

## Gen-Variante in Parkinson-Gen beeinflusst die Machado-Joseph-Krankheit

**Forscher des Universitätsklinikums Tübingen entdecken genetische Variante, die das Fortschreiten der seltenen neurodegenerativen Krankheit beschleunigt.**

Das Parkin-Gen hat einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf der Machado-Joseph-Krankheit. Das haben Forscher des Instituts für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik des Universitätsklinikums Tübingen herausgefunden. Je nachdem, welche Genvariante vorliegt, wird der Erkrankungsverlauf beschleunigt oder verlangsamt. Die Forschenden erhoffen sich, durch die Erkenntnisse neue therapeutische Ansätze entwickeln zu können, etwa personalisierte Medikamente.

Die Machado-Joseph-Krankheit (MJD), auch als Spinozerebelläre Ataxie Typ 3 bekannt, ist eine seltene, erblich bedingte neurodegenerative Erkrankung, die geschätzt bei zwei von 100.000 Menschen auftreten kann. Ursache für MJD ist eine Genmutation im ATXN3-Gen. Im Verlauf der Erkrankung verfallen kontinuierlich bestimmte Nervenzellen im Kleinhirn, der Bewegungskordinationszentrale unseres Gehirns. Im mittleren Lebensalter kommt es bei Patientinnen und Patienten zu immer stärker werdenden Bewegungsstörungen und weiteren neurologischen Beschwerden. Bis heute gibt es keine Therapie gegen die Krankheit.

### **Parkin-Gen-Variante V380L beeinträchtigt die Zellreparatur**

Die Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen rund um den Forschungsgruppenleiter PD Dr. Thorsten Schmidt und Erstautor Dr. Jonasz Weber vom Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik haben nun eine wichtige Entdeckung gemacht, die aktuell zu einer besseren Prognose und zukünftig zu einer besseren Behandlung beitragen könnte. Die jüngsten Erkenntnisse der Tübinger Forschenden zeigt, dass eine spezifische und seltene Variante des Parkin-Gens (V380L) auf den Krankheitsverlauf einwirkt. Während die häufigere Variante des Gens eher einen schützenden Effekt hat, beschleunigt die seltenere Genvariante V380L das Auftreten der Symptome und verschlechtert den Verlauf der Krankheit. Die Variante des Parkin-Gens beeinträchtigt die Fähigkeit der Zellen, beschädigte Mitochondrien zu beseitigen. Mitochondrien sind die Kraftwerke unserer Zellen und liefern Energie. Das Beseitigen defekter Mitochondrien wird als Mitophagie bezeichnet und ist entscheidend für das Überleben und die Gesundheit von Nervenzellen. „Unsere Studie zeigt, dass die Genvariante die Mitophagie beeinträchtigt und das Fortschreiten der Krankheit beschleunigt“, erklärt Dr. Schmidt.

### **Mögliche neue Therapieansätze und Verbindung zu Parkinson**

Die Entdeckung der Parkin-Gen-Variante könnte die Prognose des Erkrankungsverlaufs verbessern und neue Ansätze für die Behandlung der Machado-Joseph-Krankheit eröffnen. „Interessanterweise steht das Parkin-Gen im Zusammenhang mit Parkinson. Unsere Ergebnisse könnten daher für weitere Hirnerkrankungen ebenso wichtig sein“ erläutert Schmidt. Durch eine gezielte Therapie der Mitophagie könnte es zukünftig gelingen, das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen. „Dies würde den Betroffenen mehr Lebensqualität und eine verlängerte Symptombefreiheit ermöglichen“, ist sich Weber sicher. Die Tübinger Forschenden planen, die spezifische Rolle des Parkin-Gens

krankheitsübergreifend in weiteren Studien zu untersuchen, um gezielte Behandlungsstrategien zu entwickeln.

**Titel der Originalpublikation:** The parkin V380L variant is a genetic modifier of Machado-Joseph disease with impact on mitophagy

**DOI:** <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-024-02762-6>

**Experte:**

**PD. Dr. Thorsten Schmidt**

Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik