

Morbus Parkinson: Studie bringt oxidativen Stress mit der Ausbreitung anormaler Proteine in Verbindung

Bonn, 17. Juli 2019. Bei der Parkinson-Erkrankung verbreiten sich anormale Proteine im Gehirn. Oxidativer Stress könnte dafür eine treibende Kraft sein. So lautet das Ergebnis aus Laborstudien von Forschern des DZNE. Die Ergebnisse sind im [„Journal of Clinical Investigation“](#) veröffentlicht.

Der Morbus Parkinson ist eine neurodegenerative Erkrankung, die sowohl mit motorischen als auch mit nicht-motorischen Symptomen einhergeht. Die möglichen Auswirkungen reichen von Muskelzittern und einer Verlangsamung der Bewegungsabläufe bis hin zu Schlafstörungen und Depressionen. Auf mikroskopischer Ebene ist die Erkrankung dadurch gekennzeichnet, dass im Inneren von Nervenzellen ungewöhnliche Ablagerungen auftreten. Diese entstehen durch Anhäufung eines Proteins namens „Alpha-Synuclein“. Im Laufe der Erkrankung erscheinen diese Ablagerungen nach und nach in verschiedenen Hirnregionen und tragen so dazu bei, dass der Schweregrad der Erkrankung allmählich zunimmt. Die Mechanismen hinter dieser Entwicklung sind wenig verstanden. Studien von Wissenschaftlern des DZNE zeigen nun: Bei der krankhaften Ausbreitung von Alpha-Synuclein könnte „oxidativer Stress“ – die übermäßige und unkontrollierte Produktion aggressiver Sauerstoffverbindungen – eine wichtige Rolle spielen. Die Ergebnisse beruhen auf Untersuchungen an Mäusen und Experimenten an Zellkulturen.

„Oxidativer Stress gilt seit langem als Teil der Pathogenese der Parkinson-Erkrankung. Unsere Arbeit offenbart jedoch einen neuen interessanten Mechanismus, der oxidativen Stress mit der Krankheitsentwicklung in Verbindung bringen kann. Wir zeigen, dass unter oxidativem Stress die Neigung von Alpha-Synuclein, von einem Neuron zum anderen zu gelangen, deutlich erhöht ist. Das kann zu dem Austausch schädlicher Proteinformen, dem Auftreten von Krankheitsmerkmalen und deren Verbreitung im Gehirn führen“, so [Prof. Donato Di Monte](#), Arbeitsgruppenleiter am DZNE und Leiter der aktuellen Studie.

Er ergänzt: „In unserer Studie haben wir oxidativen Stress in Labormodellen künstlich hervorgerufen. Es ist jedoch bekannt, dass im Gehirn von Menschen mit Parkinson eine erhöhte Produktion schädlicher Sauerstoffspezies auftreten kann. Dafür kann es diverse Ursachen geben, wie etwa genetische Mutationen und Umweltbelastungen. Auch könnte die erhöhte Produktion mit dem Alterungsprozess selbst zusammenhängen. Denn einige der zellulären Mechanismen, die oxidativem Stress entgegensteuern, lassen mit dem Alter nach. Parkinson ist eine *altersassoziierte* Erkrankung. Deshalb ist es sehr wahrscheinlich, dass Hirnzellen mit dem Alter anfälliger werden für krankhafte Prozesse, die mit oxidativem Stress einhergehen.“

Versuchssituation

Di Monte und Kollegen untersuchten Mäuse, deren Hirnzellen das Protein Alpha-Synuclein im Übermaß produzierten. Konkret geschah die Überproduktion in einem bestimmten Bereich des Hirnstamms, der „dorsale Medulla oblongata“ genannt wird. Hier ist die Alpha-Synuclein-Pathologie bei Parkinson besonders ausgeprägt. Die Forscher konnten bei ihren Untersuchungen oxidativen Stress, die Entstehung kleiner Aggregate von Alpha-Synuclein (sogenannte Oligomere) und Schäden an Nervenzellen nachweisen. Zudem führte die erhöhte Produktion von Alpha-Synuclein dazu, dass

das Protein von der Medulla oblongata zu Nervenzellen in benachbarten Hirnregionen gelangte und auch dort krankhafte Veränderungen auftraten. Auch zeigte sich: Die Alpha-Synuclein-Pathologie verschärfte sich und sie verbreitete sich stärker im Gehirn, wurde den Mäusen ein Mittel („Paraquat“) verabreicht, das bekanntermaßen oxidativen Stress herbeiführen kann.

„Unsere Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass eine erhöhte Belastung mit Alpha-Synuclein und oxidativer Stress einen Teufelskreis hervorrufen können“, so Di Monte. „Oxidativer Stress könnte die Entstehung von Alpha-Synuclein-Aggregaten fördern, die wiederum oxidativen Stress verstärken. Wenn sich dieser toxische Vorgang von Nervenzelle zu Nervenzelle ausbreitet, könnte er immer mehr Hirnregionen erfassen und so zur Krankheitsentwicklung und zum Verlust von Nervenzellen beitragen.“

Anormale Proteine

Warum kommt es bei oxidativem Stress dazu, dass Alpha-Synuclein vermehrt von Nervenzelle zu Nervenzelle übertragen wird? Die Ursachen dafür sind nicht völlig verstanden. Weitere Analysen des Teams um Di Monte, einschließlich Untersuchungen an Zellkulturen, zeigten jedoch, dass infolge von oxidativem Stress anormale Varianten des Proteins Alpha-Synuclein entstanden und sich ansammelten. Diese ungewöhnlichen Proteinarten waren chemisch modifiziert (oxidiert und nitriert) und erwiesen sich als besonders mobil - mit der Tendenz, sich von Nervenzelle zu Nervenzelle auszubreiten.

„Die Identifizierung toxischer Arten von Alpha-Synuclein mit hoher Affinität zur Aggregation und Verbreitung hat wichtige Bedeutung“, sagt Di Monte. „Solche Proteine könnten Ansatzpunkte für Behandlungsmaßnahmen sein, die die Krankheitsentwicklung im frühen Stadium verhindern und/oder dem Fortschreiten der Pathologie in späteren Krankheitsstadien entgegenwirken könnten.“

Originalveröffentlichung

Oxidative stress in vagal neurons promotes parkinsonian pathology and intercellular α -synuclein transfer.

Ruth E. Musgrove et al.

Journal of Clinical Investigation (2019). DOI: [10.1172/JCI127330](https://doi.org/10.1172/JCI127330)