Die Parkinson-Profiler

Autor(en): **Rauch, Judith**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera**

Band (Jahr): **- (2013)**

Heft 109: **Diffizile Suche nach der Ursache von Parkinson = La difficile recherche des causes du Parkinson = La difficile ricerca dell'origine del Parkinson**

PDF erstellt am: **30.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-815483

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Die Parkinson-Profiler

Ein Neurologe in Ulm und ein Chemiker in Konstanz suchen nach Proteinen, mit deren Hilfe man eine Demenz bei Parkinson voraussagen könnte. Möglicherweise haben die beiden Forscher jetzt aber etwas viel Wichtigeres gefunden. Von Judith Rauch*.

* **Judith Rauch** ist Journalistin. Sie verfasste den vorliegenden Artikel für die Fachzeitschrift «Bild der Wissenschaft plus».

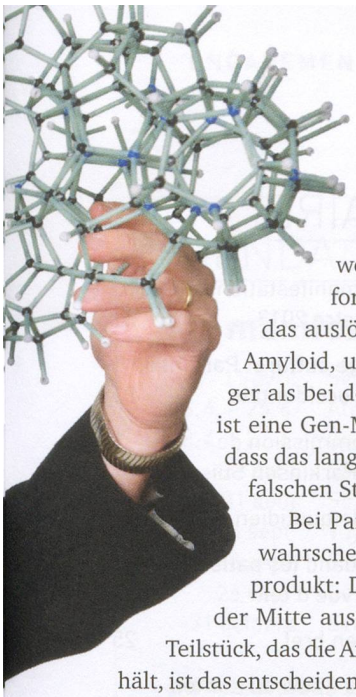
Spricht man mit dem Konstanzer Chemiker Prof. Dr. Dr. h.c. Michael Przybylski über die Parkinsonkrankheit, wird er sehr schnell sehr grundsätzlich: «Wie kommen diese berühmt-berüchtigten Proteinaggregate zustande, die sich im Gehirn ablagern?», fragt er. «Wie entstehen sie chemisch?»

Denn das Muster ist überall das gleiche, egal, ob die Hirnkrankheit nun Parkinson, Alzheimer oder Creutzfeldt-Jakob heisst: Es verklumpen Eiweissstoffe (Proteine), die normalerweise nicht verklumpen sollten. Sie bilden Aggregate, die aus 10 000 bis 100 000 gleichen oder ähnlichen Molekülen bestehen. So massiv werden die Ausmasse dieser irregulären Gebilde, dass sie ganze Neuronen-Netzwerke überwuchern. Dabei fallen immer mehr Funktionen aus, auch das Gedächtnis. Zum Glück nicht immer: Bei der Parkinsonkrankheit, die sich zunächst durch Bewegungsstörungen oder Schmerzen zeigt, droht «nur» etwa 30 von 100 Betroffenen mit fortschreitender Krankheitsdauer eine Demenz.

Wie kommt es zu solchen Unterschieden? Bisher war die Parkinsonforschung stillschweigend davon ausgegangen, dass alle von der Parkinsonkrankheit betroffenen Patienten mehr oder weniger dieselbe Sorte Ablagerungen in ihren Gehirnen haben: sogenannte Lewy-Körperchen, benannt nach dem von den Nazis aus Deutschland in die USA vertriebenen Neurologen Friedrich Lewy (1885–1950). Sie bestehen zum Grossteil aus einem kleinen, normalerweise löslichen Protein namens alpha-Synuklein. Es ist 140 Aminosäuren lang.

Gute und böse Aggregate

Aber wahrscheinlich stimmt dieses einfache Bild nicht. «Der Zusammenhang zwischen Demenz und Ablagerung ist nur ungenau und grob», sagt Professor Przybylski. Das hat sich erst in den vergangenen Jahren herausgestellt. Zwei Forschergruppen fanden bei der Analyse der parkinsontypischen Aggregate zwei Sorten: solche, die sehr giftig für die Nerven sind, und andere von geringerer Schädlichkeit. «Wir müssen also davon ausgehen, dass es gute und böse Aggregate gibt», vereinfacht Przybylski. Und was den Chemiker jetzt brennend interessiert, ist: «Wie genau sind die zusammengesetzt?» Der Protein-Fahnder hat schon einen Verdacht: Die bösen Aggregate bestehen womöglich gar nicht aus dem intakten alpha-Synuklein, sondern aus einem Bruchstück, einem Fragment des Moleküls. Das wäre dann so ähnlich wie bei der Alzheimerkrankheit.



Auch bei dieser gibt es eine schlimmere und eine weniger schlimme Verlaufsform: Bei der schlimmeren ist das auslösende Molekül, das Beta-Amyloid, um zwei Aminosäuren länger als bei der milderen Form. Schuld ist eine Gen-Mutation, die dafür sorgt, dass das lange Vorläufermolekül an der falschen Stelle zerschnitten wird.

Bei Parkinson ist der Bösewicht wahrscheinlich ebenfalls ein Spaltprodukt: Das alpha-Synuklein ist in der Mitte auseinandergebrochen. «Das Teilstück, das die Aminosäuren 72 bis 140 enthält, ist das entscheidende Bruchstück», sagt Przybylski. Inzwischen sagt er das mit grosser Sicherheit. Der Grund dafür sind eine Doktor- und eine Master-Arbeit, die 2010 an seinem Institut entstanden sind: Doktorandin Camelia Vlad hat mit einer besonderen, hochaktuellen Messmethode, der Ionenmobilitäts-Massenspektroskopie, den Kandidaten im Proteingemisch der Hirnzellen genetisch veränderter Mäuse aufgestöbert, die stellvertretend für den Menschen Parkinsonsymptome entwickeln. Sie hat sozusagen «die Nadel im Heuhaufen» gefunden, wie Przybylski es gern vergleicht. Und Kathrin Lindner, die Master-Studentin, hat ein Gen für das Fragment chemisch synthetisiert und dafür gesorgt, dass es in Bakterienzellen abgelesen wird. Auch in diesem künstlichen System zeigte sich, dass das Teilstück ungleich schneller verklumpt als das intakte alpha-Synuklein.

Ihr Betreuer, Professor Przybylski, hat bereits die Konsequenzen aus der Entdeckung gezogen. Er entwickelt zusammen mit der Firma Boehringer Ingelheim einen Hemmstoff, der das Auseinanderbrechen des alpha-Synukleins verhindern soll. Ein Patent-Antrag ist bereits gestellt. Liesse sich aus diesem Hemmstoff ein wirksames und verträgliches Anti-Parkinson-Medikament entwickeln, dann wäre das «ein wirklicher Durchbruch», wie Michael Przybylski stolz vermerkt.

An den Forschungen aus Konstanz ist federführend ein Nervenarzt beteiligt: Markus Otto, Professor und Laborleiter an der Universitätsklinik Ulm. Mit dabei ist auch die Baden-Württemberg Stiftung, die das detektivische Duo seit dem Jahr 2007 fördert. Dabei stand im Projektantrag nichts von einem neuen Anti-Parkinson-Medikament. Das Ziel war viel bescheidener formuliert: «Neurochemische Marker zu ermitteln, die eine Frühdiagnose der Parkinsondemenz erlauben, damit solche Patienten zielgerichtet einer Therapie zugeführt werden können.» Während sein Konstanzer Partner inzwischen zu den molekularen Details der Parkinsonentstehung vorgedrungen ist, hat Otto den diagnostischen Ansatz konsequent weiterverfolgt: Er hat mit einer Batterie von sogenannten proteomischen Untersuchungsverfahren nach Unterschieden in der Hirn-Rückenmarksflüssigkeit (Liquor) von dementen und nicht dementen Parkinsonpatienten gesucht.

«Proteomik», das ist eines der Zauberwörter der modernen Biowissenschaften. In einer einzigen Zelle können mehr als 100 000 verschiedene Proteine in unterschiedlichen Mengen vorhanden sein und ihre spezifischen Aufgaben verrichten. Die Analyse-Methoden, mit denen man die einzelnen Eiweisse nicht nur finden, sondern auch ihre Menge bestimmen kann, wurden in den letzten Jahren extrem verfeinert.

Dreifach-Angriff auf die «Parkinsonproteine»

Noch arbeitet man – auch in Ulm – mit der Gel-Elektrophorese: Dabei trennen sich Eiweisse nach ihrer Grösse und ihrer Ladung auf einer Gel-beschichteten Fläche von 25 mal 20 Zentimeter auf. Sie bilden Flecken, an denen sich die Proteine mit gleichen Eigenschaften sammeln. Zum Zweiten haben sich aber auch immunologische Trennverfahren, bei denen Antikörper zum Einsatz kommen, bewährt, um «die Nadel» aus dem «Heuhaufen» herauszufischen. Dabei arbeitet Markus Otto gern mit Kollegen vom Max-Planck- Institut für experimentelle Medizin in Göttingen um Dr. Olaf Jahn und für die «Affinitäts-Proteom-Analytik» mit dem Chemiker Michael Przybylski zusammen. Und drittens stehen die massenspektroskopischen Verfahren zur Verfügung: In diesem Fall wird ein Gerät von Boehringer Ingelheim benutzt. Das verwendete iTRAQ-Verfahren (Isobaric Tags for Related and Absolute Quantitation) erlaubt es, auch Proteine mit sehr ähnlichem Molekulargewicht voneinander zu trennen, indem ihnen unterschiedliche chemische Etiketten (Tags) angeheftet werden.

Kaum zu glauben: Auch in Ulm herrscht aufgeregte Euphorie. Der Dreifach-Angriff auf die Proteine der Parkinsonpatienten mit und ohne Demenz hat einen Kandidaten zutage gefördert, der bei Demenz verändert ist. Über die Identität dieses «Proteins X» hüllt sich Otto vorerst noch in Schweigen, verrät nur so viel: Es ist ein relativ kleines Eiweissmolekül, das womöglich in einer veränderten «Isoform» vorliegt. Das heisst: Es ist anders gefaltet als bei Gesunden oder bei Parkinsonkranken ohne Demenz. Mit der Identifikation von Faktor X, so Otto, hat er nun nicht nur den gesuchten Marker für die Frühdiagnose einer Demenz bei Parkinson gefunden. «Wir haben jetzt auch Hinweise auf einen Mechanismus, der bei der Parkinsonkrankheit anders abläuft als bei Gesunden.»

Der Neurologe Otto ist ein Mann, der Herausforderungen nicht scheut. «Man muss sich trauen, im Labor auch einmal etwas in den Sand zu setzen», sagt er. Ob bei dem teuren Proteomik-Projekt überhaupt etwas Greifbares herauskommen würde, war bei Antragstellung fraglich. Nun sieht es so aus, als hätten sein Partner Przybylski und er gar nichts in den Sand gesetzt, sondern gleich zwei Treffer gelandet, mit denen so nicht zu rechnen war. ■

Professor Dr. Markus Otto (im Bild links) ist Professor für Neurologie und Leiter der Hochschulambulanz für Neurologie an der Universitätsklinik Ulm. Der Spezialist für «Proteomik» sucht mit diversen Analysemethoden nach Biomarkern für die Differenzial- und Frühdiagnose diverser neurologischer Krankheiten wie Parkinson, Alzheimer und ALS.

Professor Dr. Dr. h.c. Michael Przybylski (im Bild rechts mit dem Modell eines Proteins) entwickelt am Laboratorium für analytische Chemie und Biopolymer-Strukturanalysen der Universität Konstanz neue Methoden für biomedizinische Anwendungen. Mit hochauflösenden Massenspektrometern sucht er jene Proteine, die für Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson verantwortlich sind. Mit der in seinem Labor entwickelten «Affinitäts-Proteomanalytik» identifiziert er solche Proteine schneller als bisher – und liefert Therapieansätze mit.

Fotos: Wolfram Scheible für Bild der Wissenschaft