

## Neuer Ansatz für die Behandlung der Parkinson- Krankheit definiert

### **Entdeckung molekularer Zielstruktur Cav2.3 für eine mögliche neue, spezifische Therapie / Publikation in „Nature Communications“**

Ein internationales Team unter Kölner Beteiligung hat einen neuen Mechanismus für die Entwicklung der Parkinson-Krankheit definiert, der sich als Ausgangspunkt für die Entwicklung einer gezielten Therapie der Parkinson-Krankheit erweisen könnte. Das Ergebnis ist unter dem Titel „Cav2.3 channels contribute to dopaminergic neuron loss in a model of Parkinson’s disease“ in Nature Communications veröffentlicht.

Morbus Parkinson ist eine neurodegenerative Krankheit, bei der selektiv eine bestimmte Gruppe von Dopamin-produzierenden Nervenzellen im Mittelhirn absterben. Der resultierende Mangel an Dopamin führt dann zu Symptomen wie Ruhezittern, Muskelsteifheit und Problemen bei willkürlichen Bewegungen. Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Krankheit, an der weltweit mehr als sechs Millionen Menschen erkrankt sind. Die Entstehung von Morbus Parkinson ist stark altersabhängig, aber in vielerlei Hinsicht noch unverstanden. Gerade auch, weil viele verschiedene Ursachen - von genetischer Disposition über Umweltfaktoren bis zum Drogenkonsum - zur Entstehung dieser Krankheit beitragen können. Eine kausale Therapie ist bisher nicht möglich. Deshalb gibt es weltweit starke Anstrengungen, die molekularen Mechanismen dieser Krankheit besser zu verstehen.

In diesem Kontext gibt es seit langem eindeutige Befunde, dass auf der zellulären Ebene Störungen von Kalzium-abhängigen Signalwegen signifikant an der Entstehung der Parkinson-Krankheit beteiligt sind beziehungsweise mit ihr einhergehen. Kalzium ist an vielen zellulären Signalwegen wesentlich beteiligt und seine Konzentration wird deshalb in der Zelle sehr präzise reguliert. Deregulation des Kalziumhaushalts bewirkt Störungen der intrazellulären Signalkaskaden, was zum Zelltod führen kann. Ein internationales Team unter Kölner Beteiligung hat nun gezeigt, dass zu starker Kalzium-Einstrom durch spezifische Ionenkanäle, Cav2.3-Kanäle vom sogenannten R-Typ, wesentlich zur Entstehung von Parkinson beitragen kann. In einem Parkinson-Modell am Modellorganismus der Maus ist es den Forscherinnen und Forschern gelungen, den Tod der Dopamin-produzierenden Nervenzellen zu verhindern, indem sie die Aktivität der Cav2.3-Kanäle genetisch ausschalteten. Der Ionenkanal Cav2.3 wurde bisher nicht mit Parkinson in Verbindung gebracht. Weiterführende Untersuchung an Dopamin-produzierenden Neuronen, die aus menschlichen sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen entstanden sind, zeigen, dass auch in menschlichen Neuronen ähnliche Signalkaskaden wirken, wie die, die im Tiermodell die Empfindlichkeit für Parkinson hervorrufen.

Zuvor wurde vermutet, dass ein anderer Kalziumkanal, Cav1.3 (ein L-Typ Kalziumkanal), zentral an der Entstehung von Parkinson beteiligt ist. Eine kürzlich abgeschlossene klinische Studie, in der die Cav1.3-Kanäle blockiert wurden, hatte jedoch keinen Schutz vor Parkinson nachweisen können. Die neue Untersuchung gibt Hinweise darauf, warum diese klinische Studie keine schützende Wirkung nachweisen konnte, und legt nahe, selektive Cav2.3 Inhibitoren als Parkinson-Medikament zu testen.

### **Zur Veröffentlichung:**

<https://www.nature.com/articles/s41467-019-12834-x>