



## Parkinson: Wie toxische Proteine Nervenzellen stressen

**Parkinson: Wie toxische Proteine Nervenzellen stressen** Morbus Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Allein in Deutschland sind fast eine halbe Millionen Menschen betroffen. Im Zentrum dieser Erkrankung steht das fortschreitende Absterben von Nervenzellen in einer bestimmten Region des Mittelhirns, der Substantia nigra. Schuld daran sind fehlgefaltete Proteine. Warum diese aber nur bestimmte Nervenzellen schädigen, war bisher unbekannt. Ein Forscherteam unter der Leitung Frankfurter Neurophysiologen hat den Beginn des Krankheitsprozesses jetzt im Mausmodell aufgeklärt. Durch das fortschreitende Absterben einer bestimmten Sorte von Nervenzellen, der dopaminergen Neuronen, in der Substantia nigra, entsteht ein Dopaminmangel, der sich durch Schüttellähmung bemerkbar macht. Der Mangel kann zwar für einige Zeit therapeutisch kompensiert werden, beispielsweise durch die Gabe von L-Dopa oder Dopaminagonisten, aber der zunehmende Untergang der Neuronen ist dadurch nicht aufzuhalten. Als Ursache für die Neurodegeneration haben Forscher in den letzten zwei Jahrzehnten toxische Protein-Aggregate identifizieren können, wobei das Protein  $\alpha$ -synuclein eine Schlüsselstellung einnimmt. Unklar war bisher, warum nur ganz spezielle Gruppen von Nervenzellen - wie die dopaminergen Substantia nigra Neuronen - von diesem Prozess betroffen sind, während andere, etwa unmittelbar benachbarte dopaminergen Neuronen, diesen Krankheitsprozess fast unbeschadet überstehen. Das Forscherteam um Dr. Mahalakshmi Subramaniam und Prof. Jochen Roeper aus dem Institut für Neurophysiologie an der Goethe Universität konnte in Zusammenarbeit mit Frankfurter Kollegen aus der Experimentellen Neurologie und Forschern der Universität Freiburg erstmals anhand eines genetischen Mausmodells zeigen, wie die empfindlichen dopaminergen Neuronen der Substantia nigra auf die toxischen Proteine reagieren. In dem Mausmodell wird eine mutiertes  $\alpha$ -synuclein Gen (A53T) exprimiert, das auch beim Menschen Parkinson verursacht. Wie die Forscher in der aktuellen Ausgabe des Journal of Neuroscience berichten, reagieren die empfindlichen dopaminergen Neuronen der Substantia nigra auf eine Anhäufung der toxischen Proteine, indem sie ihre elektrische Aktivität im intakten Gehirn deutlich erhöhen. Die weniger empfindlichen benachbarten dopaminergen Neuronen bleiben dagegen unbeeinflusst. "Dieser Prozess setzte bei der Maus bereits ein Jahr vor den ersten Defiziten des Dopaminsystems ein und ist damit ein erster funktioneller Biomarker, der in Zukunft eventuell auch im Menschen zur Früherkennung einer sich anbahnenden Parkinsonschen Erkrankung dienen könnte", erklärt Prof. Jochen Roeper. "Für die Entwicklung von neuroprotektiven Therapien ist die Möglichkeit der vorklinischen Früherkennung von Risikopersonen essentiell." Die Frankfurter Forscher haben auch den Proteinschalter - einen Ionenkanal - identifiziert, dessen oxidative Störung für die Erhöhung der elektrischen Aktivität und den damit verbundenen Stress in den Nervenzellen verantwortlich ist. Damit haben sie auch ein neues Zielprotein für die Neuroprotektion von dopaminergen Nervenzellen gefunden. In Hirnschnitten lässt sich die Störung der "elektrischen Bremse" in den Ionenkanälen bereits durch die Gabe von Redoxpuffern rückgängig machen. Gelingt es künftig, dessen Empfindlichkeit auch im Mausmodell durch Medikamente zu reduzieren, könnte das Absterben der dopaminergen Nervenzellen in der Substantia nigra verhindert werden. Die Forscher untersuchen zurzeit, ob sich ähnliche Prozesse auch bei anderen Parkinson-Genen und beim Altern einstellen können. "Langfristig gilt es dann zu überprüfen, inwieweit die Ergebnisse von der Maus auf den Menschen übertragbar sind", sagt Roeper. Publikation: Mahalakshmi Subramaniam et al.: Mutant  $\alpha$ -Synuclein Enhances Firing Frequencies in Dopamine Substantia nigra Neurons by Oxidative Impairment of A-Type Potassium Channels, The Journal of Neuroscience, October 8, 2014 ? 34(41):13586-13599. doi:10.1523/JNEUROSCI.5069-13.2014. Informationen: Prof. Jochen Roeper, Institut für Physiologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Tel.: (069) 6301-84091, roeper@em.uni-frankfurt.de. Die Goethe-Universität ist eine forschungsstarke Hochschule in der europäischen Finanzmetropole Frankfurt. 2014 feiert sie ihren 100. Geburtstag. 1914 gegründet mit rein privaten Mitteln von freiheitlich orientierten Frankfurter Bürgerinnen und Bürgern fühlt sie sich als Bürgeruniversität bis heute dem Motto "Wissenschaft für die Gesellschaft" in Forschung und Lehre verpflichtet. Viele der Frauen und Männer der ersten Stunde waren jüdische Stifter. In den letzten 100 Jahren hat die Goethe-Universität Pionierleistungen erbracht auf den Feldern der Sozial-, Gesellschafts- und Wirtschaftswissenschaften, Chemie, Quantenphysik, Hirnforschung und Arbeitsrecht. Am 1. Januar 2008 gewann sie mit der Rückkehr zu ihren historischen Wurzeln als Stiftungsuniversität ein einzigartiges Maß an Eigenständigkeit. Heute ist sie eine der zehn drittmittelstärksten und drei größten Universitäten Deutschlands mit drei Exzellenzclustern in Medizin, Lebenswissenschaften sowie Geisteswissenschaften. Mehr Informationen unter [www2.uni-frankfurt.de/gu100](http://www2.uni-frankfurt.de/gu100) Herausgeber: Der Präsident/Abteilung Marketing und Kommunikation, Postfach 11 19 32, 60054 Frankfurt am Main Redaktion: Dr. Anne Hardy, Referentin für Wissenschaftskommunikation Telefon (069) 798 - 2 92 28, Telefax (069) 798 - 763 12531, E-Mail [hardy@pvw.uni-frankfurt.de](mailto:hardy@pvw.uni-frankfurt.de) Internet: [www.uni-frankfurt.de](http://www.uni-frankfurt.de) Goethe-Universität Frankfurt am Main Senckenberganlage 31 60325 Frankfurt am Main Telefon: 069/798-22472 Telefax: 069/798-28530 Mail: [presse@uni-frankfurt.de](mailto:presse@uni-frankfurt.de) URL: [www.uni-frankfurt.de](http://www.uni-frankfurt.de) 

## Pressekontakt

Goethe-Universität Frankfurt am Main

60325 Frankfurt am Main

[uni-frankfurt.de](http://uni-frankfurt.de)  
[presse@uni-frankfurt.de](mailto:presse@uni-frankfurt.de)

## Firmenkontakt

Goethe-Universität Frankfurt am Main

60325 Frankfurt am Main

[uni-frankfurt.de](http://uni-frankfurt.de)  
[presse@uni-frankfurt.de](mailto:presse@uni-frankfurt.de)

Die Goethe-Universität ist eine forschungsstarke Hochschule in der europäischen Finanzmetropole Frankfurt. Lebendig, urban und weltoffen besitzt sie als Stiftungsuniversität ein einzigartiges Maß an Eigenständigkeit.