

NGFN direkt: Wissenschaft aus erster Hand

DIE PARKINSON-KRANKHEIT: VOM GEN ZUR THERAPIE

Prof. Dr. Thomas Gasser, Zentrum für Neurologie der Universität Tübingen

(Tübingen, Juni 2005) – Bei der Parkinson-Krankheit – benannt nach dem englischen Arzt James Parkinson, der die Krankheit 1817 erstmals beschrieb – handelt es sich um eine chronische, unaufhaltsam fortschreitende motorische Störung. Bei den Patienten sterben in einem bestimmten Teil des Gehirns (der sog. Substantia nigra) zehntausende Nervenzellen ab, die den Botenstoff Dopamin produzieren. Dopamin wird dort, wohin die Nervenbahnen der Substantia nigra hauptsächlich ziehen (zum Corpus striatum), zur Kommunikation zwischen den Nervenzellen benutzt. Aufgrund des Dopaminmangels kommt es bei den Patienten zu unterschiedlich ausgeprägten Bewegungsstörungen (Bewegungsarmut, Muskelsteifigkeit und Muskelzittern). Die Parkinson-Krankheit ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung des Menschen: In Deutschland sind etwa 250.000 bis 350.000 Menschen betroffen. Die Ursache der Erkrankung ist in den meisten Fällen weiterhin unbekannt. Durch genetische Untersuchungen konnten aber bereits eine ganze Reihe von Genen identifiziert werden, die zu seltenen erblichen Formen der Krankheit führen. Dadurch lassen sich die molekularen Mechanismen der Neurodegeneration aufklären, mit dem Ziel, kausal wirkende Therapiestrategien zu entwickeln.



Thomas Gasser
Foto: privat

Krankhafte Proteinablagerungen

Das erste „Parkinson-Gen“, das 1997 gefunden wurde, ist das Gen für α -Synuclein. Aufgrund dieser Entdeckung war es möglich, die Natur der für die Parkinson-Krankheit charakteristischen Proteinablagerungen in Nervenzellen, der sogenannten Lewy-Körper, aufzuklären. Sie bestehen im Wesentlichen aus defektem α -Synuclein-Protein, das kaum noch abgebaut werden kann und sich deshalb in Form der Lewy-Körper ablagert. Wir nehmen heute an, dass diese Aggregation des α -Synuclein-Proteins entscheidend zur Entstehung der Parkinson-Krankheit beiträgt.

Im Rahmen unserer Untersuchungen im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN), haben wir entdeckt, dass Mutationen in einem Gen auf Chromosom 12, dem Gen für die Leucin Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) eine weitere – und im Vergleich zu Mutationen im α -Synuclein-Gen sehr viel häufigere – Ursache für das familiäre Parkinson-Syndrom sind. Vermutlich werden bis zu fünf Prozent aller Parkinson-Erkrankungen durch Mutationen in diesem Gen verursacht. Es enthält den Bauplan für ein großes Eiweißmolekül, das wahrscheinlich in der Zelle als Signalübermittlungsprotein dient, denn es ähnelt anderen Proteinen, die Signale durch Phosphatgruppenübertragung weitergeben. Das Protein könnte also möglicherweise bei der Kommunikation in Gehirnzellen eine wichtige Rolle spielen.

Im Erbgut von Familien, die von Parkinson betroffen waren, fanden wir gleich fünf krankheitsauslösende Varianten des LRRK2-Gens. Das Aufspüren des Krankheitsgens war eine Sisyphusarbeit. Wir haben zunächst bei 21 Familien kurze Abschnitte des Erbgutes genau unter die Lupe genommen und geschaut, ob es dort Bereiche gibt, die bei kranken Familienmitgliedern identisch sind. Auf diese Weise konnten wir die ungefähre Region eingrenzen, in der das Krankheitsgen liegen musste. Aber dort lagen immerhin noch 29 Gene, die wir alle systematisch untersuchen mussten. Um dem Krankheitsgen auf die Spur zu kommen, haben wir jeden einzelnen Buchstaben der 29 verdächtigen Gene genau überprüft. Schließlich fanden wir bei sechs Familien in einem dieser Gene einen veränderten Gen-Buchstaben, und zwar nur bei den erkrankten Familienmitgliedern: Das Krankheitsgen LRRK2 war gefunden.

Solche umfangreichen Forschungsarbeiten sind nur möglich, wenn viele Wissenschaftler gemeinsam an einem Strang ziehen, wie im Nationalen Genomforschungsnetz. Zudem haben wir eng mit einer amerikanischen Forschergruppe an der Mayo Clinic in Jacksonville, Florida zusammengearbeitet, die auch wesentlich zu dem Projekt beigetragen hat.

Gerade bei der Krankheit Parkinson ist es wichtig, dass wir mehr über die Entstehung des Leidens lernen, denn einerseits sind deutschlandweit etwa 300.000 Menschen betroffen, andererseits gibt es jedoch noch keine Medikamente, die die Ursache dieser Krankheit bekämpfen können. Alle Medikamente, die zurzeit erhältlich sind, lindern nur die Symptome. Die Proteine, deren Bauanleitungen von den neu entdeckten Krankheitsgenen kodiert werden, sind prinzipiell Ansatzpunkte für Medikamente. Sollte sich zum Beispiel herausstellen, dass die Mutation im LRRK2-Gen die Signalübermittlung stört und zum Sterben von Dopamin-Nervenzellen beiträgt, könnte dies ein wichtiger neuer Zugang zu neuen Therapiestrategien sein.