

Parkinson: Cholesterin-Abbau im Gehirn aufgrund veränderter Gene gestört

Störungen beim Cholesterin-Abbau im Gehirn, bedingt durch Änderungen in Cytochrom P450-Genen, können zur Ausprägung der Parkinson-Erkrankung beitragen. Das zeigen die Wissenschaftler-Teams um Prof. Rita Bernhardt und Prof. Julia Schulze-Hentrich von der Universität des Saarlandes in ihrer aktuellen Studie.

Bereits seit längerem arbeiten sie mithilfe biochemischer beziehungsweise epigenetischer Ansätze daran, die Entstehung von Parkinson besser zu verstehen und daraus Ansätze für neue, ursächliche Therapien abzuleiten. Die Forschungen wurden durch die Dr. Rolf Schwiete Stiftung finanziell gefördert.

Die Parkinson-Erkrankung ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, von der allein in Deutschland etwa 400.000 Menschen betroffen sind. Forschergruppen auf der ganzen Welt arbeiten intensiv daran, die Entstehung und das Voranschreiten der Erkrankung besser zu verstehen und daraus neue Behandlungsmethoden abzuleiten.

Dieses Ziel verfolgen auch Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um die Biochemikerin Prof. Rita Bernhardt und die Genetikerin Prof. Julia Schulze-Hentrich von der Universität des Saarlandes, gemeinsam mit dem Neurologen Prof. Marcus Unger (Chefarzt an den SHG Kliniken Sonnenberg in Saarbrücken) und Gudrun Wagenpfeil (Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik, UKS).

In ihrer jüngsten, im September in *Frontiers in Pharmacology* erschienenen Publikation gingen sie der Frage nach, welche Rolle der Abbau von Cholesterin im Gehirn für die Entstehung von Parkinson spielt. In der wissenschaftlichen Literatur sind zwar Hinweise zu finden, dass Cholesterin ursächlich zur Erkrankung beitragen könnte, allerdings gab es bisher keine systematischen und keine (epi-)genetischen Studien dazu.

Cholesterin wird im Gehirn synthetisiert, kann aber ohne Umbau seiner Struktur die sogenannte Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und somit das Gehirn nicht verlassen. Treten nun Veränderungen in den Cholesterin-abbauenden Enzymen auf, so ändert sich auch der Export des Cholesterins. Eine Funktionseinschränkung der abbauenden Enzyme führt beispielsweise dazu, dass sich Cholesterin im Gehirn anhäuft.

In ihrer aktuellen Studie nahmen die Wissenschaftler aus Saarbrücken und Homburg die vier wichtigsten Gene unter die Lupe, die am Metabolismus von Cholesterin im Gehirn beteiligt sind. Dabei werteten sie frei zugängliche Bio-Daten der Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) und der FOUNDIN-PD Datenbank aus. Im Fokus der Analyse standen Veränderungen in den vier Cholesterin-abbauenden Cytochrom P450-Genen von Patientinnen und Patienten mit einer Parkinson-Erkrankung sowie von gesunden Kontrollpersonen. Die Forscher fanden insgesamt 24 Veränderungen, die bei den Parkinson-Patienten signifikant häufiger auftraten. Die Erstautorin der Arbeit, Polina Petkova-Kirova, hebt hervor: „Eine genaue Analyse der Patientendaten ergab, dass entweder nur eine einzige Genänderung bei den Patienten vorliegt, dass aber auch Kombinationen von Genänderungen in diesen Genen auftreten können.“ Weiterhin wurde gezeigt, dass einige der

Genveränderungen im sogenannten offenen Chromatin positioniert sind, was bedeutet, dass die Gene dort abgelesen und letztendlich in Proteine übersetzt werden können.

„Die aktuelle Arbeit der beiden Wissenschaftlerteams analysiert erstmalig, welche konkreten Änderungen in definierten Cholesterin-abbauenden Genen mit der Parkinson-Erkrankung assoziiert sind“, kommentiert die Biochemikerin Rita Bernhardt. Davon abgeleitet wird in der Publikation auch diskutiert, wie diese Ergebnisse für die Entwicklung neuer Therapien genutzt werden können.

„Eine genaue Analyse des Genoms von Parkinson-Patienten, unter Einbeziehung der Cytochrome P450, am besten aller Gene, könnte somit dazu beitragen, die verschiedenen Stoffwechselwege zu analysieren und daraus zukünftig neue Behandlungen abzuleiten und anzuwenden“, sagt Rita Bernhardt, und die Genetikerin Julia Schulze-Hentrich ergänzt: „Zusätzliche Daten zur Zugänglichkeit der jeweiligen Genveränderungen erlauben, die regulatorischen Bereiche zu identifizieren, die besonders interessant für weiterführende Studien sind.“

Die Forschungsstudie zu den Ursachen der Parkinson-Erkrankung wurde 2020 als Pilotprojekt gestartet. Sie wird von der Dr. Rolf Schwiete Stiftung finanziell gefördert. Der Ansatz der Wissenschaftler unterscheidet sich von den Forschungen anderer Labore und Kliniken dadurch, dass erstmals die Rolle einer großen Eiweißgruppe – und zwar der sogenannten Cytochrom P450-Proteine – betrachtet wird, die sehr verschiedene Reaktionen im Stoffwechsel ausführt. Dadurch sind diese Eiweiße in der Lage, Einfluss auf verschiedene Stoffwechselwege zu nehmen. Es wird untersucht, wie Änderungen in den zugrundeliegenden Genen der Cytochrome P450 die Entstehung und Ausprägung der Parkinson-Erkrankung beeinflussen. Die früheren Ergebnisse zeigten, dass bei Parkinson-Patienten eine Reihe von Cytochrom P450-Genen zu einem höheren Ausmaß definierte genetische Änderungen aufweist als bei gesunden Kontrollpersonen. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Personen mit einer genetischen Vorbelastung in vielen Fällen erst dann erkranken, wenn neben der vorhandenen bekannten Genmutation noch weitere Genänderungen in Cytochrom 450-Genen auftreten.

Link zur Publikation in *Frontiers in Pharmacology*, 30. September 2024:

<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1477009/full>

Bisherige Publikationen zur Rolle von Cytochromen P450 bei der Entstehung von Parkinson:

<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.1094265/full>

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1244516/full>

Link zur Dr. Rolf M. Schwiete Stiftung:<https://schwiete-stiftung.com>

Die Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) wurde 2010 von der Michael J. Fox Foundation und einer Kerngruppe von Wissenschaftlern und Industriepartnern ins Leben gerufen, um dringend benötigte biologische Marker für den Ausbruch und das Fortschreiten der Parkinson-Krankheit zu finden. Seitdem hat PPMI Tausende von Partnern einbezogen und eine Online-Datenerfassung von Patienten initiiert. Die Analyse des frei zugänglichen Datensatzes und der verfügbaren Bibliothek von Bioproben vertieft das Verständnis der Krankheit und ermöglicht die Planung von Dutzenden von therapeutischen Studien.

<https://www.ppmi-info.org/about-ppmi>

FOUNDIN-PD Datenbank der PPMI: <https://www.foundinpd.org/>