

## Medizin

**Stau im Eiweißtransport als Ursache des Morbus Parkinson**

Cambridge/Massachusetts - Der Untergang von dopaminergen Zellen, der zum Morbus Parkinson führt, ist die Folge einer Transportstörung in der Zelle, ausgelöst durch das Eiweiß Alpha-Synuclein. US-Forscher ist es jetzt gelungen, diese Störung zu beheben - allerdings nur bei der Fruchtfliege und anderen in-vitro-Modellen. Die in Science (2006; doi: 10.1126/science.1129462) vorgestellten Ergebnisse der Grundlagenforschung könnten jedoch neue Impulse für die Entwicklung neuer Medikamente für den Morbus Parkinson liefern.

Seit einiger Zeit ist bekannt, dass eine Anhäufung des Proteins Alpha-Synuclein in der Nähe der Zellmembran für den Untergang der dopaminergen Zellen verantwortlich ist. Die Gruppe um Susan Lindquist vom Whitehead Institute for Biomedical Research in Cambridge/Massachusetts hat deshalb die Funktion dieses Eiweißes näher untersucht. Dabei verwendete sie Hefezellen, bei denen eine Überproduktion von Alpha-Synuclein für die Zelle tödlich ist, weil die Proteine in der Zelle verklumpen und den normalen Stoffwechsel lahm legen. Kann dies verhindert werden? Die Forscher durchsuchten das gesamte Genom der Hefe und fanden tatsächlich eine Reihe von "toxicity modifiers": Eiweiße deren vermehrte Bildung in der Zelle verhindern kann, dass die Hefezelle Alpha-Synuclein anhäuft und zugrunde geht. Die meisten dieser Eiweiße waren an dem Transport von Eiweißen vom endoplasmatischen Retikulum (ER) zum Golgi-Apparat beteiligt.

Das ER kann als Proteinfabrik der Zelle bezeichnet werden. Hier werden nach Plänen der Transfer-RNA Eiweiße zusammengebaut, die anschließend an den Golgi-Apparat weitergeleitet werden. Der Golgi-Apparat ist die Postzentrale der Zelle. Hier wird festgelegt, an welchem Ort der Zelle die Proteine eingesetzt werden (so erklärt die Pressemitteilung des Howard Hughes Medical Institutes die Funktion dieser Zellorganelle). Für den Transport vom ER zum Golgi-Apparat ist ein spezielles Protein (oder mehrere) zuständig, die offenbar vom Alpha-Synuclein abgefangen werden.

Eine mögliche Gegenmaßnahme besteht darin, die Konzentration dieses Transporteiweißes zu erhöhen. Tatsächlich gelang es den Forschern die Zytotoxizität von Alpha-Synuclein zu mildern, indem sie die Bildung des Transportproteins Ypt1p verstärkten. Ypt1p ist zwar ein spezifisches Eiweiß von Hefezellen, in den Zellen von Säugetieren gibt es jedoch ein vergleichbares Eiweiß namens Rab1. Die Forscher bauten dieses Eiweiß zunächst in die Fruchtfliege Drosophila, dann in den Wurm C. elegans und schließlich in Zellkulturen von Rattenneuronen ein. In allen Fällen gelang es die Zytotoxizität von Alpha-Synuclein abzuschwächen.

Lindquist glaubt auch zu wissen, warum die dopaminergen Zellen des Gehirns besonders anfällig gegenüber den Transportstörungen zwischen ER und Golgi-Apparat sind. Dopamin gehöre zu den für die Zellen toxischen Materialien, die deshalb innerhalb der Zelle in Vesikeln gespeichert transportiert werden. Ein Eingriff von Alpha-Synuclein in den Transport dieser Vesikel könne das Zellgift freisetzen und im Gehirn selektiv zum Untergang der dopaminergen Zellen führen, der dann zum Morbus Parkinson führt.

Die neuen Erkenntnisse könnten Auswirkungen auf die Behandlung des Morbus Parkinson beim Menschen haben. Zwar ist es eher unwahrscheinlich, dass sich die Produktion von Rab1 beim Menschen steigern lässt. Denkbar ist aber, dass Chemikalien gefunden werden, die einen Angriff von Alpha-Synuclein auf den Proteintransport von ER zum Golgi-Apparat verhindern. Die Gruppe hat nach eigenen Aussagen bereits 150.000 unterschiedliche Substanzen auf ihre Eignung hin untersucht. Sollte sie auch weiter nicht fündig werden, bestünde die Möglichkeit, das gewünschte Molekül gezielt zu synthetisieren. /rme

**Links zum Thema**

Abstract der Studie

<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1129462>

Pressemitteilung des Howard Hughes Medical Institute

<http://www.hhmi.org/news/lindquist20060622.html>

Pressemitteilung des Whitehead Institute for Biomedical Research  
[http://www.wi.mit.edu/news/archives/2006/sl\\_0622.html](http://www.wi.mit.edu/news/archives/2006/sl_0622.html)

---

© Deutsches Ärzteblatt / Deutscher Ärzte-Verlag