

## Schlüssel zur Parkinson-Therapie endlich für alle Patienten?

11. Februar 2020 - Bei der Erforschung der Parkinson-Erkrankung und der Suche nach Therapieoptionen sind Mediziner einen großen Schritt weitergekommen. Am meisten untersucht sind bislang die eher seltenen erblichen Parkinson-Formen - nun ist es endlich gelungen, für die sporadische Parkinson-Form, die mit über 90% die meisten Patienten betrifft, die zugrundeliegende Stoffwechselstörung besser zu verstehen [1]: Offensichtlich besteht bei diesen Patienten bereits von Geburt an eine Störung der lysosomalen Zellreinigung. An einem Zell-Modell können nun direkt alte und neue Medikamente getestet werden.

Die Parkinson-Erkrankung ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der dopaminerge Nervenzellen (Neuronen) absterben, der resultierende Dopaminmangel führt zu den typischen Symptomen wie Zittern und Bewegungsverlangsamung. Die Mechanismen, die zu diesem Zelluntergang führen, werden intensiv erforscht. Man hofft, eines Tages kausal in den Krankheitsmechanismus eingreifen zu können, die Zellen zu retten bzw. den Prozess zu stoppen, statt, wie es im Moment nur möglich ist, Symptome zu lindern.

### [Pressemitteilung zum Download](#)

Bei 5-10% der Patienten finden sich definierte monogene Mutationen (also in nur einem Gen), z. B. eine Punktmutation bzw. Verdoppelung im  $\alpha$ -Synuklein (SNCA)-Gen. Bislang sind über zehn weiteren Parkinson-Gene bekannt. Diese Mutationen sind erblich und können an Nachkommen weitergegeben werden. Den Mutationen gemeinsam ist, dass sie dazu führen, dass sich das mutierte Protein  $\alpha$ -Synuklein in dopaminergen Neuronen ablagert. Ein zelleigenes Reinigungssystem baut in bestimmten Zellorganellen, den Lysosomen, diese  $\alpha$ -Synuklein-Verklumpungen zwar ab, aber wenn die Aggregationen zu ausgeprägt sind oder eine lysosomale Insuffizienz besteht, führt die zunehmende  $\alpha$ -Synuklein-Anhäufung zum Absterben der Neuronen.

Bei mindestens 90% der Patienten, den sogenannten sporadischen Parkinson-Erkrankungen, wird jedoch keine Genmutation gefunden. Es scheinen hier viele Faktoren zusammenspielen, wie eine durch Umweltfaktoren gesteigerte Synuklein-Produktion (z. B. durch Pestizide), aber auch eine Vielzahl ‚kleiner‘ genetischer Varianten, die in der Bevölkerung generell häufig vorkommen und das Parkinson-Risiko leicht erhöhen, daher als „Parkinson-assoziiert“ gelten. „Das Vorhandensein von einer oder vielleicht zwei solcher kleinsten genetischen Veränderungen verursacht noch keine Parkinson-Krankheit, sondern erhöht lediglich das Risiko dafür“, erklärt Professor Dr. med. Günter Höglinger, Hannover. „Erst beim zufälligen Zusammentreffen mehrerer solcher kleinen Genveränderungen wird eine Schwelle überschritten und es kommt zu einer sporadischen Erkrankung.“ Auch in diesen Fällen liegt nach heutigem Erkenntnisstand eine Synuklein-Pathologie vor - eine aktuelle Studie könnte einen bahnbrechenden Erfolg in der Aufklärung des komplexen Pathomechanismus darstellen.

„Die Forschung hat bislang hauptsächlich die klar definierten, erblichen Parkinson-Erkrankungen erforscht, um überhaupt erst einmal die zellulären bzw. molekularen Grundmechanismen zu verstehen“, erläutert Prof. Höglinger. „Davon abgeleitet wurden Zelllinien- und Tiermodelle, um Medikamente zu entwickeln und zu testen.“

Insgesamt haben ca. 10% aller Parkinson-Patienten eine YOPD („Young-onset Parkinson`s disease“),

d.h. sie erkranken bereits vor dem 50. Lebensjahr; bei ihnen findet man relativ oft monogene Ursachen. In der aktuellen Studie [1] hat man jedoch gezielt besonders junge Parkinson-Patienten im Alter zwischen 30-39 Jahren mit einer sporadischen Erkrankung herangezogen. Diese YPOD-Patienten hatten keine Hinweise für eine erbliche Form, keine monogene Mutation, keine Parkinson-Fälle in der Familiengeschichte. Bei der Ganzgenom-Sequenzierung zeigte sich aber bei ihnen ein erhöhter polygener Risiko-Score, also viele einzelne kleine Parkinson-assoziierten Risiko-Varianten.

Von diesen Patienten wurden Blutzellen entnommen und gentechnisch reprogrammiert in sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC), d.h. die Zellen wurden in undifferenzierte Zellen wie im Embryonalstadium zurückgeführt, die auf keine Zellart festgelegt sind und sich zu jedem Zelltyp entwickeln können – so auch zu dopaminergen Neuronen wie in dieser Studie. Diese iPSC-Neuronen wurden weiter untersucht und es zeigten sich erhöhte  $\alpha$ -Synuklein-Konzentrationen sowie ein reduzierter lysosomaler Stoffwechsel.

„Diese Parkinson-typischen Zelleigenschaften zeigen, dass bei späteren sporadischen Parkinson-Patienten bereits bei der Geburt eine zelluläre biochemische Parkinson-Signatur angelegt ist“, so Prof. Höglinger. „Erstmals gibt es somit auch ein Zell-Modell des sporadischen Parkinsons, an dem Medikamente getestet werden können.“

In weiteren Versuchen gaben die Forscher zu diesen iPSC-Neuronen einen Lysosomen-Aktivator dazu („Phorbol-Ester“, PEP005) und die pathologische Zell-Signatur normalisierte sich. „Es scheint also ein Schlüsselmodell zur Therapie zu sein, welches sich endlich für die sporadischen Parkinson-Formen eignet und sich nicht nur auf spezielle Genmutationen bezieht“, fährt Prof. Höglinger fort. Es gibt Tierversuche und auch eine klinische Studie [2] zur Stärkung des lysosomalen Clearing-Systems – jedoch bislang nur bei Patienten mit erblichen Parkinson-Formen, noch nicht bei den sporadischen.

„Weiter in die Zukunft gedacht, könnte die Parkinson-Risiko-Konstellation bzw. der polygene Risiko-Score im Rahmen des etablierten Stoffwechsel-Neugeborenen-screensings angeboten und frühzeitig eine Therapie der betroffenen Patienten begonnen werden“, erklärt Professor Dr. Peter Berlit, Generalsekretär der DGN. „Darüber hinaus kann der neue Ansatz ermöglichen, dass zielgerichtete Therapien für alle Parkinson-Patienten entwickelt werden.“

## Literatur

[1] Laperle AH, Sances S, Yucer N et al. iPSC modeling of young-onset Parkinson's disease reveals a molecular signature of disease and novel therapeutic candidates. Nat Med 2020 Jan 27. doi: 10.1038/s41591-019-0739-1. [Epub ahead of print]

[2] Mullin S, Smith L, Lee K,....., Schapira AHV. Ambroxol for the Treatment of Patients With Parkinson Disease With and Without Glucocerebrosidase Gene Mutations: A Nonrandomized, Noncontrolled Trial. JAMA Neurol 2020 Jan 13. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4611. [Epub ahead of print]