

Molekulare Mechanismen zur Parkinson-Erkrankung entschlüsselt

Team des Uniklinikums Erlangen untersucht neuen Wirkstoffansatz

Die Parkinson-Erkrankung ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Es kommt zu Bewegungsstörungen wie Zittern und Bewegungssteifheit und bisher gibt es keine Therapie, die die Ursache der Erkrankung bekämpft. Einem Team aus Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern des Uniklinikums Erlangen und der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) ist es jetzt gelungen, weitere molekulare Details der Erkrankung zu entschlüsseln.

Das Team um Prof. Dr. Friederike Zunke, Molekular-Neurologische Abteilung (Leiter: Prof. Dr. Jürgen Winkler) des Uniklinikums Erlangen, und PD Dr. Philipp Arnold, Lehrstuhl für Funktionelle und Klinische Anatomie, nutzte Methoden der Zellbiologie und Biochemie, um krankheitsassoziierte Mechanismen zu verstehen. Dabei untersuchte das Team, zu dem auch Doktorand Jan Philipp Dobert gehörte, den Transport und die Aktivierbarkeit eines intrazellulären Enzyms. Interessant dabei ist, dass dieses Enzym namens Glucocerebrosidase (GCase) den größten genetischen Risikofaktor der Parkinson-Erkrankung darstellt. Innerhalb der Zelle ist es für den Abbau bestimmter Bausteine der Zellmembran, der Glucosylceramiden, zuständig.

Etwa 5 bis 10 Prozent aller Patientinnen und Patienten mit Parkinson, das betrifft in Deutschland zurzeit etwa 40.000 Personen, tragen eine Mutation in dem Gen, welches für dieses Enzym kodiert. Um seinen Wirkort in der Zelle, das Lysosom, zu erreichen, benötigt das Enzym GCase ein eigenes Shuttle-Protein (LIMP-2). Das Forschungsteam konnte zeigen, dass dieses Transportprotein neben seiner reinen Transporteigenschaft auch eine aktivierende Wirkung auf das Enzym hat und somit einen potenziell positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler konnten nun aus dem Transporter ein kleines Peptid ableiten, welches direkt zum Lysosom gelangt. Dort zeigte sich in Zellversuchen eine erhöhte Aktivität des Enzyms.

„Zurzeit befinden sich mehrere Aktivatoren gegen das Enzym GCase in klinischen Studien. Unser Ansatz ist jedoch neu, da wir einen Aktivator direkt zum Wirkort des Enzyms bringen wollen“, berichtet PD Dr. Arnold. In den kommenden Jahren soll der Wirkstoff verbessert und in komplexeren Zellmodellen getestet werden. „Wir erhoffen uns in zwei bis drei Jahren eine Antwort auf die Frage, ob unser Ansatz auf den Patienten übertragbar sein wird“, fasst Prof. Zunke zusammen.

Direkt zum Paper: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adv.202401641>