

Gestörte Dopamin-Verpackung treibt Parkinson-Krankheitsbild voran

Eine neue Studie zeigt, wie gestörte Verpackung des Botenstoffs Dopamin in Nervenzellen toxische Prozesse auslöst - und wie einfache Energie-Gabe (ATP) diese reparieren kann.

Parkinson zerstört schrittweise Dopamin-produzierende Nervenzellen in einem bestimmten Bereich des Mittelhirns, was Zittern, Steifheit und Bewegungsstörungen verursacht. Zwei zentrale Merkmale sind die Ansammlung des Eiweißes α -Synuclein zu Lewy-Körperchen und der Verlust von Nervenzellen mit dem Botenstoff Dopamin. „Dopamin oxidiert zu giftigen Stoffen und schädigt die Nervenzellen nachhaltig, wenn es nicht richtig in kleine Bläschen, sogenannte Vesikel, verpackt wird - doch die Ursache für eine solch gestörte Dopamin-Verpackung war bislang unklar“, sagt Lena Burbulla, Professorin für Stoffwechselbiochemie an der medizinischen Fakultät der LMU und Mitglied im Exzellenzcluster SyNergy. Sie ist Leiterin einer kürzlich im Fachmagazin Science Advances veröffentlichten Studie.

Nervenzellen aus Stammzellen unter die Lupe genommen

Die Forschenden verwandelten darin induzierte pluripotente Stammzellen (iPSCs) eines Parkinson-Patienten mit einer Veränderung im DJ-1-Gen sowie gentechnisch veränderte iPSCs, denen das Gen DJ-1 fehlt, in Nervenzellen. „Der Mangel an DJ-1 führt zu Energieproblemen, die in vielen Varianten von Parkinson vorkommen“, erklärt Burbulla. Mit hochpräziser Protein-Analyse (Proteomik), modernster Bildgebung und empfindlichen Dopamin-Sensoren deckte das Forschungsteam auf, wie Dopamin in den Zellen falsch „verpackt“ wird.

Dopamin wird zum Zellgift

Das Protein VMAT2, das für die sichere Verpackung von Dopamin in Vesikel verantwortlich ist, funktioniert nicht richtig in Parkinson-Nervenzellen: Es nimmt zu wenig Dopamin auf - zum Einen, weil Energie in Form von ATP (Adenosintriphosphat) - dem universellen Energieträger in Zellen - fehlt; zum Anderen, da zu wenig VMAT2 von der Zelle hergestellt wird. Dadurch oxidiert Dopamin letztendlich zu Giftstoffen. Entscheidend ist dabei auch, dass fehlgefaltetes α -Synuclein Protein sich anhäuft - wahrscheinlich eine Folge des oxidierten Dopamins, welches Proteine bindet und deren Akkumulation fördern kann. Wie die Forschenden zeigen konnten, reparierte eine einfache ATP-Gabe die Verpackung von Dopamin und stoppte die Schäden.

Therapeutisches Potenzial der Dopamin-Verpackung

„Diese Entdeckung verbindet Energie-Mangel mit Dopamin-Verpackung und Nervenzell-Vulnerabilität - ein neuer Mechanismus für Parkinson“, sagt Burbulla. Sie zeige, dass intaktes VMAT2 und sichere Dopamin-Verpackung zentrale Schutzfaktoren für Mittelhirn-Nervenzellen sind und deren Erhalt die Pathologie bremsen könnte. „iPSC-basierte Krankheitsmodellierung ermöglicht zukünftige Therapietests direkt in Patientenzellen und beschleunigt die Translation von Labor zu Klinik.“

Originalpublikation:

Leonie Heger et al.: VMAT2 dysfunction impairs vesicular dopamine uptake, driving its oxidation and α -synuclein pathology in DJ-1-linked Parkinson's neurons. Science Advances 2026.

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adz5645>