

Morbus Parkinson im Fokus medizinisch-neurobiologischer Forschung

Der nachfolgende Beitrag gibt einen Überblick über die bisher gewonnenen Forschungserkenntnisse zu Morbus Parkinson (MP). Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Betrachtung und wissenschaftlichen Bewertung der molekulargenetischen und biomedizinischen Untersuchungsansätze, die zu einem besseren Verständnis der Erkrankung beitragen sollen. Dabei zeigte sich, dass auch die Prionenforschung und die Epigenetik dazu beigetragen haben, die Pathogenese und Pathophysiologie des MP zu erschliessen.

Verlangsamte Bewegungen, Muskelsteifheit, Zittern sowie gestörtes Schlafverhalten bis hin zu Riechstörungen fügen sich zu einem heterogenen, progredient verlaufenden Krankheitsbild, für das es vermutlich keine rein monokausale Ätiologie gibt. Sicherlich gilt das Protein Alpha-Synuclein (α -syn) als wichtiger Marker für MP; immerhin war der Nachweis von α -syn und dessen fehlgefalteten Molekülformen vor etwa 20 Jahren ein Meilenstein in der Parkinson-Forschung. Post mortem liessen sich im Gehirn fehlgefaltetes α -syn und zelltoxische Aggregate mit Antikörpern in Lewy-Körperchen nachweisen. Studien zu α -syn zeigten, wie das authentische, lösliche α -syn in Form fehlgefalteter Aggregate die Signalübertragung zwischen der Präsynapse und der Postsynapse unterbricht. Inzwischen liegen jedoch weitere Befunde vor, die die physiologische und neurologische Fehlsteuerung mit partieller genetischer Veranlagung, mit physiologischen Defiziten in der synaptischen Signalübertragung sowie letztlich mit epigenetischen Veränderungen assoziieren. Therapeutisch lässt sich der Krankheitsverlauf durch die Substitution von Levodopa – eine Vorstufe von Dopamin (stets in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer) – hinauszögern beziehungsweise mildern. Daneben werden zurzeit weitere Medikamente ohne unmittelbare dopaminerge Effekte zur Behandlung motorischer Probleme in verschiedenen klinischen Studien getestet, die jedoch auch nur symptomatische, krankheitsmodifizierende Wirkungen entfalten. Aus dem Spektrum der neueren molekularmedizinischen Grundlagenforschung entwickelten sich Ideen, wie eine klinisch effektivere Behandlung des MP aussehen könnte, wobei unter

Walter Bodemer



anderem die Genomeditierung (CRISPR/Cas-Methode) – also die zielgerichtete Veränderung von DNA – ebenso diskutiert wurde wie eine Gen- oder Stammzellentherapie. Obwohl einige dieser Konzepte grundsätzlich relevant sind, bieten sie derzeit nur geringe Chancen für eine nachhaltige Therapie, geschweige denn eine Heilung.

Molekulare Biologie – die Rolle von Alpha-Synuclein

Das für Alpha-Synuclein verantwortliche Gen (SNCA) ist bekannt. Es liegt auf dem Chromosom 17 und kodiert für ein relativ kleines Protein mit einem Molekulargewicht von 14 000 d, dessen physiologische Funktion noch nicht eindeutig geklärt ist. Als normaler Bestandteil von Nervenzellen lässt sich α -syn insbesondere im Gehirn, in geringeren Konzentrationen auch in anderen Geweben des Organismus nachweisen. Es findet sich vor allem im Bereich der Synapsen, wo es vorwiegend bei der Regulation der Dopaminausschüttung beteiligt sein soll. Erwiesen ist, dass α -syn in «aggregierter Form» als Hauptbestandteil der unter anderem für M. Parkinson typischen Lewy-Körperchen die prä- und postsynaptische Signalübertragung stört. Diese prionenähnlichen Ablagerungen, die durch epigenetische Fehlfaltung des nativen α -syn entstehen, scheinen sich nicht nur negativ auf die Dopaminsynthese auszuwirken und den dopaminergen Signalpfad zu blockieren, sondern wirken zudem toxisch auf die Hirnzellen und führen zu ihrem Untergang. MP wird daher heute – ebenso wie andere neurodegenerative Erkrankungen, die Ablagerungen von Alpha-Synuclein-Aggregaten aufweisen – als «Synucleinopathie» bezeichnet.

Auch in den Nervenfasern von Haut, Darm sowie in den Enden der Riechnerven liessen sich inzwischen fehlgefaltete Alpha-Synuclein-Ablagerungen nachweisen. In diesem Zusammenhang tauchte die Hypothese auf, dass Parkinson möglicherweise im Darm beginnen und über den N. vagus ins Gehirn wandern könnte. Durch eine im Tiermodell durchgeführte Vagotomie liess sich das Risiko einer Ausbreitung reduzieren. Allerdings konnte für α -syn-Aggregate inzwischen auch der umgekehrte «Wanderweg», nämlich vom Gehirn in den Gastrointestinaltrakt, nachgewiesen werden. Dass Synuclei-

nopathien erst im Darmtrakt entstehen und von dort ins Gehirn gelangen, ist bisher also noch nicht sicher erwiesen. Dennoch erinnern diese Erkenntnisse an Prionenerkrankungen. Zwar sind Prionenübertragungen innerhalb der Art (Mensch-Mensch) oder über Artschranken hinweg (die Zoonose: BSE-Mensch) bekannt, eine vergleichbare Transmission dürfte jedoch bei α -syn-assoziierten Krankheiten nicht die Regel sein. Es bleibt zu hoffen, dass MP ebenso wie Alzheimer nicht die Tendenz der Prionen zur «erfolgreichen» Übertragung besitzt – ihre gesundheitspolitische Relevanz würde das erheblich verstärken.

Auf der Suche nach Methoden zur Frühdiagnostik

Die Diagnose MP gründet sich heute in der Regel auf ein weites Spektrum neurologischer, kognitiver und motorischer Defizite. Von besonderer Bedeutung wäre jedoch eine einfach anwendbare Diagnostik, die bereits im Frühstadium, also noch vor Auftreten motorischer Beschwerden, zuverlässige Ergebnisse liefert. Die Progredienz der Erkrankung liesse sich durch einen frühen Therapiebeginn verlangsamen, wie Untersuchungen gezeigt haben. Bis heute lässt sich MP im Frühstadium jedoch nur schwer nachweisen.

Molekulargenetische Analysen haben sich für die Parkinson-Diagnostik als zu wenig spezifisch erwiesen, da das SNCA und dessen Mutationen sowie (die zu vererbaren Formen der Parkinson-Erkrankung führenden) Mutationen im Serin/Threoninkinase-Gen LRRK2 sowie dem Parkin-Gen selten als alleiniger Nachweis ausreichen werden, um Parkinson sicher zu diagnostizieren. Die Analyse von Liquor oder Blut auf prognostisch verlässliche neurologische Marker scheint bis anhin auch nur bedingt aussagekräftig zu sein. Molekularbiologische Analysen wie Protein- und Transkriptionsprofile in neuronalen, aber auch nicht neuronalen Zellen wurden intensiv durchgeführt, führten jedoch zu keinem verlässlichen, für MP typischen Muster, mit dem sich gesund von krank eindeutig unterscheiden lässt. Eine bittere Erfahrung, die die MP-Forschung mit der Prionenforschung teilt.

Derzeit wird eine MP-Diagnose mit Hautbiopsien diskutiert. In den nur 5 mm grossen Hautproben lassen sich offenbar bereits Ablagerungen des α -syn-Proteins in den dermalen Nervenfasern nachweisen, bevor erste motorische Symptome auftreten. Damit könnte eine präsymptomatische Parkinson-Therapie in greifbare Nähe rücken, so die Autoren (1). Obwohl MP-Patienten von gesunden Menschen durch den α -syn-Antikörper-Nachweis differenziert werden können, ist jedoch noch keine longitudinale Abbildung des Krankheitsverlaufes erreicht worden. Andere Orte für Biopsien wie der Unterzungsbereich sind als äusserst problematisch zu bewerten (2).

Eine hohe Sensitivität für Proteinveränderungen in Blut, Plasma oder Serum weisen inzwischen auch neue massenspektroskopische Methoden auf. Aus den veränderten Proteinen lassen sich Muster ableiten, die frühzeitig auf MP hinweisen könnten. Studien dieser Art werden an der ETH Zürich in der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Paola Picotti konzipiert (3). Eine weitere Nachweismethode, die aus der Forschung über Hefe- und Säugerprionen stammt, ist der protein-misfolding-amplification-assay (PMCA). In diesem Test wird fehlgefaltetes α -syn aus MP-Patienten isoliert und eingesetzt, um natives α -syn in fehlgefaltetes umzuwandeln. Bei der ebenfalls zu den Synucleinopathien zählenden Multisystem-Atrophie (MSA) ist das bereits gelungen. Um den prognostischen Wert dieser Methode zu bestätigen, bedarf es jedoch zusätzlicher Studien (4).

Mögliche neue Therapieansätze

Die klassische dopaminerge Therapie mit L-Dopa ist anerkannt. Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind in der Klinik etabliert oder Gegenstand klinischer Studien (siehe Seite 11 ff.). Bis heute zeigen alle verfügbaren Therapeutika nur symptomatische Wirkungen.

Anle 138b

Im Rahmen intensiver Forschung über Therapeutika, die eine prionenähnliche Aggregatbildung hemmen können, wurde in der Arbeitsgruppe von Prof. Armin Giese (LMU, München) eine Substanz entdeckt, die die Aggregatbildung und Stapelung fehlgefalteter Proteine eindämmt. Die als anle 138b bezeichnete Substanz, ein Pyrazol, scheint tatsächlich Erfolg versprechend zu sein. Der Wirkstoff inhibiert die epigenetisch bedingte Anlagerung und Fehlfaltung von α -syn (5). In Tests an transgenen, Parkinson-kranken α -syn-Mäusen liessen sich damit die fortschreitende Ablagerung von fehlgefaltetem, toxischem α -syn verhindern, der Krankheitsverlauf erheblich verzögern und die Lebenserwartung verlängern. Eine vergleichbare Wirksamkeit zeigte anle 138b auch in Mausmodellen für Creutzfeld-Jacob und Alzheimer. Überraschenderweise wurden bei weiterführenden Studien mit dem neuen Wirkstoff nachgewiesen, dass die Behandlung mit anle 138b auch das Wachstum maligner Melanome vermindert. Alpha-Synuclein findet sich offenbar in grossen Mengen in Melanomen, wo es das Überleben der Krebszellen sichert. Zum Mechanismus: Anle 138b scheint in Zellen Prozesse der Autophagie (Abbau- und Wiederverwertungsprozesse) zu beeinflussen. Tumorstadium hängt unter anderem von Metaboliten ab, die durch solche Prozesse bereitgestellt werden. Anle 138b hemmt die Autophagie und schränkt so die Proliferation von Krebszellen ein (6). Eine wissenschaftlich

überraschende Verbindung zwischen neurodegenerativer Erkrankung und einem Tumor. Biologie und Medizin beobachten daher mit Spannung die zukünftige Entwicklung dieser und ähnlicher Substanzen. Bis anle 138b Marktreife erreicht, werden noch einige Jahre ins Land gehen.

Möglichkeiten der Gentherapie

Während sich vieles im Forschungsbereich MP auf neue Therapeutika konzentriert, kursieren daneben andere Interventionsmodelle. Eine Reparatur zum Beispiel des SNCA-Gens ist denkbar, dennoch ist die Genome-Editing-Methode längst nicht «sicher», und Schäden an anderen Genen wären fatal. Da α -syn nicht das einzige MP-verursachende Gen ist, müssten möglicherweise auch andere Gene wie LRRK2 und Parkin einer Genreparatur unterzogen werden. Erste Reparaturversuche wurden mit lentiviralen Genfähren durchgeführt, um den Glial derived neurotrophic factor (GDNF) in hämatopoetische Zellen zu transportieren (7). Auch adenoassoziierte Viren (AAV) gelten für den Gentransport als vielversprechende Kandidaten.

Trotz erster Erfolge bei anderen Indikationen sind bei der Gentherapie noch einige Hindernisse zu überwinden. So muss gewährleistet sein, dass die DNA der viralen Vektoren nicht in das Genom des Empfängers eingebaut wird. Der falsche Einbauort könnte zudem andere Gene des Empfängers schädigen oder die Genfähre inklusive des Gens von Interesse könnten beispielsweise durch epigenetische Methylierung des entsprechenden DNA-Bereichs stummgeschaltet werden. Als Alternative bieten sich sogenannte virus-like particles (VLP) an, die nur die DNA des zu korrigierenden Gens transportieren oder RNA, die die Genexpression inhibiert (siRNA). Sie sind auch geeignet, andere therapeutische Substanzen wie metabolische Inhibitoren oder die Genexpression regulierende RNA zellspezifisch, zeitlich und räumlich gezielt in Zellen einzuführen. Da Monokausalität jedoch bei MP nicht gegeben ist, wäre die therapeutische Wirkung einer Gentherapie vermutlich unzureichend.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass einige realisierbare Konzepte und Methoden vorhanden sind, um «innovative» therapeutische Ansätze zu etablieren. Vorrangig erscheint aber, die pathogenetische Komplexität von MP weiter aufzuschlüsseln. Gerade bei MP mit leichterem und schwererem Phänotyp ist das Ziel der Forschung unter anderem, progressionsabbildende Biomarker zu entdecken.

Fazit

Morbus Parkinson weist eine heterogene Symptomatik auf, was vielen neurologischen Krankheiten gemein ist. Therapiemöglichkeiten sind bei MP vorhanden. Die klinische Diagnose bedarf einer individuellen umfassenden Analyse des Patienten. Für die Therapie entscheidende «frühe» zuverlässige präklinische Marker sind bisher nicht eindeutig identifiziert worden. Neue Verfahren werden eingesetzt, um mit geringinvasiven Methoden beispielsweise Blut oder Hautbiopsien als Analysematerial zu nutzen. Ziel ist es, die Progression des MP abzubilden, individuelle Krankheitsprofile zu erstellen und die Therapie auf Basis einer möglichst personalisierten Medizin einzuleiten. Grundlagenforschung und angewandte Forschung werden sich weiterhin miteinander entwickeln. Das Beispiel anle 138 B zeigt, dass die Fehlfaltung des Proteins alpha-Synuclein auf Molekül-zu-Molekül-Basis erfolgreich inhibiert werden kann, wie Untersuchungen im transgenen MP-Mausmodell zeigen konnten. Obwohl eine wirksame Kausaltherapie noch aussteht, konnte die biomedizinische Forschung wesentliche Erkenntnisse zur Pathogenese und Pathophysiologie von MP beitragen. Die eigentlichen Ursachen für das Auftreten einer Parkinson-Erkrankung sind bis heute ungeklärt – Altwerden scheint hier jedoch zu den grössten Risikofaktoren zu gehören. ✘

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Walter Bodemer
Deutsches Primatenzentrum DPZ
Leibniz-Institut für Primatenforschung
Kellnerweg 4
D-37077 Göttingen
E-Mail: WBodemer@dpz.eu

Literatur:

1. Doppler K, Jentschke HM, Schulmeyer L et al.: Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2017; 133(4): 535-545. doi: 10.1007/s00401-017-1684-z. Epub 2017 Feb 8.
2. Mollenhauer B, Caspell-Garcia CJ, Coffey CS, Taylor P et al.: Parkinson's Progression Marker Initiative. Longitudinal CSF biomarkers in patients with early Parkinson disease and healthy controls. *Neurology.* 2017;89(19):1959-1969. doi: 10.1212/WNL.0000000000004609. Epub 2017 Oct 13.
3. Schopper S, Kahraman A, Leuenberger P, Feng Y et al.: Measuring protein structural changes on a proteome-wide scale using limited proteolysis-coupled mass spectrometry. *Nat Protoc.* 2017;12(11):2391-2410. doi: 10.1038/nprot.2017.100. Epub 2017 Oct 26.
4. Becker K, Wang X, Vander Stel K, Chu Y et al.: Detecting Alpha Synuclein Seeding Activity in Formaldehyde-Fixed MSA Patient Tissue by PMCA. *Mol Neurobiol.* 2018; doi: 10.1007/s12035-018-1007-y. (Epub ahead of print)
5. Wagner J, Ryazanov S, Leonov A, Levin J et al.: Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2013;125(6):795-813. doi: 10.1007/s00401-013-1114-9. Epub 2013 Apr 19.
6. Turriani E, Lázaro DF, Ryazanov S, Leonov A et al.: Treatment with diphenyl-pyrazole compound anle138b/c reveals that α -synuclein protects melanoma cells from autophagic cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(25):E4971-E4977. doi: 10.1073/pnas.1700200114. Epub 2017 Jun 5
7. Ge G, Chen C, Guderyon MJ, Liu J et al.: Regulatable Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Stem Cells Dev.* 2018; doi: 10.1089/scd.2018.0030. (Epub ahead of print)