.2013**

(51) Int Cl.: **A61M 1/36 (2012.01)**

(71) Anmelder:

**Forschungszentrum Jülich GmbH, 52428, Jülich,  
DE**

(74) Vertreter:

**Dres. Fitzner, 40878, Ratingen, DE**

(72) Erfinder:

**Willbold, Dieter, Prof. Dr., 52428, Jülich, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

<b>DE</b>	<b>101 17 281</b>	<b>A1</b>
<b>DE</b>	<b>10 2010 017 130</b>	<b>A1</b>
<b>DE</b>	<b>600 26 983</b>	<b>T2</b>
<b>US</b>	<b>5 968 820</b>	<b>A</b>

**Können Bluttransfusionen Alzheimer  
übertragen?. 12.02.2012, Focus [online].**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Behandlung von Blut, Blutprodukten und Organen**

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der Erfindung ist die Behandlung von Blut, Blutprodukten und Organen zur Entfernung und/oder Entoxifizierung von Amyloid-Beta-Oligomeren.

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung (Ex vivo) von Blut, Blutprodukten und Organen zur Prävention der Übertragung von Morbus-Alzheimer und anderen Amyloid-basierten Erkrankungen.

**[0002]** Aufgrund der demographischen Entwicklung in den nächsten Jahrzehnten wird sich die Zahl der Personen, die an altersbedingten Erkrankungen leiden, erhöhen. Hier ist insbesondere die sog. Alzheimer-Krankheit (AD, Alzheimersche Demenz, lateinisch = Morbus Alzheimer) zu nennen.

**[0003]** Ein Merkmal der Alzheimer-Erkrankung sind extrazelluläre Ablagerungen des Amyloid-Beta-Peptids (A-Beta-Peptid, A $\beta$ , oder A $\beta$ -Peptid). Diese Ablagerung des A-Beta-Peptids in Plaques ist typischerweise in den Gehirnen von AD-Patienten post mortem festzustellen. Deshalb werden verschiedene Formen des A-Beta-Peptids – wie z.B. Fibrillen – für die Entstehung und das Fortschreiten der Krankheiten verantwortlich gemacht. Zusätzlich werden seit einigen Jahren die kleinen, frei diffundierbaren A-Beta-Oligomere als hauptsächliche Verursacher der Entstehung und des Fortschritts der AD gesehen. A-Beta-Monomere, als Bausteine der A-Beta-Oligomeren entstehen im menschlichen Körper ständig und sind vermutlich per se nicht toxisch. A-Beta-Monomere können sich in Abhängigkeit von ihrer Konzentration zufällig zusammen lagern. Die Konzentration ist abhängig von ihrer Bildungs- und Abbaurate im Körper. Findet mit zunehmendem Alter eine Erhöhung der Konzentration an A-Beta-Monomeren im Körper statt, ist eine spontane Zusammenlagerung der Monomere zu A-Beta-Oligomeren immer wahrscheinlicher. Die so entstandenen A-Beta-Oligomeren könnten sich analog zu den Prionen vermehren und letztendlich zur Morbus Alzheimer-Krankheit führen.

**[0004]** Ein wichtiger Unterschied zwischen Prävention und Behandlung oder gar Heilung der AD liegt in der Tatsache, dass eine Prävention schon durch die Verhinderung der Bildung der ersten A-Beta-Oligomere erreicht werden kann. Hierzu sind einige, wenige A-Beta-Liganden ausreichend, die wenig affin und selektiv bezüglich der A-Beta-Oligomere sind.

**[0005]** Die Bildung der A-Beta-Oligomere aus vielen Monomeren ist eine Reaktion hoher Ordnung und damit in hoher Potenz von der A-Beta-Monomer-Konzentration abhängig. Somit führt schon eine kleine Verringerung der aktiven A-Beta-Monomer-Konzentration zu einer Verhinderung der Bildung der ersten A-Beta-Oligomeren. Auf diesem Mechanismus basiert die bisherige Prävention.

**[0006]** Bei der Behandlung von AD ist jedoch von einer völlig veränderten Situation auszugehen. Hier lie-

gen nämlich A-Beta-Oligomere oder evtl. auch schon größere Polymere oder Fibrillen vor, die durch die Prionen-ähnliche Vermehrung der Oligomeren entstanden sind. Dies ist jedoch eine Reaktion niedriger Ordnung und kaum noch von der A-Beta-Monomer-Konzentration abhängig.

**[0007]** Bisher existiert kein zugelassenes Medikament für eine ursächliche Behandlung der Alzheimerischen Demenz (AD). Typischerweise findet man in den Gehirnen von AD-Patienten post-mortem Ablagerungen des sogenannten beta-Amyloid-Peptides (A $\beta$  oder A-Beta) in Plaques. Deshalb werden schon lange verschiedene Formen des A $\beta$ -Oligomeren, z.B: Fibrillen, für die Entstehung und das Fortschreiten von AD verantwortlich gemacht. Seit wenigen Jahren werden besonders die kleinen, frei diffundierbaren A $\beta$ -Oligomere als hauptsächliche Verursacher für die Entstehung und den Fortschritt der AD verantwortlich gemacht. A $\beta$ -Monomere entstehen ständig in dem menschlichen Körper und sind vermutlich für sich gesehen nicht toxisch. Es wird spekuliert, ob sich A $\beta$ -Monomere abhängig von ihrer Konzentration zufällig und damit mit zunehmendem Alter immer wahrscheinlicher spontan zu A $\beta$ -Oligomeren zusammen lagern. Einmal entstandene A $\beta$ -Oligomere könnten sich durch eine Prion-ähnlichen Mechanismus vermehren und letzten Endes zur Krankheit führen. Seit einiger Zeit wird diskutiert, ob AD-ähnlich wie Prion-Krankheiten prinzipiell von Mensch zu Mensch übertragbar ist. Ähnliches gilt für alle Amyloid-assoziierten Krankheiten (z.B. Parkinson) zu. Insbesondere eine mögliche Übertragung durch Bluttransfusion, Verabreichung von Blutprodukten und Organtransplantationen könnte ohne geeignete Tests und Präventionsmethoden zu einer massiven Gefährdung der Gesundheit von Empfängern führen.

**[0008]** Aufgrund dieser Überlegungen sollte es eine Möglichkeit geben, Blut, Blutprodukte und Organe durch (prophylaktische oder präventive) Behandlung von infektiösen Partikeln zu befreien, bzw. diese zu inaktivieren. Es sollte dabei das Ziel sein, toxische A $\beta$ -Oligomere vollständig zu entfernen oder zu vernichten und damit deren Prion-ähnliche Vermehrung zu verhindern.

**[0009]** Aus dem Stand der Technik sind verschiedene Methoden zur Eliminierung von bioschädlichen Stoffen, Biopartikeln, Molekülen und pathologischen Proteinablagerungen bekannt. So gibt es Forschungen, nach welchen Nanomagnete eingesetzt werden, um Blut in wenigen Minuten gezielt von einem Giftstoff zu reinigen. Ebenso ist beschrieben worden, durch direkte Absorption von Lipoproteinen (DALI) LDL-Cholesterin aus dem Blut zu entfernen.

**[0010]** Ferner ist aus der DE 10 2009 037 015 A1 eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Eliminierung von bioschädlichen Stoffen aus Körperflüssig-

keiten bekannt. Die Isolation von Zellen, Biopartikeln oder Molekülen aus Flüssigkeiten wird in der DE 10 2005 063 175 A1 beschrieben. Ferner ist aus der DE 10 2005 031 429 A1 ein Verfahren zur selektiven Bestimmung pathologischer Proteinablagerungen bekannt. Schließlich werden in der DE 10 2005 009 909 A1 Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit fehlgefalteten Proteinen beschrieben.

**[0011]** Die aus dem Stand der Technik bekannten Substanzen verringern die Konzentration von A-Beta-Monomeren und/oder Oligomeren auf verschiedenste Art und Weise. So sind z.B. Gamma-Sekretase-Modulatoren bekannt, die im Tierversuch zur Prävention eingesetzt wurden.

**[0012]** Aus der WO 02/081505 sind verschiedene Sequenzen von D-Aminosäuren bekannt, die an A-Beta-Peptide binden. Diese Sequenzen aus D-Aminosäuren binden mit einer Dissoziationskonstante  $K_D$ -Wert von 4  $\mu\text{M}$  an Amyloid-Beta-Peptide.

**[0013]** Aus der WO 2011/147797 sind Hybridverbindungen bekannt, bestehend aus Aminopyrazolen und Peptiden, die A-Beta-Oligomerisation verhindern.

**[0014]** Eine Verwendung dieser Verbindungen zur Aufreinigung von Blut, Blutprodukten und/oder Organen wird jedoch nicht offenbart.

**[0015]** Bei vielen Substanzen, die im Tierversuch positive Ergebnisse gezeigt haben, konnte diese Wirkung in klinischen Studien am Menschen nicht bestätigt werden. In klinischen Studien der Phase II und III dürfen nur mit klar AD diagnostizierte Menschen behandelt werden. Hier reicht eine geringe Verringerung der A-Beta-Monomerkonzentration nicht mehr aus, um größere Mengen an A-Beta-Oligomeren zu verhindern, und/oder Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu nehmen.

**[0016]** Bisher wird die Alzheimersche Demenz hauptsächlich durch neuro-psychologische Tests diagnostiziert, durch Experimente an Personen, bei denen die Symptome schon erkannt wurden. Es ist jedoch bekannt, dass A-Beta-Oligomere und die zeitlich darauf folgenden Fibrillen und Plaques bis zu 20 Jahre vor dem Auftreten der Symptome im Gehirn der Patienten entstehen, und schon irreversible Schäden verursacht haben können. Allerdings gibt es bisher noch keine Möglichkeit, die AD vor dem Ausbruch der Symptome zu diagnostizieren.

**[0017]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nunmehr Blut, Blutprodukte und/oder Organe durch Behandlung von toxischen und/oder infektiösen Partikeln zu befreien bzw. diese zu inaktivieren. Es ist das Ziel die in Blut, Blutprodukten oder Organen

vorhandenen A $\beta$ -Oligomere, vollständig zu entfernen oder in ungefährliche Formen umzuwandeln.

**[0018]** Gegenstand der Erfindung ist demgemäß Verfahren zur Behandlung (in vitro, ex vivo) von Blut, Blutprodukten und/oder Organen, dadurch gekennzeichnet, dass das Blut, die Blutprodukte und/oder Organe dem menschlichen oder tierischen Körper entnommen werden und Amyloid-Beta-Oligomere entfernt und/oder enttoxifiziert werden.

**[0019]** Das behandelte Blut kann aus einer Blutbank stammen und/oder nach der Behandlung in einer Blutbank gelagert werden.

**[0020]** Ferner ist es möglich, das erfindungsgemäße Verfahren bei gesunden Personen präventiv anzuwenden. Dabei wird das Blut dieser Personen, die keine AD-Symptome aufweisen, von eventuell vorhandenen Amyloid-beta-Oligomeren befreit, ohne Bezug auf Verfahrensschritte zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

**[0021]** Die A $\beta$ -Oligomere können entfernt werden, indem z.B. dem Blut Beads hinzugefügt werden, die A $\beta$ -Oligomere binden oder zurück halten. Zur Behandlung von Blutproben können dafür die A $\beta$ -Oligomere bindenden Substanzen an magnetische Beads gebunden werden. Ein Beispiel für Beads sind Dynabeads der Firma Dynal. Dynabeads<sup>®</sup> M-280 Streptavidin (Dynal A.S., Oslo) sind supramagnetische Mikrokugeln, die mit aufgereinigtem Streptavidin, welches Biotin mit hoher Affinität ( $K_D = 10^{-15}$ ) bindet, kovalent verknüpft sind. Nachfolgend können diese Beads mit den daran gebundenen A $\beta$ -Oligomeren wieder entfernt werden, z.B. durch Affinitätschromatographie, Filtration, Größenausschluss Sedimentation oder Zentrifugation.

**[0022]** In einer Variante der Erfindung können die A $\beta$ -Oligomere entfernt werden, indem das Blut und/oder die Blutprobe über eine Oberfläche geleitet wird, die A $\beta$ -Oligomere bindet oder zurück hält. Erfindungsgemäß können die Moleküle, die A $\beta$ -Oligomere binden bzw. enttoxifizieren (sogenannte Fängermoleküle) auf einem Träger angeordnet sein, über den die flüssige Probe geleitet wird. In einer Variante ist auch für die Fängermoleküle eine Immobilisierung mit Hilfe von Nanomagnetiten möglich. Ebenso ist die Anordnung der Fängermoleküle in einem Dialyse-System möglich. In einer weiteren Variante können die Fängermoleküle aus einem biokompatiblen Material bestehen. Träger können auch Membranen, Filter, Filterschwämme, Beads, Stäbe, Seile, Säulen und Hohlfasern sein.

**[0023]** In einer weiteren Variante betreffend Organe können die A $\beta$ -Oligomere entfernt werden, indem die

Fängermoleküle über und/oder durch ein Organ geleitet werden (in vitro / ex vivo).

**[0024]** In einer weiteren Variante der Erfindung können A $\beta$ -Oligomere inaktiviert werden, indem eine Substanz zugefügt wird, die A $\beta$ -Oligomere in nicht-toxische, nicht-amyloidogene, nicht-infektiöse Formen umwandelt.

**[0025]** Als A $\beta$ -Oligomere-inaktivierende Substanzen oder als A $\beta$ -Oligomere-bindende Substanzen sind alle A $\beta$ -Oligomere-modifizierenden Liganden verwendbar, z.B. A $\beta$ -Antikörper oder A $\beta$ -bindende Peptide. Die einzusetzenden Substanzen sollen eine möglichst hohe Affinität zu A $\beta$ -Oligomeren besitzen. Die entsprechende Dissoziationskonstante soll im  $\mu$ M-Bereich, bevorzugt nM-Bereich, insbesondere pM-Bereich oder noch tiefer liegen. Da das Zielmolekül der therapeutischen Behandlung ein A $\beta$ -Oligomer und damit natürlicher Weise ein multivalentes Target ist, kann in einer Variante der Erfindung für die Behandlung die einzusetzende Substanz aus mehreren Kopien einer bereits effizient A $\beta$ -Oligomer-bindenden Einheit hergestellt werden. Bei Abwesenheit störende Einflüsse (z.B. durch sterische Behinderung) kann ein n-mer einer A $\beta$ -Oligomer-bindenden Einheit, die an A $\beta$ -Oligomer mit einer Dissoziationskonstante ( $K_D$ ) von mindestens x bindet, eine apparente K von  $x^n$  erreicht werden. Um dies zu erreichen existieren verschiedene Möglichkeiten: die A $\beta$ -Oligomer-bindenden Einheiten (Monomereinheiten) können kovalent oder nicht-kovalent (z.B. eine Biotin-Gruppe oder einen Streptavidin-Tetramer) miteinander verknüpft werden. In einer Variante der Erfindung können beliebig viele Kopien auf der Oberfläche von Beads immobilisiert werden.

**[0026]** Im Sinne der vorliegenden Erfindung bezeichnet der Begriff A-Beta-Oligomere sowohl A-Beta-Aggregate als auch A-Beta-Oligomere und auch kleine frei diffundierende A-Beta-Oligomere. Oligomer im Sinne der Erfindung ist ein Polymer gebildet aus 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20 Monomeren oder Vielfachen davon.

**[0027]** Das vorliegende Verfahren wird bevorzugt außerhalb des menschlichen oder tierischen Körpers durchgeführt. Die hierfür verwendeten Begriffe sind in vitro oder ex vivo.

**[0028]** In einer Ausführung handelt es sich bei den Polymeren um Peptide. Diese bestehen bevorzugt im Wesentlichen aus D-Aminosäuren.

**[0029]** Im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet der Begriff „im Wesentlichen aus D-Aminosäuren“, dass die einzusetzenden Monomere mindestens 60%, bevorzugt 75%, 80%, besonders bevorzugt 85%, 90%, 95%, insbesondere 96%, 97%, 98%, 99%, 100% aus D-Aminosäuren aufgebaut sind.

**[0030]** In einer Variante der Erfindung werden Monomere eingesetzt, die an ein A-Beta-Monomer und/oder A-Beta-Oligomere und/oder Fibrillen des A-Beta-Peptids mit einer Dissoziationskonstante ( $K_D$ -Wert) von höchstens 500  $\mu$ M, bevorzugt 250, 100, 50  $\mu$ M, besonders bevorzugt 25, 10, 6  $\mu$ M, insbesondere 4  $\mu$ M bindet.

**[0031]** Das Polymer enthält 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder mehr der oben beschriebenen Monomere.

**[0032]** In einer weiteren Ausführung werden die Monomere ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61 und SEQ ID NO: 62 sowie Homologe davon.

**[0033]** In einer weiteren Variante binden die Polymere an die Multimerisierungsdomäne des Amyloid beta-Peptids.

**[0034]** Der Begriff „Multimerisierungsdomäne“ definiert diejenigen Domänen des Amyloid beta-Peptids, die mit der Interaktion der Amyloid beta-Peptide untereinander zu tun haben. In einer Variante erfüllen die Aminosäuren 10–42 des Amyloid beta-Peptids diese Funktion.

**[0035]** In einer weiteren Variante weisen die Monomere Sequenzen auf, die sich von den angegebenen Sequenzen um bis zu drei Aminosäuren unterscheiden. Ferner werden als Monomere auch Sequenzen eingesetzt, die die oben genannten Sequenzen enthalten.

**[0036]** In einer weiteren Variante weisen die Monomere Fragmente der oben genannten Sequenzen auf oder weisen homologe Sequenzen zu den oben genannten Sequenzen auf.

**[0037]** „Homologe Sequenzen“ oder "Homologe" bedeutet im Sinne der Erfindung, dass eine Aminosäuresequenz eine Identität mit einer der oben genannten

ten Aminosäuresequenz der Monomere von mindestens 50, 55, 60, 65, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 % aufweist. Anstelle des Begriffs "Identität" werden in der vorliegenden Beschreibung die Begriffe "homolog" oder "Homologie" gleichbedeutend verwendet. Die Identität zwischen zwei Nukleinsäuresequenzen oder Polypeptidsequenzen wird durch Vergleich mit Hilfe des Programms BESTFIT basierend auf dem Algorithmus von Smith, T.F. und Waterman, M.S (Adv. Appl. Math. 2: 482–489 (1981)) berechnet unter Einstellung folgender Parameter für Aminosäuren: Gap creation penalty: 8 und Gap extension penalty: 2; und folgender Parameter für Nukleinsäuren: Gap creation penalty: 50 und Gap extension penalty: 3. Bevorzugt wird die Identität zwischen zwei Nukleinsäuresequenzen oder Polypeptidsequenzen durch die Identität der Nukleinsäuresequenz / Polypeptidsequenz über die jeweils gesamte Sequenzlänge definiert, wie sie durch Vergleich mit Hilfe des Programms GAP basierend auf dem Algorithmus von Needleman, S.B. und Wunsch, C.D. (J. Mol. Biol. 48: 443–453) unter Einstellung folgender Parameter für Aminosäuren berechnet wird: Gap creation penalty: 8 und Gap extension penalty: 2; und die folgenden Parameter für Nukleinsäuren Gap creation penalty: 50 und Gap extension penalty: 3. Zwei Aminosäuresequenzen sind im Sinne der vorliegenden Erfindung identisch wenn sie die selbe Aminosäuresequenz besitzen.

**[0038]** Unter Homologe sind in einer Variante die entsprechenden retro-inversen Sequenzen der oben genannten Monomere zu verstehen. Mit dem Begriff "retro-inverse Sequenz" wird erfindungsgemäß eine Aminosäuresequenz bezeichnet, die sich aus Aminosäuren in der enantiomeren Form zusammensetzt (invers: Chiralität des alpha-C-Atoms invertiert) und bei der zusätzlich die Sequenzreihenfolge zur ursprünglichen Aminosäuresequenz umgekehrt wurde (retro = rückwärts).

**[0039]** Das Polymer ist aus identischen Monomeren aufgebaut, oder enthält verschiedene Monomere.

**[0040]** In einer Alternative ist das Polymer aus jeder beliebige Kombination aus 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder mehr der oben beschriebenen Monomere aufgebaut.

**[0041]** In einer Ausführung ist das Polymer ein Dimer aus zwei D3-Monomeren (SEQ ID NO: 13). Dimere können beispielsweise über chemische Synthese bzw. Peptidsynthese hergestellt werden.

**[0042]** In einer Ausführung der Erfindung sind die Monomere kovalent miteinander verknüpft. In einer weiteren Ausführung sind die Monomere nicht kovalent miteinander verbunden.

**[0043]** Eine kovalente Verbindung bzw. Verknüpfung der Monomer-Einheiten liegt im Sinne der Erfindung vor, falls die Peptide Kopf an Kopf, Schwanz an Schwanz oder Kopf an Kopf linear miteinander verknüpft werden, ohne dass dazwischen Linker oder Linker-Gruppen eingesetzt werden.

**[0044]** Eine nicht kovalente Verknüpfung im Sinne der Erfindung liegt vor, falls die Monomere über Biotin und Streptavidin, insbesondere Streptavidin-Tetramer miteinander verknüpft sind.

**[0045]** Eine kovalente Verknüpfung kann erreicht werden, indem die Monomer-Einheiten Kopf an Kopf, Schwanz an Schwanz oder Kopf an Schwanz linear gekoppelt werden, jeweils ohne Linker oder mit einer Linker-Gruppe. In einer Alternative ist auch eine Verknüpfung in einem Baum-artigen Gerüst (Dendrimere) auf einem Plattform-Molekül oder einer Kombination dieser Optionen möglich. Hierbei können auch nicht-identische Monomer-Einheiten kombiniert werden.

**[0046]** Das Polymer ist dadurch gekennzeichnet, dass es Amyloid-Beta-Oligomere mit einer Dissoziationskonstante von höchstens 1 mM, bevorzugt 800, 600, 400, 200, 100, 10  $\mu$ M, besonders bevorzugt 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 50 nM, insbesondere bevorzugt, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 50 pM, am meisten bevorzugt höchstens 20 pM bindet.

**[0047]** Das Polymer ist geeignet zur Verwendung in der Medizin.

**[0048]** In einer Ausführung handelt es sich um ein Polymer, welches zur Behandlung von Morbus Alzheimer eingesetzt werden kann. In einer weiteren Ausführung handelt es sich um ein Polymer, welches zur Behandlung von Parkinson, Creutzfeldt Jakob Disease (CJD), Scrapie, bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE), oder Diabetes eingesetzt werden kann.

**[0049]** Die aufgebauten Polymere aus Monomeren, die ihrerseits an A-Beta-Oligomeren binden, zeigen deutliche, synergetische Effekte in Bezug auf ihre Selektivität und Affinität zu den A-Beta-Oligomeren im Vergleich zu den Monomeren. Mit anderen Worten: Die erfindungsgemäßen Polymere sind den Monomeren überlegen. Synergetische Effekte im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Effekte, die eine höhere Selektivität und Affinität bezüglich der A-Beta-Oligomeren zeigen, insbesondere des  $K_D$ -Wertes betreffend die Bindung an A-Beta-Oligomere als die Monomere einzeln oder in ihrer Addition.

**[0050]** Unter einem Linker sind ein oder mehrere Moleküle zu verstehen, die über kovalente Bindungen an die Monomere gebunden sind, wobei diese

Linker untereinander auch durch kovalente Bindungen verknüpft sein können.

**[0051]** In einer Alternative der vorliegenden Erfindung werden durch die Linker die durch die Monomere vorgegebenen Eigenschaften des Polymers, nämlich die Bindung an A-Beta-Oligomere, nicht verändert.

**[0052]** In einer weiteren Alternative bewirken die Linker eine Veränderung der Eigenschaften des Polymers, die durch die Monomere vorgegeben sind. In einer solchen Ausführung wird die Selektivität und/oder Affinität der erfindungsgemäßen Polymere bezüglich der A-Beta-Oligomere verstärkt und/oder die Dissoziationskonstante herabgesetzt. In einer weiteren Ausführung werden die Linker so ausgewählt oder können so angeordnet sein, dass sie die sterische Wirkung der erfindungsgemäßen Polymere derart verändern, dass diese selektiv nur an A-Beta-Oligomere einer bestimmten Größe binden.

**[0053]** Eine solche Änderung der sterischen Wirkung der erfindungsgemäßen Polymere kann auch durch den Aufbau verzweigter erfindungsgemäßen Polymere, durch Dendrimere eines besonderen Aufbaus oder den entsprechenden Aufbau des Polymers mittels Monomere und einem Plattformmolekül oder Kombinationen dieser Optionen erreicht werden.

**[0054]** Weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Zusammensetzung sowie deren Verwendung zur Bestimmung von Morbus Alzheimer, in der das D-Peptid

a) eine retro-inverse Sequenz des Amyloid beta-Peptids oder Amyloid beta-Peptid-Teilfragmenten enthält und vollständig aus D-Aminosäuren besteht und/oder

b) an die Multimerisierungsdomäne des Amyloid beta-Peptids bindet und/oder

c) die Sequenz SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61 oder SEQ ID NO: 62 enthält

oder aufweist und vollständig aus D-Aminosäuren besteht und/oder

d) D-Peptide mit der Sequenz SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61 oder SEQ ID NO: 62 enthält oder aufweist, wobei die D-Peptide teilweise L-Aminosäuren enthalten und/oder

e) homologe Sequenzen zu SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61 oder SEQ ID NO: 62 enthält oder aufweist.

**[0055]** „D-Peptide“ bestehen in einer Variante aus einer retro-inversen Sequenz zum Amyloid beta-Peptid oder Amyloid beta-Peptid-Teilfragmenten und vollständig aus D-Aminosäuren.

**[0056]** Ein „Teilfragment“ besteht aus 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 oder mehr Aminosäuren homolog zur Aminosäuresequenz des Amyloid beta-Peptids.

**[0057]** In einer weiteren Variante binden die D-Peptide an die Multimerisierungsdomäne des Amyloid be-

ta-Peptids. In einer weiteren Variante weisen die D-Peptide die Sequenz SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61 oder SEQ ID NO: 62 auf und bestehen vollständig aus D-Aminosäuren. In einer weiteren Variante weisen die D-Peptide eine der oben genannten Sequenzen auf, und enthalten teilweise L-Aminosäuren. In einer weiteren Variante weisen die D-Peptide homologe Sequenzen zu den oben genannten Sequenzen auf. Unter „D-Peptid“ wird ein Peptid verstanden, welches sich aus Aminosäuren in der D-Form zusammensetzt.

**[0058]** In einer Variante der Erfindung weisen die D-Peptide auch teilweise L-Aminosäuren auf. „Teilweise“ L-Aminosäuren bedeutet, dass 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder mehr Aminosäuren homolog zur Aminosäuresequenz des aus D-Aminosäuren bestehenden D-Peptids durch jeweils die gleiche Aminosäure in der L-Konformation ersetzt sind.

**[0059]** „D-Peptide“ bestehen in einer Variante aus einer retro-inversen Sequenz zum Amyloid beta-Peptid oder Amyloid beta-Peptid-Teilfragmenten und vollständig aus D-Aminosäuren.

**[0060]** Ein „Teilfragment“ besteht aus 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 oder mehr Aminosäuren homolog zur Aminosäuresequenz des Amyloid beta-Peptids.

**[0061]** In einer weiteren Variante binden die erfindungsgemäßen D-Peptide an die Multimerisierungsdomäne des Amyloid beta-Peptids. In einer weiteren Variante weisen die D-Peptide die oben genannten Sequenzen SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID

NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61 oder SEQ ID NO: 62 auf und bestehen vollständig aus D-Aminosäuren.

„D3“-Peptid: rprtrlhthrn (SEQ ID NO: 1) retro-inverso-A-beta(1-16)  
: kqhhveygsdhrfead (SEQ ID NO: 2)

**[0062]** In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst das Peptid das Sequenzmotiv SHYRHISP (SEQ ID NO: 3) oder aktive Fragmente davon.

**[0063]** In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst das Peptid das Sequenzmotiv GISWQQSHHLVA (SEQ ID NO: 4) oder aktive Fragmente davon.

**[0064]** In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst das Peptid das Sequenzmotiv PRTRLHTH (SEQ ID NO: 5) oder aktive Fragmente davon.

**[0065]** In einer weiteren Variante wird das Peptid ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Peptiden mit den D-Aminosäure-Sequenzen: a) QSHYRHISPAQV (SEQ ID NO: 6); b) QSHYRHISPDQV (SEQ ID NO: 7); c) QSHYRHISPAR (SEQ ID NO: 8); d) KSHYRHISPAKV (SEQ ID NO: 9); e) RPRTRLHTHRNR (SEQ ID NO: 10); i) RPRTRLHTHRTE (SEQ ID NO: 11); und g) KPRTRLHTHRNR (SEQ ID NO: 12); Bevorzugt sind ferner Sequenzen, die sich von den Sequenzen a) bis g) um bis zu drei Aminosäuren unterscheiden; sowie Sequenzen, die die Sequenzen a) bis g) sowie Sequenzen, die sich von den Sequenzen a) bis g) um bis zu drei Aminosäuren unterscheiden, umfassen.

**[0066]** In einer weiteren Variante weisen die D-Peptide Fragmente der oben genannten Sequenzen auf oder weisen homologe Sequenzen zu den oben genannten Sequenzen auf.

**[0067]** Erfindungsgemäß sind auch definierte, homogene und stabile Präparationen von Standards zur Quantifizierung von pathogenen Aggregaten oder Oligomeren aus körpereigenen Proteinen, insbesondere zur Behandlung von Blut, Blutprodukten und/oder Organen verwendbar. Einsetzbar sind hier Standards zur Quantifizierung von Oligomeren oder pa-

thogenen Aggregaten, die eine Proteinaggregations-erkrankung oder eine amyloide Degeneration oder Proteinvielfaltungserkrankung kennzeichnen. Hierbei wird ein Polymer aus Polypeptidsequenzen aufgebaut, die bezüglich ihrer Sequenz identisch im entsprechenden Teilbereich mit den körpereigenen Proteinen sind oder eine Homologie von mindestens 50 % über den entsprechenden Teilbereich mit den körpereigenen Proteinen aufweisen, die eine Proteinaggregationserkrankung oder eine amyloide Degeneration oder Proteinfaltungserkrankung kennzeichnen, wobei die Polymere nicht aggregieren.

**[0068]** Als Standard im Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine allgemein gültige und akzeptierte, feststehende Bezugsgröße bezeichnet, die zum Vergleichen und Bestimmen von Eigenschaften und/oder Menge dient, insbesondere zur Bestimmung der Größe und Menge von pathogenen Aggregaten aus körpereigenen Proteinen. Der Standard im Sinne der vorliegenden Erfindung kann zum Kalibrieren von Geräten und/oder Messungen verwendet werden.

**[0069]** Im Sinne der vorliegenden Erfindung können unter dem Begriff „Proteinaggregationserkrankung“ auch amyloide Degenerationen und Proteinfaltungserkrankungen zusammengefasst werden. Beispiele solcher Krankheiten und die damit verbundenen körpereigenen Proteine sind: A-Beta- und Tau-Protein für AD, alpha-Synuclein für Parkinson, Amylin für Diabetes oder Prion-Protein für Prion-Erkrankungen, zum Beispiel wie die humane Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD), die Schafskrankheit Scrapie und die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE).

**[0070]** Unter dem Begriff „entsprechender Teilbereich“ körpereigener Proteine ist jene Peptidsequenz zu verstehen, die gemäß den erfindungsgemäßen Definitionen eine identische oder mit der angegebenen Prozentzahl homologe Peptidsequenz eines Monomers, aus dem die erfindungsgemäßen Standards aufgebaut werden, aufweist.

**[0071]** Wesentlich für die erfindungsgemäßen Standards ist, dass die Standards nicht aggregieren, bevorzugt durch die Verwendung von monomeren Sequenzen, die nicht aggregieren, da der „entsprechender Teilbereich“ körpereigener Proteine für die Aggregation nicht verantwortlich ist, oder die durch Blockierung der für die Aggregation verantwortlichen Gruppen nicht aggregieren.

**[0072]** Aggregate im Sinne der vorliegenden Erfindung sind

- Partikel die aus mehreren, bevorzugt gleichen Bausteinen bestehen, die nicht kovalent miteinander verbunden sind und/oder
- nicht-kovalente Zusammenlagerungen mehrerer Monomere.

**[0073]** In einer Ausführung der vorliegenden Erfindung besitzen die Standards eine genau definierte Anzahl von Epitopen, die kovalent miteinander verknüpft sind (unmittelbar oder über Aminosäuren, Spacer und/oder funktionelle Gruppen) für die Bindung der entsprechenden Sonden.

**[0074]** Sonden im Sinne der Erfindung werden ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Antikörper, Nanobody und Affibody.

**[0075]** Die Zahl der Epitope wird dadurch bestimmt, dass eine Polypeptid-Sequenz verwendet wird, die bezüglich ihrer Sequenz identisch mit jenem Teilbereich der körpereigenen Proteine ist, die ein Epitop bildet bzw. eine Homologie von mindestens 50 % mit diesem Teilbereich aufweist, und dabei die biologische Aktivität des Epitopes besitzt.

**[0076]** In einer weiteren Ausführung der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei den Epitopen um Epitope des A-Beta-Peptids ausgewählt aus den Teilbereichen A-Beta 1–11, A-Beta 3–11 oder pyroGluA-Beta 3–11, zum Beispiel des humanen N-terminale Epitops (mit folgender Sequenz: DAEFRHDSGYE (1–11) (SEQ ID NO: 17)).

**[0077]** Das erfindungsgemäße Standardmolekül ist ein Polymer aus den oben definierten Polypeptid-Sequenzen. Unter Oligomer im Sinne der Erfindung ist ein Polymer aus 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20 Monomeren (unter Monomer ist die o.g. Polypeptid-Sequenz zu verstehen) gebildet, oder Vielfache davon, bevorzugt 2–16, 4–16, 8–16, besonders bevorzugt 8 oder 16, oder Vielfache davon.

**[0078]** In einer Alternative der vorliegenden Erfindung sind die Standards wasserlöslich.

**[0079]** In einer Alternative der vorliegenden Erfindung sind die Standards aus gleichen Polypeptid-Sequenzen aufgebaut.

**[0080]** In einer weiteren Alternative der vorliegenden Erfindung sind die Standards aus unterschiedlichen Polypeptid-Sequenzen aufgebaut.

**[0081]** In einer Alternative der vorliegenden Erfindung werden solche oben definierte Polypeptid-Sequenzen in einer linearen-Konformation aneinandergereiht.

**[0082]** In einer Alternative der vorliegenden Erfindung werden solche oben definierte Polypeptid-Sequenzen zu einem verzweigten, erfindungsgemäßen Oligomer aneinandergereiht.

**[0083]** In einer Alternative der vorliegenden Erfindung werden solche oben definierte Polypeptid-Se-

quenzen zu einem cross-linked, erfindungsgemäßen Oligomer aneinandergereiht. Verzweigte oder cross-linked, erfindungsgemäße Oligomere könne durch Verknüpfung einzelner Bausteine mittels Lysin oder mittels Click-Chemie hergestellt werden.

**[0084]** Die Erfindung betrifft in einer Alternative ein Standardmolekül, enthaltend oder aufgebaut aus Kopien des aminoterminalen Teils des A-Beta-Peptids, ausgewählt aus den Teilbereichen A-Beta 1–11, A-Beta 3–11, oder pyroGluA-Beta 3–11, zum Beispiel des humanen N-terminale Epitops (mit folgender Sequenz: DAEFRHDSGYE (1–11) (SEQ ID NO: 17)).

**[0085]** Die Vervielfältigung der Epitope durch funktionelle Gruppen kann vor oder nach der Synthese der einzelnen Bausteine durchgeführt werden. Charakteristisch für die erfindungsgemäßen Standards ist die kovalente Verknüpfung der Polypeptid-Sequenzen.

**[0086]** Die erfindungsgemäß einzusetzenden Polypeptid-Sequenzen können identisch mit der Sequenz des A-Beta-Vollängen-Peptids sein oder zeigen eine Homologie von 50, 55, 60, 65, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 % mit der Sequenz des A-Beta-Vollängen-Peptid.

**[0087]** Alternativ werden auch zum Aufbau der erfindungsgemäßen Standard-Moleküle Polypeptid-Sequenzen eingesetzt, die identisch mit einem Teilbereich des A-Beta-Vollängen-Peptids sind, bzw. eine Homologie von 50, 60, 65, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 % mit einem Teilbereich des A-Beta-Vollängen-Peptids zeigen.

**[0088]** Wesentlich für die erfindungsgemäß eingesetzten Sequenzen ist ihre Eigenschaft nicht (oder nur gemäß den Bedingungen kontrolliert) zu aggregieren und/oder ihre die Aktivität als Epitop.

**[0089]** In einer weiteren Ausführung der vorliegenden Erfindung sind die Standards als Dendrimere aufgebaut. Die erfindungsgemäßen Dendrimere sind aus den oben beschriebenen erfindungsgemäß zu verwendenden Polypeptid-Sequenzen aufgebaut und können ein zentrales Gerüstmolekül enthalten.

**[0090]** Die erfindungsgemäßen Dendrimere enthalten in einer Variante Polypeptid-Sequenzen, die eine Sequenz besitzen, die identisch mit einem Teilbereich des A-Beta-Peptids ist, oder eine mindestens 50 %ige Homologie zu dem entsprechenden Teilbereich zeigt.

**[0091]** Erfindungsgemäß ist unter dem Begriff mindestens 50 %ige Homologie auch eine höhere Homologie zu verstehen, ausgewählt aus der Gruppe be-

stehend aus 50, 55, 60, 65, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 % zu verstehen.

**[0092]** Standards, vorteilhaft mit höherer Löslichkeit im Wässrigen als pathogene Aggregate oder Oligomere aus körpereigenen Proteinen, sind in einer Ausführung der Erfindung aus Polypeptid-Sequenzen gebildet, die identisch mit dem N-terminalen Bereich des A-Beta-Peptids sind oder mindestens 50 %ige Homologie dazu aufweisen. Erfindungsgemäß ist unter dem N-terminalen Bereich von einem A-Beta-Polypeptid die Aminosäuresequenz A-Beta 1–8, A-Beta 1–11, A-Beta 1–16, A-Beta 3–11 oder pyroGluA-Beta 3–11 zu verstehen.

**[0093]** Ein erfindungsgemäß einsetzbares Standardmolekül kann Epitope für mindestens 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder mehr verschiedene Sonde enthalten.

**[0094]** Epitope charakteristisch für verschiedene Sonden können in die erfindungsgemäßen Standards dadurch eingebaut werden, dass Polypeptid-Sequenzen verwendet werden, die identisch mit unterschiedlichen Bereichen des A-Beta-Peptids sind, bzw. mindestens eine 50 %ige Homologie dazu aufweisen, aber die Aktivität des entsprechenden Epitops besitzen.

**[0095]** In einer Ausführung werden hierzu Polypeptidsequenzen eingesetzt, die identisch oder eine 50 %ige Homologie mit dem N-terminalen Bereich des A-Beta-Polypeptids aufweisen, sowie Polypeptid-Sequenzen, die identisch bzw. mindestens eine 50 %ige Homologie mit dem C-Terminus des A-Beta-Polypeptids aufweisen.

**[0096]** In einer Ausführung der vorliegenden Erfindung enthalten die Standardmoleküle sog. Spacer.

**[0097]** Unter einem Spacer ist ein Molekül zu verstehen, das über kovalente Bindungen in das Standardmolekül eingebaut ist, und bestimmte physikalische und/oder chemische Eigenschaften besitzt, durch welche die Eigenschaften des Standardmoleküls verändert werden. In einer Ausführung der erfindungsgemäßen Standards werden hydrophile oder hydrophobe, bevorzugt hydrophile Spacer, eingesetzt. Hydrophile Spacer werden ausgewählt aus der Gruppe der Moleküle, gebildet aus Polyethylenglycol, Zucker, Glycerin, Poly-L-Lysin oder beta-Alanin.

**[0098]** Die erfindungsgemäß einsetzbaren Standards enthalten in einer Alternative der vorliegenden Erfindung (weitere) funktionelle Gruppen.

**[0099]** Unter funktionellen Gruppen sind Moleküle zu verstehen, die kovalent an die Standardmoleküle gebunden sind. In einer Variante enthalten die funktionellen Gruppen Biotin-Gruppen. Dadurch wird

eine starke kovalente Bindung an Streptavidin ermöglicht. Standardmoleküle enthaltend Biotin-Gruppen können so an Moleküle, enthaltend Streptavidin-Gruppen, gebunden werden. Falls die erfindungsgemäß einsetzbaren Standardmoleküle Biotin und/oder Streptavidin-Gruppen enthalten, können so größere Standards zusammengebaut werden oder mehrere, ggf. unterschiedliche Standardmoleküle, an ein Gerüst gebunden werden.

**[0100]** In einer weiteren Alternative der vorliegenden Erfindung enthalten die Standardmoleküle Farbstoffe zur spektralphotometrischen Bestimmung und/oder aromatische Aminosäuren. Aromatische Aminosäuren sind z.B. Tryptophane, Tyrosin, Phenylalanin oder Histidin, bzw. ausgewählt aus dieser Gruppe. Durch den Einbau von Tryptophan wird eine spektralphotometrische Bestimmung der Konzentration von Standards in Lösung ermöglicht.

**[0101]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind der Einsatz von Dendrimern enthaltenden Polypeptiden, die bezüglich ihrer Sequenz identisch im entsprechenden Teilbereich mit den körpereigenen Proteinen sind oder eine Homologie von mindestens 50 % über den entsprechenden Teilbereich mit den körpereigenen Proteinen aufweisen, die eine Proteinaggregationserkrankung kennzeichnen.

**[0102]** Die Dendrimere können jede der oben beschriebenen Merkmale der Standards oder jede beliebige Kombination davon enthalten.

**[0103]** In einer Alternative der vorliegenden Erfindung handelt es sich Dendrimere enthaltend eine genau definierte Anzahl von Epitopen für die kovalente Bindung von Sonden besitzt, Dendrimer enthaltend Epitope des A-beta-Peptids.

**[0104]** Zur Untersuchung von Blut, Blutprodukten und/oder Organen auf Amyloid-Beta-Oligomere kann ein Standard eingesetzt werden, zur Quantifizierung von pathogenen Aggregaten oder Oligomeren aus körpereigenen Proteinen, die eine Proteinaggregationserkrankung oder eine amyloide Degeneration oder Proteinfaltungserkrankung kennzeichnen, dadurch gekennzeichnet, dass ein Polymer aus Polypeptidsequenzen aufgebaut wird, die bezüglich ihrer Sequenz identisch im entsprechenden Teilbereich mit den körpereigenen Proteinen sind oder eine Homologie von mindestens 50 % über den entsprechenden Teilbereich mit jenen körpereigenen Proteinen aufweisen, die eine Proteinaggregationserkrankung oder eine amyloide Degeneration oder Proteinfaltungserkrankung kennzeichnen, wobei die Polymere nicht aggregieren.

**[0105]** Der Standard kann für die Bindung von Sonden eine genau definierte Anzahl von Epitopen besitzen, die kovalent miteinander verknüpft sind.

**[0106]** Der Standard kann auch Epitope des A-beta-Peptids enthalten und/oder die erfindungsgemäßen Sequenzen.

**[0107]** Zur Untersuchung von Blut, Blutprodukten und/oder Organen auf Amyloid-Beta-Oligomere kann auch folgendes Verfahren zur selektiven Quantifizierung von A-Beta-Aggregaten eingesetzt werden: Verfahren umfassend die Immobilisierung von A-Beta-Fängermolekülen auf einem Substrat, Auftragen der zu untersuchenden Probe auf das Substrat, Hinzufügen von für die Detektion gekennzeichneten Sonden, die durch spezifische Bindung an A-Beta-Aggregate diese markieren und Detektion der markierten Aggregate.

**[0108]** Dieses Verfahren zur selektiven Quantifizierung und/oder Charakterisierung von A-Beta-Aggregaten umfasst folgende Schritte:

- a) Auftragen der zu untersuchenden Probe auf das Substrat,
- b) Hinzufügen von für die Detektion gekennzeichneten Sonden, die durch spezifische Bindung an A-Beta-Aggregate diese markieren und
- c) Detektion der markierten Aggregate, wobei

Schritt b) vor Schritt a) durchgeführt werden kann.

**[0109]** Es werden auch Standards zur Verfügung gestellt, die eine exakte und quantitative Bestimmung von pathogenen Aggregaten oder Oligomeren aus körpereigenen Proteinen möglich machen. Die Standards sollen als interne oder externe Standards einsetzbar sein.

**[0110]** Ferner können genau definierte, homogene und stabile Präparationen von Standards zur Quantifizierung von pathogenen Aggregaten oder Oligomeren aus körpereigenen Proteinen verwendet werden.

**[0111]** Standards zur Quantifizierung von Oligomeren oder pathogenen Aggregaten, die eine Proteinaggregationserkrankung oder eine amyloide Degeneration oder Proteinfaltungserkrankung kennzeichnen, sind dadurch gekennzeichnet, dass ein Polymer aus Polypeptidsequenzen aufgebaut wird, die bezüglich ihrer Sequenz identisch im entsprechenden Teilbereich mit den körpereigenen Proteinen sind oder eine Homologie von mindestens 50 % über den entsprechenden Teilbereich mit den körpereigenen Proteinen aufweisen, die eine Proteinaggregationserkrankung oder eine amyloide Degeneration oder Proteinfaltungserkrankung kennzeichnen, wobei die Polymere nicht aggregieren.

**[0112]** Der Standard kann dadurch gekennzeichnet sein, dass dieser eine genau definierte Anzahl von Epitopen, die kovalent miteinander verknüpft sind, für die Bindung von Sonden besitzt.

**[0113]** Der Standard kann ferner dadurch gekennzeichnet sein, dass er Epitope des A-beta-Peptids und/oder die erfindungsgemäßen Sequenzen enthält.

**[0114]** Die Standards werden erfindungsgemäß als Fängermoleküle eingesetzt. In einer Alternative werden die Standards zur Entfernung und/oder Enttoxifizierung von Amyloid-Beta-Oligomere in Blut, Blutprodukten und/oder Organen verwendet.

**[0115]** In einer anderen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein Kit, welches erfindungsgemäßen Standard und/oder Sequenzen umfasst. Die Verbindungen und/oder Komponenten des Kits der vorliegenden Erfindung können in Behältern gegebenenfalls mit/in Puffern und/oder Lösung, verpackt sein. Alternativ können einige Komponenten in demselben Behälter verpackt sein. Zusätzlich dazu oder alternativ dazu könnten eine oder mehrere der Komponenten an einem festen Träger, wie z.B. einer Glasplatte, einem Chip oder einer Nylonmembran oder an die Vertiefung einer Mikrotiterplatte, adsorbiert sein. Ferner kann das Kit Anweisungen für den Gebrauch des Kits für eine Beliebige der Ausführungsformen enthalten.

**[0116]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Kit zur selektiven Quantifizierung von A-Beta-Aggregaten gemäß dem oben beschriebenen Verfahren. Ein solches Kit kann ein oder mehrere der folgenden Komponenten enthalten:

- Substrat aus Glas das mit einem hydrophoben Stoff beschichtet ist;
- Standard;
- Fängermolekül;
- Sonde;
- Substrat mit Fängermolekül;
- Lösungen;
- Puffer.

**[0117]** Die Verbindungen und/oder Komponenten des Kits der vorliegenden Erfindung können in Behältern gegebenenfalls mit/in Puffern und/oder Lösung, verpackt sein. Alternativ können einige Komponenten in demselben Behälter verpackt sein. Zusätzlich dazu oder alternativ dazu könnten eine oder mehrere der Komponenten an einem festen Träger, wie z.B. einer Glasplatte, einem Chip oder einer Nylonmembran oder an die Vertiefung einer Mikrotiterplatte, adsorbiert sein. Ferner kann das Kit Anweisungen für den Gebrauch des Kits für eine Beliebige der Ausführungsformen enthalten.

**[0118]** In einer weiteren Variante des Kits sind auf dem Substrat die oben beschriebenen Fängermoleküle immobilisiert. Zusätzlich kann das KIT Lösungen und/oder Puffer enthalten. Zum Schutz der Dextranoberfläche und/oder der darauf immobilisierten Fän-

germoleküle können diese mit einer Lösung oder einem Puffer überschichtet werden.

**[0119]** Das Kit kann auch mindestens einen Standard oder mindestens ein Dendrimer zur Quantifizierung von pathogenen Aggregaten oder Oligomeren aus körpereigenen Proteinen, die eine Proteinaggregationserkrankung enthalten.

**[0120]** Polymere, D-Peptide, Antikörper, und/oder Verbindungen die erfindungsgemäß in einem Verfahren zur Behandlung (in vitro) von Blut, Blutprodukten und/oder Organen zur Entfernung und/oder Enttoxifizierung von Amyloid-Beta-Oligomeren einsetzbar sind, sind nachfolgend dargestellt:

D3: rprtrlhthnr (SEQ ID NO: 1)

D3D3: rprtrlhthnrprtrlhthnr (SEQ ID NO: 13)

D3nwnD3: rprtrlhthnrnwnrprtrlhthnr (SEQ ID NO: 14)

doppel-D3-freie-Ntermini: (rprtrlhthnr)<sub>2</sub>-PEG3 (SEQ ID NO: 15)

doppel-D3-freie-Ctermini: PEG5-(rprtrlhthnr)<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 16)

kqhhveygsdhrfead (SEQ ID NO: 2)

shyrhisp (SEQ ID NO: 3)

giswqqshhlva (SEQ ID NO: 4)

prtrlhth (SEQ ID NO: 5)

qshyrhispaqv (SEQ ID NO: 6)

qshyrhispdqv (SEQ ID NO: 7)

qshyrhispar (SEQ ID NO: 8)

kshyrhispakv (SEQ ID NO: 9)

rprtrlhthnr (SEQ ID NO: 10)

rprtrlhthrte (SEQ ID NO: 11)

kprrlhthnr (SEQ ID NO: 12)

daefrhdsgye (SEQ ID NO: 17)

hhghspnvsqvr (SEQ ID NO: 18)

gsfstqvgsllhr (SEQ ID NO: 19)

htgtqsyvprl (SEQ ID NO: 20)

tlayaraymvap (SEQ ID NO: 21)

tlayaraymvap (SEQ ID NO: 22)

atpqnldlktfph (SEQ ID NO: 23)

tqpetdlrvqf (SEQ ID NO: 24)

citwptglty (SEQ ID NO: 25)

tfletgpiyadg (SEQ ID NO: 26)

lvpthrhwpvt (SEQ ID NO: 27)

appgnwrnylmp (SEQ ID NO: 28)

dnysnyvpgtkp (SEQ ID NO: 29)

svsvgmkpssrp (SEQ ID NO: 30)

slpnpfsvssfg (SEQ ID NO: 31)

yvhnpyhlpnpp (SEQ ID NO: 32)

crrlhtyigpvt (SEQ ID NO: 33)

gatmkkmdhtv (SEQ ID NO: 34)

lgktqklsdahs (SEQ ID NO: 35)

ddqarpymaygp (SEQ ID NO: 36)

gdtwvnmvsmvh (SEQ ID NO: 37)

gytwvnmvsmvh (SEQ ID NO: 38)

wtnvarlatpy (SEQ ID NO: 39)

qtqalyhsrqvh (SEQ ID NO: 40)

nsqtqtlhlfph (SEQ ID NO: 41)

hntsanilhssh (SEQ ID NO: 42)

shinptsfwpap (SEQ ID NO: 43)  
 tfsnplymwprp (SEQ ID NO: 44)  
 gpspfnpqptpv (SEQ ID NO: 45)  
 fsdhksptpppr (SEQ ID NO: 46)  
 stsvyppppsaw (SEQ ID NO: 47)  
 yglptqansmql (SEQ ID NO: 48)  
 hnrtdntyirpt (SEQ ID NO: 49)  
 lqqplgnnrps (SEQ ID NO: 50)  
 kpedsaaypqr (SEQ ID NO: 51)  
 rpedsvitktqnt (SEQ ID NO: 52)  
 raadsgctptkh (SEQ ID NO: 53)  
 rprtrlhthrnt (SEQ ID NO: 54)  
 rprtrlhthtnv (SEQ ID NO: 55)  
 rprtrlhthtnr (SEQ ID NO: 56)  
 rprtrlhthrkq (SEQ ID NO: 57)  
 rprtrlhthlrn (SEQ ID NO: 58)  
 rrrsplhthrn (SEQ ID NO: 59)  
 lrsprqrrpri (SEQ ID NO: 60)  
 rkrqlrmttprp (SEQ ID NO: 61)  
 shyhrhispaqk (SEQ ID NO: 62)

**[0121]** Antikörper, die erfindungsgemäß in einem Verfahren zur Behandlung (in vitro) von Blut, Blutprodukten und/oder Organen zur Entfernung und/oder Entoxifizierung von Amyloid-Beta-Oligomeren einsetzbar sind, sind nachfolgend definiert: Antikörper, die

- a) an eine retro-inverse Sequenz des Amyloid beta-Peptids oder Amyloid beta-Peptid-Teilfragmenten binden und/oder
- b) an die Multimerisierungsdomäne des Amyloid beta-Peptids binden und auch an das Amyloid beta-Peptid und/oder
- c) an eine der oben genannten erfindungsgemäßen Sequenzen ausgewählt aus der Gruppe:  
 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61 und SEQ ID NO: 62 oder homologe Sequenzen davon;  
 binden.

**[0122]** Hybrid-Verbindungen, die erfindungsgemäß in einem Verfahren zur Behandlung (in vitro) von Blut, Blutprodukten und/oder Organen zur Entfernung und/oder Entoxifizierung von Amyloid-Beta-Oligomeren einsetzbar sind, sind nachfolgend definiert:  
 Hybrid-Verbindung der Formel A–B wobei A ein Aminopyrazol oder ein Derivat davon ist und B ein Peptid und A und B unmittelbar oder mittels eines Linkers kovalent miteinander verbunden sind.

**[0123]** Hybrid-Verbindung, dadurch gekennzeichnet, dass B ein D-Peptid ist, dadurch gekennzeichnet, dass das D-Peptid ausgewählt ist aus den oben genannten erfindungsgemäßen Sequenzen.

**[0124]** Hybrid-Verbindung der Formel A–B, dadurch gekennzeichnet, dass A ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen bestehend aus:  
 3-Aminopyrazol-5-carbonsäure, Derivate davon mit ersetzter heterocyclischer CH-Gruppe gegen -CR- oder -N-, -O-, -S-, 3-Aminopyrazol-5-carbonsäure-Dimer sowie -Trimer oder -Tetramer.

**[0125]** B ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen bestehend aus:  
 D3-Peptid, SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61 und SEQ ID NO: 62;  
 der Linker ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen bestehend aus:  
 kein Linker, GABA, TEG, TEG-Dimer, PEG, alpha-Aminosäuren, alpha-Amino-omega-carbonsäure.

## ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

### Zitierte Patentliteratur

- DE 102009037015 A1 [\[0010\]](#)
- DE 102005063175 A1 [\[0010\]](#)
- DE 102005031429 A1 [\[0010\]](#)
- DE 102005009909 A1 [\[0010\]](#)
- WO 02/081505 [\[0012\]](#)
- WO 2011/147797 [\[0013\]](#)

### Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Smith, T.F. und Waterman, M.S (Adv. Appl. Math. 2: 482–489 (1981)) [\[0037\]](#)
- Needleman, S.B. und Wunsch, C.D. (J. Mol. Biol. 48: 443–453) [\[0037\]](#)

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Behandlung (in vitro, ex vivo) von Blut, Blutprodukten und/oder Organen, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Blut, die Blutprodukte und/oder Organe dem menschlichen oder tierischen Körper entnommen werden und Amyloid-Beta-Oligomere entfernt und/oder enttoxifiziert werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass vor der Behandlung das Blut, die Blutprodukte oder die Organe auf Amyloid-Beta-Oligomere untersucht werden.

3. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen eingesetzt werden, ausgewählt aus der Gruppe enthaltend:

a) rprtrlhthrr (D3-Peptid, SEQ ID NO: 1), kqhhveygsdhrfead (retro-inverso-A-beta(1-16), SEQ ID NO: 2) oder ein Antikörper, dadurch gekennzeichnet, dass der Antikörper

aa) an eine retro-inverse Sequenz des Amyloid beta-Peptids oder Amyloid beta-Peptid-Teilfragmenten binden und/oder

bb) an die Multimerisierungsdomäne des Amyloid beta-Peptids binden und auch an das Amyloid beta-Peptid und/oder

cc) an eine der erfindungsgemäßen Sequenzen oder homologe Sequenzen davon bindet;

b) Hybrid-Verbindung der Formel A-B wobei A ein Aminopyrazol oder ein Derivat davon ist und B ein Peptid ausgewählt aus der Gruppe SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61 und SEQ ID NO: 62

und A und B unmittelbar oder mittels eines Linkers kovalent miteinander verbunden sind;

c) ein Standardmolekül, dadurch gekennzeichnet, dass das Standardmolekül ein Polymer aus den erfindungsgemäßen Polypeptid-Sequenzen ist und/oder aufgebaut ist aus Kopien des aminoterminalen Teils des A-Beta-Peptids;

d) ein Standardmolekül, enthaltend oder aufgebaut aus Kopien des aminoterminalen Teils des A-Beta-Peptids ausgewählt aus den Teilbereichen A-Beta 1-11, A-Beta 3-11, oder pyroGluA-Beta 3-11;

e) Dimer, Polymer und/oder Multimer, enthaltend mindestens zwei Monomere, die an Amyloid-Beta-Oligomere binden;

f) rprtrlhthrrrprtrlhthrr (D3D3, SEQ ID NO: 13), rprtrlhthrrnwnrprtrlhthrr (D3nwnD3, SEQ ID NO: 14), (rprtrlhthrr)<sub>2</sub>-PEG3 (doppel-D3-freie-Ntermini, SEQ ID NO: 15), und/oder PEG5-(rprtrlhthrr)<sub>2</sub> (doppel-D3-freie-Ctermini, SEQ ID NO: 16);

g) SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61 oder SEQ ID NO: 62.

4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen aus Anspruch 3 als Fängermoleküle auf einem Träger angeordnet sind, über das eine das Blut, die Blutprodukte und/oder Organ enthaltende Probe geleitet wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4 dadurch gekennzeichnet, dass die Fängermoleküle auf Beads fixiert sind.

6. Verfahren nach Anspruch 4 dadurch gekennzeichnet, dass die Fängermoleküle auf Nanomagneten immobilisiert sind.

7. Verfahren nach Anspruch 4 dadurch gekennzeichnet, dass die Fängermoleküle in einem Dialysesystem angeordnet sind.

8. Verfahren nach Anspruch 4 dadurch gekennzeichnet, dass der Träger für die Fängermoleküle aus einem biokompatiblen Material ist.

9. Verfahren nach Anspruch 4 dadurch gekennzeichnet, dass die Träger Membrane, Filter, Filterschwämme, Beads, Stäbe, Seile, Säule, Hohlfasern sind.

10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass ein Kit zur selektiven Quantifizierung von A-Beta-Aggregaten und/oder zur Behandlung (in vitro) von Blut, Blutprodukten und/oder Organen enthaltend ein oder mehrere der folgenden Komponenten:

- Substrat aus Glas das mit einem hydrophoben Stoff beschichtet ist;
  - Standard;
  - Fängermolekül;
  - Sonde;
  - Substrat mit Fängermolekül;
  - Lösungen;
  - Puffer;
- verwendet wird

11. Verwendung von

a) rprtrlhthrrr (D3-Peptid, SEQ ID NO: 1), kqhhveygsdhrfead (retro-inverso-A-beta(1–16), SEQ ID NO: 2) oder einem Antikörper, dadurch gekennzeichnet, dass der Antikörper

aa) an eine retro-inverse Sequenz des Amyloid beta-Peptids oder Amyloid beta-Peptid-Teilfragmenten binden und/oder

bb) an die Multimerisierungsdomäne des Amyloid beta-Peptids binden und auch an das Amyloid beta-Peptid und/oder

cc) an SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61 oder SEQ ID NO: 62 oder homologe Sequenzen davon bindet;

b) Hybrid-Verbindung der Formel A–B wobei A ein Aminopyrazol oder ein Derivat davon ist und B ein Peptid und A und B unmittelbar oder mittels eines Linkers kovalent miteinander verbunden sind;

c) ein Standardmolekül, dadurch gekennzeichnet, dass das Standardmolekül ein Polymer aus den erfindungsgemäßen Polypeptid-Sequenzen ist und/oder aufgebaut ist aus Kopien des aminoterminalen Teils des A-Beta-Peptids;

d) ein Standardmolekül, enthaltend oder aufgebaut aus Kopien des aminoterminalen Teils des A-Beta-

Peptids ausgewählt aus den Teilbereichen A-Beta 1–11, A-Beta 3–11, oder pyroGluA-Beta 3–11;

e) Dimer, Polymer und/oder Multimer, enthaltend mindestens zwei Monomere, die an Amyloid-Beta-Oligomere binden;

f) rprtrlhthrrrprtrtrlhthrrr (D3D3, SEQ ID NO: 13), rprtrlhthrrrnwnrprtrtrlhthrrr (D3nwnD3, SEQ ID NO: 14), (rprtrlhthrrr)<sub>2</sub>-PEG3 (doppel-D3-freie-Ntermini, SEQ ID NO: 15), und/oder PEG5-(rprtrlhthrrr)<sub>2</sub> (doppel-D3-freie-Ctermini, SEQ ID NO: 16);

g) SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61 oder SEQ ID NO: 62 als Fängermolekül für Amyloid-Beta-Oligomere.

12. Verwendung der Fängermoleküle gemäß Anspruch 11 zur Behandlung von Blut, Blutprodukten und/oder Organen zur Befreiung und/oder Inaktivierung von A $\beta$ -Oligomeren zur Prävention der Übertragung von Morbus Alzheimer.

13. Verwendung der Fängermoleküle gemäß Anspruch 11 zur Behandlung von Morbus Alzheimer, Parkinson, Creutzfeldt Jakob Disease (CJD), Scrapie, bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE), oder Diabetes.

14. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen aus Anspruch 3 als Fängermoleküle ex vivo über und/oder durch ein Organ geleitet werden.

15. Verwendung von Antikörpern zur Entfernung und/oder Entoxifizierung von Amyloid-Beta-Oligomeren, dadurch gekennzeichnet, dass die Antikörper

a) an eine retro-inverse Sequenz des Amyloid beta-Peptids oder Amyloid beta-Peptid-Teilfragmenten binden und/oder

b) an die Multimerisierungsdomäne des Amyloid beta-Peptids binden und auch an das Amyloid beta-Peptid und/oder

c) an SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO:

10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13,  
SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ  
ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID  
NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO:  
23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26,  
SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ  
ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID  
NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO:  
36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39,  
SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ  
ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID  
NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO:  
49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52,  
SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ  
ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID  
NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61 oder SEQ  
ID NO: 62  
binden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen