

## Vielversprechender Parkinson-Wirkstoff entschlüsselt

### **Aufklärung der Wirkungsweise eines vielversprechenden Parkinson-Wirkstoffs schafft Grundlage für Entwicklung von gezielten Therapien gegen Parkinson und chronische Niereninsuffizienz**

Wie gut unser Gehirn funktioniert, hängt stark von der Leistungsfähigkeit unserer Nervenzellen ab. Darum werden sie regelmäßig auf ihre Funktion gecheckt – fehlerhafte Zellbestandteile werden markiert, entsorgt und recycelt; so auch die Mitochondrien, die Kraftwerke unserer Zellen. Eine gestörte Qualitätskontrolle der Mitochondrien spielt insbesondere bei der Parkinson-Erkrankung eine zentrale Rolle. Die Forschungsgruppe um Malte Gersch am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund (MPI) konnte nun die Wirkungsweise eines vielversprechenden Hemmstoffs des mit Parkinson in Verbindung stehenden mitochondrialen Proteins USP30 durch die Herstellung chimärer Proteine aufklären. Die Erkenntnisse bilden eine wichtige Grundlage für die Entwicklung innovativer Therapeutika gegen Parkinson sowie andere Erkrankungen.

„Unwillkürliche, zitternde Bewegungen, verbunden mit verminderter Muskelkraft“. So beschrieb der britische Arzt James Parkinson die sogenannte „Schüttellähmung“ erstmals. Die nach ihm benannte Krankheit Morbus Parkinson ist gleich nach Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Eine ursächliche Behandlung des Parkinson-Syndroms ist bis heute nicht möglich – lediglich die Symptome können behandelt werden. Zurückzuführen ist die Erkrankung auf einen Verlust von Nervenzellen im Hirnstamm und einen damit einhergehenden Mangel am Botenstoff Dopamin. Zurzeit werden große Hoffnungen in die Entwicklung neuartiger Wirkstoffe gesetzt, die fehlerhafte Nervenzellen regenerieren und so dem Verlust von Nervenzellen bei Parkinson entgegenwirken könnten.

### **Fehlerhafte Qualitätskontrolle der zellulären Kraftwerke**

Was genau das Absterben der Nervenzellen verursacht, ist bis heute ungeklärt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass Defekte in ihren Mitochondrien verantwortlich sein könnten. Speziell Nervenzellen sind besonders von diesen Organellen abhängig, da sie viel Energie benötigen. In gesunden Zellen werden die Mitochondrien einer ständigen Qualitätskontrolle unterzogen. Fallen sie dabei durch, werden sie mit dem Protein Ubiquitin für den zellulären Abbau durch die Mitophagie markiert. Erst kürzlich hat man gezeigt, dass eine fehlerhafte Markierung beschädigter Mitochondrien ihren Abbau jedoch verhindert. Verwanwrtortlich dafür sind bestimmte Schlüsselenzyme der Mitophagie, die in der erblichen Variante von Parkinson krankhaft verändert vorliegen.

### **Mit Protein-Ingenieurskunst zum Wirkmechanismus**

Ein wichtiges Schlüsselenzym der Mitophagie ist die Deubiquitinase (DUB) USP30. Sie entfernt Ubiquitin-Markierungen von defekten, für den Abbau bestimmten Mitochondrien. Derzeit wird ein Hemmstoff des Enzyms, der die Mitophagie fördern und somit die Nervenfunktion verbessern könnte, in klinischen Studien untersucht: Er gilt als vielversprechender Wirkstoffkandidat zur Behandlung von Parkinson sowie von chronischer Niereninsuffizienz. Doch wie Hemmstoffe tatsächlich auf USP30 wirken, wusste man bisher noch nicht. „Ein Problem mit dem menschlichen Protein USP30 ist, dass es sich nicht gut „fotografieren“ lässt – seine molekulare Struktur ist schwierig aufzuklären. Will man aber sehen, wie der Hemmstoff an das Protein bindet, muss man

mit Röntgenstrahlen ein sogenanntes „Beugungsbild“ der beiden Partner in Kristallform erzeugen. Dadurch, dass USP30 aber sehr flexibel ist – man könnte auch sagen, es zappelt vor der Kamera herum – kann man es nur schwerlich in eine kristalline Form bringen, und seine sehr bewegliche Struktur lässt einfach kein scharfes Bild zu“, erklärt Malte Gersch, Forschungsgruppenleiter am MPI. Mit innovativer Protein-Ingenieurstärke haben sich Gersch und sein Team nun doch ein erstes Bild davon machen können, wie ein Hemmstoff USP30 bindet und gezielt ausschaltet. Dafür hat Nafizul Kazi, Doktorand in der Arbeitsgruppe und Erstautor der Studie, eine Art Protein-Mischwesen ähnlich dem sagenumwobenen Minotaurus geschaffen: Er hat dafür verwandte Elemente aus anderen menschlichen Deubiquitinase-Proteinen in USP30 eingebaut und so eine „fotogene“ USP30-Variante erzeugt. Die damit aufgenommenen Beugungsbilder zeigen, dass der Hemmstoff auf zweierlei Weise mit USP30 interagiert: Er bindet zum einen an einen bisher unbekanntem Bereich, der sich überhaupt erst durch die Interaktion des Hemmstoffes mit dem Protein öffnet, und zugleich an einen Hotspot, der auch für andere Hemmstoffe zugänglich ist.

### **Innovative Wirkstoffe gegen neurodegenerative Krankheit**

„Die Aufklärung des Wirkmechanismus dieses potenziellen Parkinson-Wirkstoffs wird nicht nur helfen diesen weiterzuentwickeln, sondern auch die Grundlage dafür schaffen, neue Wirkstoffmoleküle gegen USP30 zu designen“, sagt Gersch. Mitophagie und Enzyme aus der Familie der DUBs spielen eine wichtige Rolle auch in weiteren Erkrankungen, stehen etwa in Verbindung mit einer abgeschwächten Immunabwehr und mit Tumorwachstum. „Unsere neue Strategie der chimären Proteine könnte ein echter „Game-Changer“ für die Entwicklung neuer Hemmstoffe gegen DUBs werden. Sie wird es ermöglichen, den Aufbau von weiteren, krankheitsrelevanten DUB-Proteinen im Komplex mit Molekülen zu entschlüsseln und öffnet so die Möglichkeit, neue spezifisch bindende Hemmstoffe für eine Bandbreite an Krankheiten zu entwickeln“, schaut Malte Gersch in die Zukunft.

### **Originalpublikation:**

azi NH, Klink N, Gallant K, Kipka GM, Gersch M (2025). Chimeric deubiquitinase engineering reveals structural basis for specific inhibition of USP30 and a framework for DUB ligandability. Nat. Struct. Mol. Biol. doi: 10.1038/s41594-025-01534-4