



Molekulare Ursachen der Parkinson Krankheit

Jörg B. Schulz

Zusammenfassung

Die Parkinson Erkrankung ist eine progressive neurodegenerative Bewegungsstörung, die im Wesentlichen durch den Verlust dopaminergener Neurone in der Substantia Nigra hervorgerufen wird. Zwar die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung bisher nur unvollständig aufgeklärt, jedoch hat die Identifizierung von verantwortlichen Genen, die mit monogen vererbten Formen der Erkrankung assoziiert sind, zu einem sprunghaften Wissenszuwachs über die molekulare Pathogenese der Parkinsonerkrankung geführt. Genetische, molekularbiologische und biochemische Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin, dass eine Störung des Ubiquitin-Proteasomen-Systems, die Akkumulation unlöslicher Proteine, eine mitochondriale Dysfunktion und oxidativer Stress wesentliche Faktoren in der Pathogenese sporadischer und familiärer Formen der Parkinsonerkrankung sind.

Abstract

Molecular causes of Parkinson's Disease

Parkinson's disease is a progressively neurodegenerative movement disorder that is principally caused by a loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Although neither the etiology nor the pathogenesis of this disease is fully understood, identification of the genes responsible for monogenetic forms of the disease has dramatically increased our knowledge of the molecular pathogenesis of Parkinson's disease. The results of genetic, molecular biological and biochemical research suggest that the main pathogenetic factors behind the sporadic and inherited forms of Parkinson's disease are a disturbance in the ubiquitin/proteasome system, an accumulation of insoluble proteins, mitochondrial dysfunction and oxidative stress.

Einleitung und Fragestellung

Das Parkinsonsyndrom ist klinisch charakterisiert durch die Kardinalsymptome Akinese, muskuläre Rigidität und Ruhetremor. Zusätzlich treten häufig Störungen der Körperhaltung und der Haltungsreflexe auf. Die Parkinson Krankheit muss von symptomatischen (se-

kundären) Parkinsonsyndromen mit bekannter Ätiologie und von Parkinsonsyndromen im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere der Multisystematrophie (MSA), der progressiven supranukleären Paralyse (PSP), der kortikobasalen Degeneration und der Demenz vom Lewy-Körper Typ (DLB) abgegrenzt werden.

Die Parkinson Krankheit ist eine stetig progrediente neurodegenerative Erkrankung. Die Prävalenz beträgt ca. 1-2 % bei den über 65-Jährigen in Europa. Die wesentlichen motorischen Symptome resultieren aus einem massiven und selektiven Verlust dopaminergener Zellen in der *Substantia nigra pars compacta* (SNpc). Pathognomonisches neuropathologisches Kennzeichen ist das Auftreten intrazytoplasmatischer eosinophiler Einschlusskörper (Lewy-Körper) in überlebenden nigralen Zellen. Aggregiertes, konformationsgeändertes, unlösliches α -Synuklein ist wesentlicher Bestandteil dieser Lewy-Körper. Insbesondere durch Arbeiten von Braak und Mitarbeitern wurde gezeigt, dass die pathologischen Veränderungen nicht auf die *Substantia nigra* begrenzt sind. Vielmehr treten sie zunächst in der *Medulla oblongata* auf, breiten sich dann über den Hirnstamm, das Mittelhirn und den *Bulbus olfactorius* zunächst in mesokortikale Areale (*Hippocampus*) aus und greifen dann auf neokortikale Areale über (Braak et al. 2003). Diese Ausbreitung pathologischer Veränderungen erklärt auch das zusätzliche Auftreten autonomer, kognitiver und psychiatrischer Symptome bei vielen Patienten im Erkrankungsverlauf.

Die bei der Parkinson Krankheit vorwiegend betroffenen SNpc Neurone projizieren zum Striatum. Als Folge ihrer Degeneration entsteht im Striatum ein Mangel des Neurotransmitters Dopamin. Klinisch wird ein Parkinsonsyndrom manifest, wenn etwa 50% der dopaminergen Neurone der *Substantia nigra* untergegangen sind, bzw. der striatale Dopamingehalt um 70-80% vermindert ist. Auch bei normaler Alterung kommt es zum Verlust nigraler Neurone und zur Reduktion des striatalen Dopamingehalts, jedoch ohne dass die für

Tab. 1: Genetik der Parkinsonsyndrome

Lokus	Chromosomale Lokalisation	Gen Produkt	Vererbungs-Modus	Lewy Körper Pathologie	Spezielle klinische Symptome
PARK 1,4	4q21-23	α -Synuklein	AD	Ja	Demenz, häufig DLB Charakteristika
PARK 2	6q25.2-27	Parkin	AR	Nein	früher Beginn, L-Dopa-induzierte Dyskinesien, Besserung nach Schlaf, Fuß-Dystonien
PARK 3	2p13	?	AD, IP	Ja	Demenz
PARK 5	4p14	UCH-L1	AD	Unbekannt	nicht beschrieben
PARK 6	1q35-36	PINK-1	AR	Unbekannt	früher Beginn, Tremor dominant
PARK 7	1q36	DJ-1	AR	Unbekannt	früher Beginn, Dystonie, psychische Auffälligkeiten
PARK 8	12cen	LRRK2/Dardarin	AD	Ja, aber auch Tau-Pathologie	Tremor dominant, später Beginn, gutes Ansprechen auf L-Dopa
PARK 10	1p32	?	?	Unbekannt	klassisch
PARK 11	2q36-q37	?	?	Unbekannt	Klassisch

AD=autosomal-dominant; AR=autosomal-rezessiv; IP=inkomplette Penetranz; DLB=Demenz vom Lewy Körper Typ

das Auftreten eines Parkinsonsyndroms kritische Schwelle erreicht wird.

Die Parkinson Krankheit wurde lange Zeit als prototypische nicht genetische Erkrankung klassifiziert. Epidemiologische Untersuchungen und Zwillingsstudien weisen jedoch auf genetische Faktoren hin. In den letzten neun Jahren wurden bei den insgesamt seltenen Formen der Erkrankung mit Mendelscher Vererbung (autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv) krankheitsverursachende Loci und Gene identifiziert (Tabelle 1). Die aufgrund dieser Kenntnisse durchgeführten molekularen Untersuchungen haben zu einem dramatischen Erkenntnisgewinn über die Pathogenese nicht nur der familiären sondern auch der sporadischen Formen der Parkinson Krankheit geführt und neue wissenschaftliche Gebiete erschlossen.

Genetische Formen der Parkinson Krankheit

Monogen vererbte und sporadische Formen der Parkinson Krankheit zeigen eine große Übereinstimmung der klinischen Symptome und der pathologischen Charakteristika, insbesondere der Parkinson-Symptome und der nigrostriatalen Degeneration, aber auch einige Besonderheiten (Tabelle 1). Die bis heute nachgewiesenen Mutationen lassen sich nur schwerlich mit der Dysfunktion eines biochemischen Weges erklären, mehr aber unser Verständnis über spezifische molekulare Ursachen, die zu einer Degeneration dopaminergener Neurone führen (Abbildung 1).

α -Synuklein (OMIM 163890; PARK1; PARK4). Das erste Gen für hereditäre Formen der Parkinson Krankheit wurde auf das Chromosom 4q21-q23 einer italienischstämmigen, amerikanischen Familie lokalisiert [PARK1] und eine A53T-Punktmutation in dieser und drei weiteren griechischen Familien im α -Synuklein Gen nachgewiesen (Polymeropoulos et al. 1997). Nachfolgend wurden weitere Punktmutationen in einer deutschen (A30P) und einer spanischen (E46K) Familie identifiziert (Krüger et al. 1998; Zarranz et al. 2004). Die Bedeutung von α -Synuklein für die Entstehung der Parkinson Krankheit wurde weiter durch den Nachweis einer Triplikation der Genregion [PARK4], die das α -Synuklein Gen enthält, und zu einer gesteigerten Expression von α -Synuklein führt, unterstrichen (Singleton et al. 2003). Ferner weisen Untersuchungen bei sporadischen Parkinson Patienten auf eine genetische Variabilität der α -Synuklein Promoter-Region hin. Bei Haplotypen mit

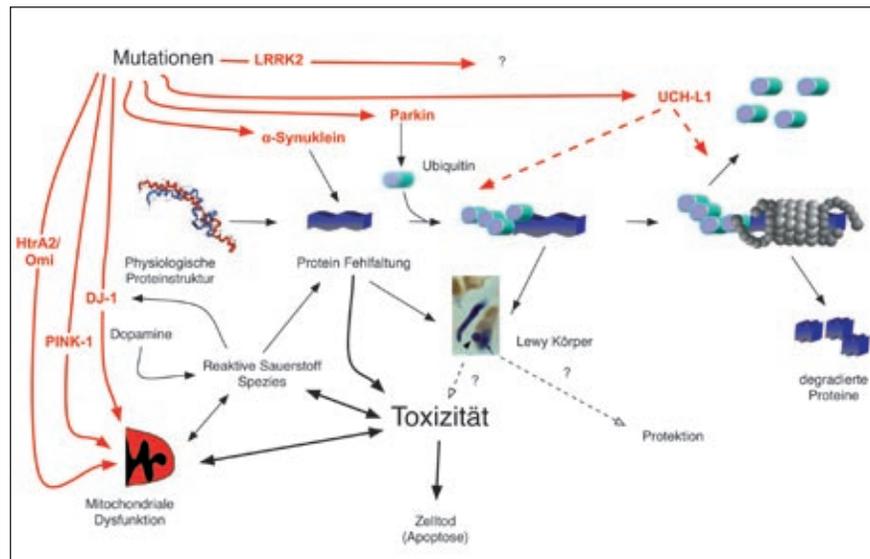


Abb. 1: Bedeutung des Ubiquitin-Proteasomen-Systems und Auswirkungen Parkinson-assoziiierter Mutationen.

Proteine unterliegen der ständigen Erneuerung, die einer Degradation von Proteinen und ihrer Neubildung bedarf. Der wichtigste Abbauweg ist der Ubiquitin-Proteasomen-Degradationsweg. Gealterte, abgenutzte oder konformationsgeänderte Proteine werden mit Ubiquitin markiert. Dies ist ein mehrstufiger Prozess. Der letzte Schritt wird durch eine Ubiquitin-E3-Ligase vermittelt. Es gibt zahlreiche Ubiquitin-E3-Ligasen, die eine hohe Substratspezifität aufweisen. Eine dieser Ligasen ist Parkin. Zwar sind mehrere Substrate für Parkin experimentell nachgewiesen worden, die Bedeutung dieser Substrate für die Pathogenese der Parkinson Krankheit ist aber ungewiss. Rezessive Mutation im Parkin-Gen führen zu einem Funktionsverlust und zu einer verminderten Ubiquitinierung der spezifischen Substrate. Nach der Degradation des Proteins wird die Polyubiquitinkette mit Hilfe der UCH-L1 wieder in Mono-Ubiquitin überführt, das dann für eine erneute Ubiquitinierung von Proteinen wieder zur Verfügung steht. Ob α -Synuklein selbst durch Parkin (wie vereinfacht in dem Schema dargestellt) oder durch eine andere E3-Ligase ubiquitiniert wird, ist umstritten und nach derzeitiger Datenlage eher unwahrscheinlich. Eine verstärkte Expression von α -Synuklein (Gentriplikation) oder eine Konformationsänderung in Folge von Punktmutationen oder oxidativem Stress führen zur Ablagerung unlöslicher Proteine, wenn die Kapazität des Ubiquitin-Proteasomen-Systems erschöpft oder krankheitsbedingt reduziert ist. Mutationen im Parkin-, DJ-1 und PINK-1-Gen beeinflussen vermutlich die mitochondriale Funktion. Die zelluläre Bedeutung von Mutationen im LRRK-2-Gen ist bisher nicht bekannt.

gesteigerte α -Synuklein Expression erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, eine Parkinson Erkrankung zu entwickeln (Holzmann et al. 2003; Pals et al. 2004).

Die physiologische Funktion von α -Synuklein ist bis heute nicht eindeutig geklärt. α -Synuklein wird im gesamten ZNS exprimiert und ist angereichert in Membranen und vesikulären Strukturen (Kahle et al. 2002). Jüngste Studien zeigen, dass α -Synuklein spezifisch mit *lipid rafts* interagiert und diese Assoziation für die synaptische Lokalisation benötigt wird (Fortin et al. 2004). α -Synuklein scheint eine wichtige Rolle bei der Regulation der synaptischen Vesikelgröße und der Speicherung von Dopamin zu spielen und beeinflusst die Funktion des Dopamin-Transporters (Murphy et al. 2000).

α -Synuklein besitzt in seiner physiologischen Form keine ausgeprägte bzw. vorgegebene Tertiärstruktur, kann aber in Abhängigkeit von der Umgebung oder als Folge krankheitsassoziierter Punktmutationen deutliche Konformationsänderungen eingehen. Neben dem löslichen, ungefalteten Zustand kann α -Synuklein monomere und oligomere Formen einnehmen oder amyloidogene Filamente bilden (Caughey und Lansbury 2003). Diese fibrillären Formen sind wesentlicher struktureller Bestandteil der Lewy-Körper, die charakteristisch für die Pathologie der Parkinson Krankheit und anderer Synukleinopathien, z.B. der MSA und der DLB, sind (Spillantini et al. 1998). Im Vergleich zu Wildtyp α -Synuklein führen die mutanten A30P und A53T Proteine zu einer gesteigerten Selbstaggregation und zur Ausbildung von oligomeren und fibrillären

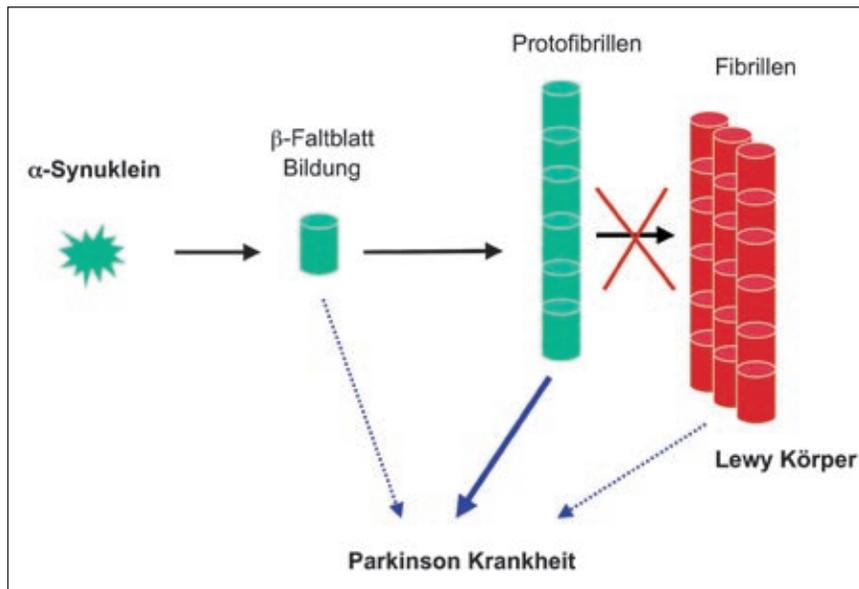


Abb. 2: Konformationsänderungen: Protofibrillen, Fibrillen und Lewy-Körper. Durch Mutation, Umwelteinflüsse oder oxidativen Stress nimmt das nativ ungefaltete α -Synuklein eine β -Faltblattstruktur an, bildet Protofibrillen, die zu Fibrillen aggregieren, sich intrazellulär im Zytosol ablagern und so Lewy-Körper bilden. Es ist unklar, welcher Aggregatzustand toxisch wirkt und zum Zelluntergang führt. Viele Daten sprechen dafür, dass nicht die Aggregate selbst, sondern die Vorstufen, insbesondere die Protofibrillen toxisch sind. Nach dieser These wirken Lewy-Körper als Entgiftungsort sogar protektiv, solange die Kapazität ausreicht („Müllhalde“).

Zuständen in vitro (Conway et al. 1998). α -Synuklein Oligomere sind die Vorstufen für Aggregate höherer Ordnungszustände, z.B. amyloidähnliche Fibrillen, die in unlöslichem Zustand in den filamentösen Strukturen der Lewy-Körper Lewy-Neuriten gefunden werden. Es ist bis heute umstritten, ob diese Fibrillen selbst oder ihre Vorstufen, sogenannte Protofibrillen, die pathogene Zytotoxizität vermitteln (Caughey und Lansbury 2003). Nach dieser Theorie hätte die Ablagerung von Fibrillen in Lewy-Körpern die Funktion einer „Müllhalde“ und wären neuroprotektiv, so lange ihre Aufnahmekapazität ausreicht (Abbildung 2). Die Katecholamine, insbesondere Dopamin, reagieren mit α -Synuklein, bilden kovalente Bindungen, stabilisieren so den Zustand der Protofibrillen und verlangsamen die Konvertierung zu Fibrillen (Conway et al. 2001). Dieses ist eine Erklärungsmöglichkeit für die spezifische Vulnerabilität dopaminergener Neurone.

Die Hypothese zytotoxischer Protofibrillen wird zusätzlich gestützt durch den Bericht motorischer Auffälligkeiten und einem Verlust dopaminergener Terminalen in [A53T] α -Synuklein transgenen Mäusen, die nicht fibrilläre α -Synuklein Inklusionen aufweisen (Masliah et al. 2000). [A30P] α -Synuklein transgene Mäuse bilden Protofibrillen, zeigen jedoch keine Degeneration des nigrostriatalen Systems (Kahle et al. 2000; Lee

et al. 2002). Daher scheint – zumindest in Mäusen – die Ausbildung von Protofibrillen nicht hinreichend für die Induktion der Neurotoxizität zu sein. In bitransgenen Mäusen, die humanes α -Synuklein und Amyloid-Vorläuferprotein forciert exprimieren, fördert die vermehrte Bildung von β -Amyloid die Bildung fibrillärer α -Synuklein positiver Inklusionen (Masliah et al. 2001). Dieses führt auch zu einer verstärkten α -Synuklein assoziierten Pathologie und Verhaltensauffälligkeiten. Zum heutigen Zeitpunkt ist der genaue Beitrag von α -Synuklein Protofibrillen und Inklusionen zur Pathologie der Parkinson Krankheit nicht bis ins Detail verstanden, vermutlich tragen aber beide Konformationen zur Pathogenese bei.

Wie die Aggregation von Wildtyp α -Synuklein bei Patienten mit sporadischer Parkinson Krankheit induziert wird, ist nur unzureichend verstanden. Experimentell induzieren mehrere Faktoren die Bildung von α -Synuklein Aggregaten oder Fibrillen. Dazu zählen die chronische Inhibition des Komplex I der mitochondrialen Elektronentransportkette durch Rotenon und 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP) (Betarbet et al. 2000; Fornai et al. 2005), andere Formen des oxidativen oder nitrosativen Stresses (Ischiropoulos und Beckman 2003), die Inhibition proteasomaler Funktion (McNaught et al. 2004) und Interaktionen mit Tau oder

Amyloid (Masliah et al. 2001; Giasson et al. 2003). Posttranslationale Modifikationen von α -Synuklein in Form selektiver Ubiquitinierung und Phosphorylierung tragen zusätzlich zur Aggregat- und Fibrillenbildung und zur Toxizität von α -Synuklein bei (Hasegawa et al. 2002; Chen und Feany 2005).

Therapeutisch führen Ansätze, die auf eine Verminderung der α -Synuklein Aggregatbildung abzielen, zur Protektion. Die lentiviral-vermittelte Überexpression des nicht-amyloidogenen Proteins β -Synuklein reduziert die Fibrillenbildung und von α -Synuklein in transgenen Mäusen (Hashimoto et al. 2004). In *Drosophila* schützt die transgene Überexpression des Hitze-Schock-Proteins (HSP)70 vor der Toxizität von α -Synuklein Überexpression und verhindert das Absterben dopaminergener Zellen (Auluck et al. 2002). HSP70 verhindert die Fibrillenbildung von α -Synuklein, in dem es mit praefibrillären Aggregatzuständen interagiert (Dedmon et al. 2005).

Trotz überzeugender Evidenz, dass die Protofibrillen- und/oder Fibrillenbildung von α -Synuklein von entscheidender Bedeutung für die Pathogenese der meisten Formen der Parkinson Krankheit ist, bleiben bis heute die exakten Mechanismen der Toxizität für dopaminerge Neurone ungeklärt. Aggregiertes α -Synuklein ist resistenter gegenüber der Degradation durch das Ubiquitin-Proteasomen-System und hemmt die proteolytische Aktivität des Proteasoms (Lindersson et al. 2004). Die Überexpression von α -Synuklein sensibilisiert kultivierte Zellen für die durch Inhibition des Proteasoms induzierte Fibrillenbildung und Toxizität (Petrucci et al. 2002; Rideout et al. 2004). In der Ratte führt die systemische Applikation eines Proteasom-Inhibitors zur Ausbildung von Lewy-Körper ähnlichen Aggregaten in dopaminergen Neuronen der SNpc und zur progressiven Degeneration des nigrostriatalen Systems (McNaught et al. 2004). Somit scheinen sowohl der reduzierte Abbau des α -Synuklein als auch die direkte Inhibition des Proteasoms für die Pathogenese verantwortlich. Neben dem Ubiquitin-Proteasomen-System wird zur Degradation von α -Synuklein auch der Lysosomen/Autophagie Weg verwendet, der durch die A30P und A53T Mutationen blockiert wird (Cuervo et al. 2004).

Dopaminerge Neurone zeigen eine spezifische Vulnerabilität für α -Synuklein vermittelte Toxizität. Als Ursachen werden die Notwendigkeit von Dopamin bei der Generierung reaktiver Sauerstoffspezies (Xu et al. 2002), eine gesteigerte Aktivität des Dopamintransporters mit konsekutiv erhöhten intrazellulären Dopaminkonzentrationen, die Apoptose induzieren (Lee et

al. 2001), und eine Stabilisierung der Protofibrillen (Conway et al. 2001) diskutiert.

Parkin (OMIM 602544, PARK2). Im Gegensatz zur autosomal-dominanten Vererbung bei Familien mit α -Synuklein Mutationen handelt es sich bei Familien mit Parkin-Mutationen um einen autosomal-rezessiven Vererbungsmodus. Im Gegensatz zur dominanten Vererbung, bei der in der Regel von einem toxischen Funktionsgewinn infolge der Mutation ausgegangen wird, handelt es sich bei rezessiver Vererbung meist um einen Funktionsverlust des betroffenen Gens. Allerdings gibt es Hinweise für eine Segregation der Erkrankung innerhalb von einigen Familien, die nicht mit einer rezessiven Vererbung vereinbar ist (Pramstaller et al. 2005). Einige Befunde deuten darauf hin, dass eine Haploinsuffizienz, dominant-negative Effekte oder zusätzliche toxische Einflüsse auch bei Patienten mit heterozygoten Parkin-Mutationen zur Ausbildung der Parkinson Krankheit führen können (Farrer et al. 2001; Pramstaller et al. 2005). Mutationen im Parkin Gen werden bei 50% der Parkinson Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn gefunden, wenn es Hinweise für eine Vererbung gibt, bzw. in 10% aller früh beginnenden Erkrankungsfälle (Lücking et al. 2000). Es wurden bis heute zahlreiche Mutationen beschrieben, die von Punktmutationen, Deletionen einzelner Nukleotide oder größeren DNA Abschnitten bis zu genomischen Multiplikationen reichen. Patienten mit einer homozygoten Mutation des Parkin-Gens zeigen in der Regel neuropathologisch keine Lewy-Körper, während diese bei heterozygoten Mutationsträgern berichtet wurden (Pramstaller et al. 2005).

Parkin ist eine Ubiquitin E3-Ligase (Shimura et al. 2000). E3-Ligasen sind Bestandteil eines komplexen zellulären Prozesses, der kovalent Ubiquitin an Proteine bindet. Die Ubiquitinierung resultiert aus sukzessiven Reaktionen der Ubiquitin aktivierenden (E1), konjugierenden (E2) und ligierenden (E3) Enzyme. Weitere Zyklen verlängern das Ubiquitin durch weitere Ubiquitinmoleküle, so dass Polyubiquitin-Ketten entstehen. Die so markierten Proteine werden vom 26S-Proteasom erkannt, dem Proteasom zugeführt und degradiert. E3-Ligasen weisen eine hohe Substratspezifität auf. Parkin interagiert mit den E2-Enzymen UbcH7 und UbcH8 (Shimura et al. 2000). Die Interaktion mit einem Komplex bestehend aus HSP70 und CHIP erhöht die E3-Ligase Aktivität und deren protektive Wirkung (Imai et al. 2002). Mutationen führen zu einem Funktionsverlust der Parkin-vermittelten E3-Ligase-Aktivität. Daraus wurde die Hypothese abgeleitet, dass es zu einer unzureichenden Degradation der Parkinsubstrate und ihrer Akkumulation kommt. Zwar wurden zahlreiche Parkinsubstrate identifiziert, bis heute bleibt aber offen, welche dieser Substrate bei fehlender Degradation und konsekutiver Akkumulation tatsächlich zur Dysfunktion und zum Absterben dopaminerger Zellen führen. Am meisten Aufsehen hat die Identifizierung einer seltenen o-glykosylierten Form von α -Synuklein als Parkin-Substrat hervorgerufen (Shimura et al. 2001). Die Bedeutung dieses Befundes ist jedoch umstritten. Wäre α -Synuklein tatsächlich ein Substrat von Parkin, müsste die Toxizität bei Überexpression von α -Synuklein in der Abwesenheit von Parkin zunehmen. α -Synuklein transgene Mäuse, die mit Parkin defizienten Mäusen verkreuzt wurden, zeigen jedoch keine gesteigerte Toxizität (R. von Coelln und T. Dawson, persönliche Mitteilung). Allerdings soll die Virus vermittelte Überexpression von Wildtyp-Parkin die Ausbildung von α -Synuklein-positiven Aggregaten reduzieren (Lo Bianco et al. 2004).

Einige der identifizierten Substrate erzeugen bei zellulärer forcierter Expression selbst Aggregatzustände. Dies gilt insbesondere für Synphilin-1, das sowohl mit α -Synuklein als auch mit Parkin interagiert (Krüger 2004). Die zelluläre Überexpression von α -

Synuklein und Synphilin-1 führt zur Bildung unlöslicher, Lewy-Körper ähnlicher Inklusionen (Engelender et al. 1999). Die besondere Bedeutung von Synphilin-1 wird durch die Identifizierung einer R621C-Punktmutation bei 2 Patienten mit anamnestisch sporadischer Parkinson Krankheit hervor gehoben (Marx et al. 2003). Die Überexpression von [R621C]Synphilin-1 reduzierte im Vergleich zur Überexpression des Wildtyps die Zahl positiver Aggregate nach Inhibition des Proteasoms, sensibilisierte aber die Zellen gegenüber Staurosporin-induzierter Toxizität. In Analogie zu den α -Synuklein-Aggregaten deuten diese Befunde auf eine protektive Rolle der Synphilin-1-Aggregate und eine erhöhte Toxizität des mutanten Synphilin-1 hin (Marx et al. 2003).

Da die meisten Befunde für einen Funktionsverlust von Parkin als Krankheitsursache bei Patienten mit homozygoten Parkinmutationen sprechen, wurden zahlreiche Parkin defiziente Mausmodelle etabliert, die jedoch keine Parkinson ähnliche Veränderungen bezüglich Phänotyp oder Pathologie aufwiesen (Goldberg et al. 2003; Itier et al. 2003). In einer dritten Mauslinie waren die noradrenergen Neurone des Locus coeruleus, nicht aber die dopaminergen Neurone der SNpc reduziert (von Coelln et al. 2004). Bisher konnte für keines der putativen Parkin-Substrate in diesen Mäusen eine Akkumulation nachgewiesen werden, was an der Authentizität der Substrate zweifeln lässt oder auf redundante Abbauewege hinweist. Dagegen wurden bei der Proteomanalyse von Gewebe des Mittelhirns reduzierte Konzentrationen mehrerer Proteine, die zur mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung und zum Schutz vor oxidativem Stress beitragen, nachgewiesen (Palacino et al. 2004). Diese Befunde waren



F . S . T
FINE SCIENCE TOOLS

Fine surgical instruments
and accessories for research

- Spring scissors
- Forceps
- Scalpels
- Sutures
- Retractors
- Clamps
- And much more

Fine Science Tools GmbH
Im Weiher 12, D-69121 Heidelberg,
Germany
Telefon: +49 (0) 62 21 / 90 50 50
Telefax: +49 (0) 62 21 / 90 50 590
E-Mail: europe@finescience.com
Web: www.finescience.com

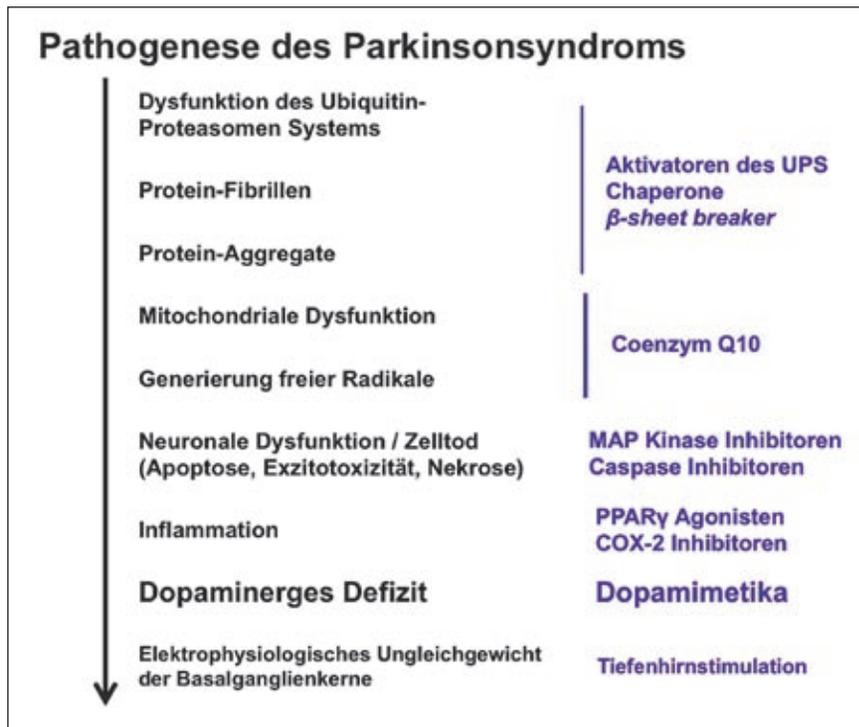


Abb. 3: Pathogenese des Parkinsonsyndroms. Hypothetische zeitliche und kausale Abfolge von Störungen, die zu den klinischen Symptomen der Parkinson Krankheit führen. Bis heute sind nur die Therapien mit Dopamimetika (L-Dopa oder Dopamin-Agonisten) oder die Tiefenhirnstimulation etablierte Therapien. Darüber hinaus sind in der rechten Spalte experimentelle Therapien genannt, die die zum Tod dopaminerger Neurone führende Kaskade unterbinden, also neuroprotektiv wirken (COX-2, Zykloxygenase-2; PPAR γ , Peroxisomen Proliferator aktivierter Rezeptor γ).

begleitet von einem altersabhängigen Funktionsverlust der mitochondrialen Atemkette und einem Anstieg der oxidativen Schädigung. Eine Parkin Defizienz in *Drosophila* führt zu einer reduzierten Lebensspanne, motorischen Defiziten und männlicher Sterilität (Greene et al. 2003; Pesah et al. 2004). Allerdings sind die motorischen Defizite nicht auf den Verlust dopaminerger Neurone, sondern auf eine mitochondriale Pathologie in Muskelzellen zurückzuführen. Warum in beiden Tiermodellen kein Verlust dopaminerger Neurone beobachtet wird, ist derzeit nicht verstanden. Möglicherweise sind die Zeiträume zu kurz, als dass sich eine Pathologie entwickelt, es bestehen in diesen Spezies intrinsische Protektionsmechanismen, oder die menschliche Substantia nigra weist besondere Vulnerabilitätsfaktoren auf (Moore et al. 2005a).

Die Expression von Parkin wirkt in mehreren Modellen protektiv, insbesondere in solchen, die zu einer Mitochondrien abhängigen Apoptose führen (Darios et al. 2003). *In vitro* schützt die Überexpression von Parkin gegenüber Toxizität, induziert durch Dopamin (Jiang et al. 2004), exzitotoxischer Kainat

Läsion (Staropoli et al. 2003), Inhibition des Proteasoms und Überexpression von α -Synuklein (Petrucci et al. 2002). Ebenso führt die Überexpression von Parkin in *Drosophila* zu einer deutlichen Reduktion α -Synuklein-positiver Lewy-Körper-ähnlicher Inklusionen (Haywood und Staveley 2004).

UCH-L1 (OMIM 191342, PARK5). In einer deutschstämmigen Familie wurde eine heterozygote Punktmutation (I93M) im Ubiquitin-C-terminale-Hydrolase (UCH)-L1 Gen identifiziert und als ursächlich für die Entstehung des Parkinsonsyndroms betrachtet (Leroy et al. 1998). Allerdings wies der elterliche Mutationsträger keine klinischen Symptome auf, so dass entweder eine inkomplette Penetranz vorliegt oder die Mutation nicht für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich ist. Da bis heute keine weitere Familie mit dieser Mutation identifiziert wurde, ist die Bedeutung dieses Gens für die Parkinson Krankheit umstritten. Allerdings wurden protektive Effekte für den S18Y-Polymorphismus beschrieben (Maragano et al. 2004).

UCH-L1 gehört zur Familie ubiquitinierender Enzyme, die durch Hydrolyse polymerer

Ubiquitinketten wieder freies Ubiquitin generieren. Die I93M UCH-L1 Mutation vermindert *in vitro* die hydrolytische Aktivität. Mäuse mit einem Verlust der UCH-L1 Aktivität zeigen jedoch keinen parkinsonähnlichen Phänotyp, sondern eine axonale Dystrophie (Saigoh et al. 1999). Ein Verlust der UCH-L1 hydrolytischen Aktivität, die durch die I93M Mutation hervorgerufen wird, könnte die Effizienz des Ubiquitin-Proteasomsystems beeinflussen, da die Verfügbarkeit freien Ubiquitins eingeschränkt ist.

Als zusätzliche Funktion von UCH-L1 wurde eine Ubiquitin-Protein-Ligasefunktion beschrieben, die die Aggregation von α -Synuklein fördert (Liu et al. 2002). Diese UCH-L1 Ligaseaktivität ist durch den S18Y Polymorphismus reduziert, während der Polymorphismus die Ubiquitin-Hydrolaseaktivität nicht beeinflusst. Daher könnten sowohl die Ubiquitin-Ligase, als auch Hydrolaseaktivität von UCH-L1 eine bedeutende Rolle im Ubiquitin-Proteasomensystem spielen und für die Pathogenese der Parkinsonerkrankung relevant sein.

PINK1 (OMIM 608309, PARK6). In mehreren Familien wurden bei autosomal-rezessivem Erbgang Mutationen im Gen der PTEN-induced putative kinase (PINK)1 beschrieben (Valente et al. 2004). Diese Mutationen sind seltener als die Mutationen im Parkin-Gen. PINK1 besitzt eine mitochondriale Importsequenz am N-terminalen Ende und eine Serin/Threonin-Kinase Domäne. Überexprimiertes PINK1 ist in kultivierten Zellen in Mitochondrien lokalisiert. Die Kinaseaktivität von PINK1 wurde *in vitro* biochemisch bestätigt, allerdings führen einige Mutationen in PINK1, z.B. die G309D Mutation, nur zu einer geringen Reduktion der Kinaseaktivität (Beilina et al. 2005). Andere Mutationen beeinflussen die Stabilität des Proteins. Der Funktionsverlust der Kinaseaktivität wurde bisher nicht eindeutig mit neuronaler Dysfunktion assoziiert. Allerdings sind die meisten Mutationen in der Nähe der Kinase-Domäne lokalisiert. Die Überexpression von PINK1 schützt vor mitochondrialer Dysfunktion und Apoptose, die durch proteasomale Inhibition induziert wird (Valente et al. 2004).

Der Verlust der Kinaseaktivität könnte die mitochondriale Funktion beeinflussen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass PINK1 bei zellulärem Stress durch Phosphorylierung mitochondrialer Proteine eine mitochondriale Dysfunktion verhindert (Valente et al., 2004). Ein Verlust dieser Phosphorylierungsfunktion mitochondrialer Proteine könnte dann zur mitochondrialen Dysfunktion bei PINK1-Defizienz führen. Auch wenn der Nachweis eines solchen Mechanismus noch aussteht, ist

es durch Identifizierung der PINK1 Mutationen erstmals gelungen, auch genetisch einen primären mitochondrialen Defekt nachzuweisen. Biochemisch deuten viele Befunde auf eine mitochondriale Dysfunktion in der Pathogenese der Parkinsonerkrankung hin (siehe unten). Daher könnten weitere Kenntnisse über die Effekte eines PINK1 Verlustes große Bedeutung für das Verständnis auch der sporadischen Parkinsonformen haben.

DJ-1 (OMIM 602533, PARK7). Punktmutationen und -deletionen wurden bei Patienten mit rezessivem Parkinsonsyndrom im DJ-1-Gen nachgewiesen (Bonifati et al. 2003). Diese Mutationen treten bei früh beginnendem Parkinsonsyndrom auf, sind jedoch auch hier selten. DJ-1 wird zwar nicht in den Lewy-Körpern sporadischer Parkinson Patienten nachgewiesen, jedoch werden in den Gehirnen dieser Patienten deutlich erhöhte Spiegel unlöslicher DJ-1 Formen gefunden. Wesentliche Funktionen von DJ-1 liegen in einer antioxidativen und einer Chaperon-Funktion. Überexpression von DJ-1 schützt vor oxidativem Stress, während die Defizienz die Sensitivität gegenüber oxidativem Stress erhöht (Taira et al. 2004). Oxidativer Stress fördert auch die Interaktion von DJ-1 und Parkin in Zellkultur (Moore et al. 2005b). DJ-1 detoxifiziert Wasserstoffperoxid durch eigene Oxidation und ist daher möglicherweise ein direkter Fänger freier Radikaler (Taira et al. 2004). DJ-1 vermittelt auch Schutz gegenüber proteosomaler Inhibition und Stress des endoplasmatischen Retikulums. Die häufige L166P Mutation reduziert die neuroprotektiven Eigenschaften von DJ-1, destabilisiert das Protein, führt zum Verlust der Dimerisierung und fördert den Abbau durch das Proteasom (Miller et al. 2003; Olzmann et al. 2004).

Ferner wurde eine redox-sensitive Chaperonfunktion für DJ-1 beschrieben (Canet-Aviles et al. 2004; Shendelman et al. 2004). Im Gegensatz zur Expression der L166-P Mutation inhibiert die Expression von Wildtyp DJ-1 *in vitro* die Bildung löslicher α -Synuklein Protofibrillen und die Bildung Kongorot-positiver reifer Fibrillen. In murinen Neuroblastomzellen verhindert die Expression von DJ-1 die Bildung α -Synuklein positiver intrazytoplasmatischer Einschlüsse.

DJ-1-defiziente Mäuse zeigen eine normale Zahl Tyrosinhydroxylase-positiver (dopaminerg) Neurone in der SNpc (Goldberg et al. 2005). Jedoch ergaben sich Hinweise für eine Störung D2-rezeptorvermittelter Funktionen. DJ-1-defiziente Mäuse zeigen eine erhöhte Sensitivität gegenüber MPTP (Kim et al. 2005).

LRRK2 (OMIM 607060, PARK8). In Familien mit autosomal-dominantem Erbgang wurden Punktmutationen im *leucine-rich repeat kinase* (LRRK)2 Gen nachgewiesen (Zimprich et al. 2004). In einer zweiten Publikation, die jedoch nicht das Exon1 berücksichtigt und deshalb zu einer anderen Nukleotidzählung gelangt, wurde dieses Gen Dardarin genannt (Paisan-Ruiz et al. 2004). Bis heute wurden mehrere Punktmutationen in verschiedenen funktionellen Domänen, einschließlich einer katalytischen Domäne mit Tyrosinkinasefunktion, nachgewiesen (Brice 2005). Die Patienten der Familien mit autosomal-dominantem Erbgang zeigen ein typisches Parkinsonsyndrom mit Erkrankungsbeginn zwischen dem 35. und 78. Lebensjahr und den Kardinalsymptomen Rigidität, Bradykinese und Tremor sowie ein gutes Ansprechen auf dopaminergische Therapie. Autopsien zeigen eine Degeneration dopaminergischer Neurone in der *Substantia nigra*, darüber hinaus aber eine erstaunliche Variabilität der Befunde: Einige Patienten zeigen α -Synuklein positive Lewy-Körper im Hirnstamm, andere eine deutlich weiter ausgedehnte Lewy-Körper-Pathologie, wiederum andere eine Tau-Pathologie, die an eine PSP erinnert (Zimprich et al. 2004).

Nach ersten klinisch-genetischen Untersuchungen werden LRRK2 Mutationen in bis zu 20% aller Patienten mit autosomal-

dominantem Erbgang und in bis zu 2-5% aller Patienten, die mit einem sporadischen Parkinsonsyndrom diagnostiziert werden, gefunden. Damit sind diese Mutationen deutlich häufiger als Mutationen im α -Synuklein Gen. Ob die Überexpression von mutantern LRRK2 im Sinne eines toxischen Funktionsgewinns ebenfalls zur Ausbildung α -Synuklein positiver Aggregate führt, ist Gegenstand von Untersuchungen, aber bisher ungeklärt. Ebenso bietet der Verlust oder die Modifikation der Tyrosinkinasefunktion Anlass für Spekulationen bezüglich der Pathogenese, die von Zellüberlebensfunktionen bis zur Phosphorylierung struktureller Proteine, z.B. von Tau und α -Synuklein, reichen.

Gemeinsame biochemische Wege der Pathogenese von Parkinsonsyndromen

Mitochondriale Dysfunktion und oxidativer Stress. Bereits vor der Identifizierung von krankheitsverursachenden Genmutationen wurden mitochondriale Dysfunktionen oxidativer Stress bei der Pathogenese der Parkinson Erkrankung in den Vordergrund gestellt. Ein Vermindern des Komplexes I der mitochondrialen Elektronentransportkette wurde wiederholt in der *Substantia nigra* von Parkinson Patienten nachgewiesen (Schulz und Beal 1994). Ferner wurde mehrfach über oxidative Schäden von Lipiden, Proteinen und DNA bei sporadischen Parkinson Patienten berichtet (Jenner 2003). Bereits bei Frühformen der Parkinsonerkrankung findet sich ein reduzierter Gehalt des antioxidativen Glutathions (Dexter et al. 1994). In Modellsystemen führt die Inhibition des Komplex I durch MPTP oder

find your tools at...
www.wpi-europe.com



Microdissection Instruments
Forceps, Tweezers, Scissors and many more

Mouse Vessel Cannulation Kit

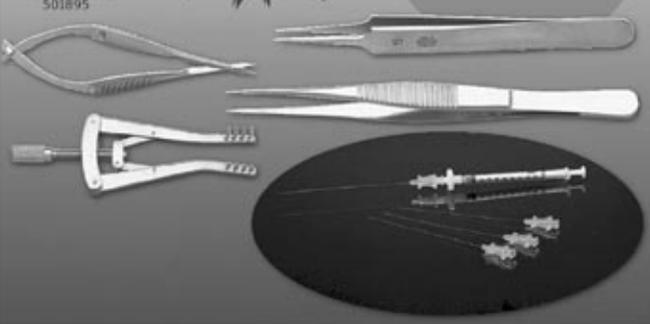
Kit includes:
Vessel Cannulation Forceps
Vannas Scissors
Fine Serrated Scissors
Dumont #5 Tweezers
Aim Retractor
MicroFil 28 ga.

NEW!

Order Number
501895



Vessel Cannulation Forceps
0.5mm diameter



World Precision Instruments
Email: wpide@wpi-europe.com Tel. +49 30 6188845



Pestizide, wie Rotenon und Paraquat, zu einer Degeneration des nigrostriatalen Systems. MPTP wurde als Beiprodukt bei der synthetischen Opiatsynthese entdeckt, als Drogenabhängige Anfang der 1980er Jahre ein Parkinsonsyndrom entwickelten (Langston et al. 1983). Die Selektivität der MPTP-Toxizität wird mit der Metabolisierung zu 1-Methyl-4-Phenyl-Pyridinium (MPP⁺) erklärt, das dann selektiv von dopaminergen Neuronen über den Dopamintransporter aufgenommen wird. Die chronische und systemische Komplex-I-Inhibition mit MPTP oder Rotenon führt zur nigrostriatalen dopaminergen Degeneration und zur Ausbildung Lewy-Körper-ähnlicher intraneuronaler Filamente (Betarbet et al. 2000; Fornai et al. 2005). Da Rotenon im Gegensatz zu MPTP nicht selektiv von dopaminergen Neuronen aufgenommen wird, unterstreichen diese Befunde, dass dopaminerge Neurone besonders vulnerabel gegenüber der Komplex-I-Inhibition sind.

Aufgrund dieser biochemischen und tierexperimentellen Befunde stellt sich die Frage, wie die mit monogen vererbten Formen der Parkinsonerkrankung assoziierten Genprodukte mit mitochondrialer Dysfunktion, die bei den sporadischen Formen beobachtet wird, verbunden sind. Wie bereits ausgeführt, führt die chronische Inhibition des Komplex I *in vivo* zu Lewy-Körper-ähnlichen α -Synuklein positiven Inklusionen (Betarbet et al. 2000; Fornai et al. 2005). Ferner sind α -Synuklein-defiziente Mäuse resistent gegenüber den neurotoxischen Effekten von MPTP (Dauer et al. 2002; Fornai et al. 2005). Diese Daten implizieren, dass α -Synuklein für die durch Komplex-I-Inhibition ausgelösten pathogenetischen Effekte notwendig ist. Wie bereits berichtet, zeigen auch Parkinson defiziente Mäuse in Proteomanalysen Auffälligkeiten in der Expression von Proteinen der mitochondrialen Atmungskette (Palacino et al. 2004). Auch DJ-1 besitzt möglicherweise eine entscheidende mitochondriale Funktion, da insbesondere nach Komplex-I-Inhibition die mitochondriale Lokalisation von DJ-1 deutlich zunimmt (Cané-Aviles et al. 2004). Mit der Identifizierung von PINK1, einer putativen mitochondrialen Kinase, ist es erstmals gelungen, einen Gendefekt direkt mit mitochondrialer Funktion bei der Parkinson Erkrankung zu verbinden. Zusätzlich schützt PINK1 vor mitochondrialer Dysfunktion nach proteosomaler Inhibition (Valente et al. 2004).

Die nukleär kodierte Serin-Protease high temperature requirement (Htr)A2/Omi trägt an ihrem N-terminus eine mitochondriale Importsequenz und wird in Mitochondrien zur aktiven Form prozessiert. Nach Apoptose-Stimulus wird sie aus Mitochondrien

frei gesetzt und wirkt dort durch Inhibition und Degradierung Apoptose inhibierender Proteine pro-apoptotisch. Die mitochondriale Proteasefunktion ist aber offensichtlich essentiell. Eine Deletion von HtrA2/Omi führt in der Maus zu einer striatalen Degeneration, zur Ausbildung eines Parkinson-Phänotyps und zu einer auf 4 Wochen reduzierten Lebensspanne (Martins et al. 2004). In einer Population von 518 Parkinson Patienten aber keiner Kontrollperson identifizierten wir 4 Patienten mit einer G399S Mutation im HtrA2/Omi Gen. Ferner fanden wir einen mit Parkinson Erkrankung assoziierten A141S Polymorphismus. Beide Mutationen haben Einfluss auf die Stimulierbarkeit der Proteaseaktivität. Die forcierte Expression der G399S Mutation führte in der Zellkultur zu einer mitochondrialen Dysfunktion, mitochondrialen morphologischen Änderungen und zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber zellulärem Stress (Strauss et al. 2005).

Inflammation. Prospektive epidemiologische Studien zeigen, dass die Einnahme nicht steroidaler anti-inflammatorischer Substanzen zu einer Reduktion des Neuauftretens von Parkinson Erkrankungen führt (Chen et al. 2003). Makrophagen-/Mikrogliaaktivierung als zellmorphologisches Korrelat der Neuroinflammation wurde sowohl in Autopsien von Parkinson (McGeer et al. 1988) und MPTP-intoxikierten Patienten nachgewiesen (Langston et al. 1999), als auch im Parkinson-Mausmodell der MPTP-Toxizität (Dehmer et al. 2000; Dehmer et al. 2004) nachgewiesen. Neben diesen deutlichen Hinweisen auf die Beteiligung zellulärer Protagonisten der unspezifischen Immunantwort in der Entstehung der Parkinson Erkrankung wurde auch über den Nachweis von zytotoxischen CD8-positiven T-Zellen in der *Substantia nigra* von Parkinson Patienten (McGeer et al. 1987) bzw. von CD4- und CD8-positiven T-Zellen bei MPTP-behandelten Mäusen (Kurkowska-Jastrzebska et al. 1999) sowie von ihrem therapeutischen Einfluss im MPTP-Mausmodell (Benner et al. 2004) berichtet. Anders als bei der Alzheimer Erkrankung, wo aktivierte Mikroglia an der Phagozytose von extrazellulärem Amyloid beteiligt ist, bleibt deren funktionelle Bedeutung für die Entstehung bzw. den Verlauf der Parkinson Erkrankung weitgehend unklar. Dies gilt insbesondere auch für die Beziehung zwischen zellulärer Aggregatlast von α -Synuklein, neuronalem Zelltod und zellulärer Neuroimmunologie.

Zelltodmechanismen. Mit Zelltodmechanismen im engeren Sinne sind die Prozesse angesprochen, die die Exekution des Zelltods vermitteln, aber nicht notwendigerweise die neuronale Dysfunktion induzieren. In den letzten Jahren wurde Apoptose als wesent-

licher Zelltodmechanismus diskutiert. Zwar wird der Nachweis typischer morphologischer Apoptoseveränderungen in den dopaminergen Neuronen von Parkinson Patienten kontrovers diskutiert, biochemische Befunde einer Aktivierung von Caspasen sprechen aber eindeutig für diesen Zelltodmechanismus (Hartmann et al. 2000). Die Apoptose wird entweder extrinsisch durch Aktivierung des Todesrezeptor-Wegs oder intrinsisch durch Freisetzung proapoptotischer Moleküle aus den Mitochondrien (Zytochrom c, Apoptose-induzierender Faktor (AIF), Smac/Diablo, HtrA2/Omi) induziert. Für die Apoptose von Neuronen ist der intrinsische Weg entscheidend. Zwar exprimieren auch Neuronen den CD95/Fas-Rezeptor, dennoch sind sie aber in der Regel resistent gegenüber der Applikation agonistischer Liganden (Beier et al. 2005). Für diese Resistenz scheint *Lifeguard* (NMP35) verantwortlich zu sein, ein Protein, das mit CD95/Fas interagiert und die apoptotische Signaltransduktion blockiert (Somia et al. 1999; Beier et al. 2005). Die Expression von *Lifeguard* wird durch Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase) und Proteinkinase B/Akt reguliert. Unter Bedingungen einer reduzierten PI3-Kinase- und Akt-Aktivität wäre auch eine Aktivierung des extrinsischen Wegs denkbar.

Experimentell verhindert die Inhibition der Caspasen zwar das Absterben der Zellsomata, führt aber häufig nicht zur vollen funktionellen Restauration, da der Verlust der Neuriten nicht vermieden wird (Eberhardt et al. 2000). Erst die zusätzliche Expression von Wachstumsfaktoren (Eberhardt et al. 2000) oder die Inhibition der Apoptose-Initiierung vor der Freisetzung proapoptotischer Faktoren aus den Mitochondrien, z.B. durch Inhibition der c-jun N-terminalen Kinase (JNK) (Xia et al. 2001), führt zur Protektion und funktionellen Restauration.

Störung des Ubiquitin-Proteasomen-Systems. Mit der Identifizierung (1) Ubiquitin-positiver und (2) α -Synuklein-positiver intrazytoplasmatischer Einschlüsse, (3) der aggregationsfördernden Wirkung von mutiertem α -Synuklein, (4) Parkin als Ubiquitin E3 Ligase und (5) UCH-L1 als Ubiquitin Hydrolase, ist das Ubiquitin-Proteasomen System in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Dieses gilt nicht nur für die familiären Formen, sondern insbesondere auch für die sporadischen Parkinson Patienten. Neuronale, α -Synuklein-positive Einschlüsse finden sich bei allen Patienten mit sporadischem Parkinsonsyndrom. Die proteasomale Aktivität ist in der *Substantia nigra* von Parkinson Patienten reduziert (McNaught et al. 2001). Die systemische, intraperitoneale Applikation eines natürlich vorkommenden

Proteasom-Inhibitoren, Epoxomizin, oder eines synthetischen Proteasom-Inhibitors führt in der Ratte zu einer fortschreitenden und selektiven nigrostriatalen Degeneration, zur Entwicklung Lewy-Körper-ähnlicher Aggregate und zu Parkinson ähnlichen Verhaltensänderungen, die auf eine dopaminmetische Therapie ansprechen (McNaught et al. 2004). Es wird kontrovers diskutiert, ob die Inhibition der proteasomalen Funktion der Ausbildung von Aggregaten vorausgeht, oder ob die Ausbildung von Aggregaten die proteasomale Funktion inhibiert.

Experimentelle Ansätze bestehen in einer Stärkung des Ubiquitin-Proteasomen-Systems und in der Induktion von Chaperonen, die die Ausbildung unlöslicher Proteine verhindern oder diese wieder in ihre normale Konformation überführen. Da das Proteasom aus zahlreichen Untereinheiten, die sowohl die Spezifität als auch die Enzymaktivitäten beeinflussen, aufgebaut ist, ist die Entwicklung spezifischer Ansätze zur Steigerung der Proteasomenfunktion schwierig. Chaperone lassen sich entweder induzieren, z.B. durch Geldanamycin, oder durch viralen Gentransfer im Gehirn lokal exprimieren. Die Expression des Hitze-Schock-Protein (HSP)70 verhindert die Fibrillenbildung von α -Synuklein *in vitro* (Klucken et al. 2004; Dedmon et al. 2005) und α -Synuklein und MPTP Toxizität *in vivo* (Auluck et al. 2002; Dong et al. 2005). Weitere therapeutische Therapien bestehen in der Vakzinierung gegen α -Synuklein. Obwohl α -Synuklein intrazellulär lokalisiert ist, soll die aktive und passive Immunisierung gegen α -Synuklein die α -Synuklein Aggregat-Last reduzieren (Masliah et al. 2005).

Literatur

- Bonifati, V., Rizzu, P., van Baren, M.J., Schaap, O., Breedveld, G.J., Krieger, E., Dekker, M.C., Squitieri, F., Ibanez, P., Joosse, M., van Dongen, J.W., Vanacore, N., van Swieten, J.C., Brice, A., Meco, G., van Duijn, C.M., Oostra, B.A. und Heutink, P. (2003): Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 299: 256-259.
- Caughey, B. und Lansbury, P.T. (2003): Protofibrils, pores, fibrils, and neurodegeneration: separating the responsible protein aggregates from the innocent bystanders. *Annu Rev Neurosci* 26: 267-298.
- Conway, K.A., Rochet, J.C., Bieganski, R.M. und Lansbury, P.T. Jr. (2001): Kinetic stability of the alpha-synuclein protofibril by a dopamine-alpha-synuclein adduct. *Science* 294: 1346-1349.
- Fornai, F., Schluter, O.M., Lenzi, P., Gesi, M., Ruffoli, R., Ferrucci, M., Lazzeri, G., Busceti, C.L., Pontarelli, F., Battaglia, G., Pellegrini, A., Nicoletti, F., Ruggieri, S., Paparelli, A. und Sudhof, T.C. (2005): Parkinson-like syndrome induced by continuous MPTP infusion: Convergent roles of the ubiquitin-proteasome system and {alpha}-synuclein. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 3413-3418.
- Masliah, E., Rockenstein, E., Adame, A., Alford, M., Crews, L., Hashimoto, M., Seubert, P., Lee, M., Goldstein, J., Chilcote, T., Games, D. und Schenk, D. (2005): Effects of alpha-synuclein immunization in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuron* 46: 857-868.
- McNaught, K.S., Perl, D.P., Brownell, A.L. und Olanow, C.W. (2004): Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 56: 149-162.
- Moore, D.J., West, A.B., Dawson, V.L. und Dawson, T.M. (2005a): Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 28: 57-87.
- Petrucelli, L., O'Farrell, C., Lockhart, P.J., Baptista, M., Kehoe, K., Vink, L., Choi, P., Wolozin, B., Farrer, M., Hardy, J. und Cookson, M.R. (2002): Parkin protects against the toxicity associated with mutant alpha-synuclein: proteasome dysfunction selectively affects catecholaminergic neurons. *Neuron* 36: 1007-1019.
- Polymeropoulos, M.H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S.E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E.S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W.G., Lazzarini, A.M., Duvoisin, R.C., Di Iorio, G., Golbe, L.I. und Nussbaum, R.L. (1997): Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276: 2045-2047.
- Shimura, H., Hattori, N., Kubo, S., Mizuno, Y., Asakawa, S., Minooshima, S., Shimizu, N., Iwai, K., Chiba, T., Tanaka, K. und Suzuki, T. (2000): Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 25: 302-305.
- Singleton, A.B., Farrer, M., Johnson, J., Singleton, A., Hague, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Peuralinna, T., Dutra, A., Nussbaum, R., Lincoln, S., Crawley, A., Hanson, M., Maraganore, D., Adler, C., Cookson, M.R., Muenter, M., Baptista, M., Miller, D., Blancato, J., Hardy, J. und Gwinn-Hardy, K. (2003): alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302: 841.
- Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D, Gasser T, Wszolek Z, Muller T, Bornemann A, Wolburg H, Downward J, Riess O, Schulz JB, Krüger R (2005): Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 14:2099-2111.
- Valente, E.M., Abou-Sleiman, P.M., Caputo, V., Muqit, M.M., Harvey, K., Gispert, S., Ali, Z., Del Turco, D., Bentivoglio, A.R., Healy, D.G., Albanese, A., Nussbaum, R., Gonzalez-Maldonado, R., Deller, T., Salvi, S., Cortelli, P., Gilks, W.P., Latchman, D.S., Harvey, R.J., Dallapiccola, B., Auburger, G. und Wood, N.W. (2004): Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 304: 1158-1160.
- von Coelln, R., Thomas, B., Savitt, J.M., Lim, K.L., Sasaki, M., Hess, E.J., Dawson, V.L. und Dawson, T.M. (2004): Loss of locus coeruleus neurons and reduced startle in parkin null mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 10744-10749.
- Zimprich, A., Biskup, S., Leitner, P., Lichtner, P., Farrer, M., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Uitti, R.J., Calne, D.B., Stoessl, A.J., Pfeiffer, R.F., Patenge, N., Carbajal, I.C., Vieregge, P., Asmus, F., Müller-Myhsok, B., Dickson, D.W., Meitinger, T., Strom, T.M., Wszolek, Z.K. und Gasser, T. (2004): Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 44:601-607.

Eine ausführliche Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

Danksagung

Unsere Arbeiten werden gefördert durch das DFG-Forschungszentrum „Molekularphysiologie des Gehirns“ (CMPB) und das BMBF (Nationales Genomforschungsprojekt (NGFN2) und Netzwerk für hereditäre Bewegungsstörungen (GeNeMove)).

Kurzbiographie

Jörg B. Schulz: geboren 1964; 1984-1991 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Köln; 1991 Promotion am Institut für Neuroanatomie in Köln; 1991 – 1993 Arzt im Praktikum und wissenschaftlicher Assistent an der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen. 1993 – 1995 Post-doc an der Harvard Medical School und dem Massachusetts General Hospital in Boston. 1995 – 1999 wissenschaftlicher Assistent an der Neurologischen und Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen; 1998 – 2004 Leiter der AG Neurodegeneration der Klinik für Allgemeine Neurologie und des Hertie-Instituts für Klinische Hirnforschung in Tübingen; 1999 Habilitation für Neurologie; 1999 – 2004 Oberarzt an der Klinik für Allgemeine Neurologie in Tübingen. Seit 2003 Sprecher des deutschen Netzwerks für hereditäre Bewegungsstörungen (GeNeMove), seit 2004 Universitätsprofessor und Direktor der Abteilung für Neurodegeneration und Neurorestaurationsforschung, DFG-Forschungszentrum „Molekularphysiologie des Gehirns“ und Zentrum für Neurologische Medizin, Universität Göttingen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Jörg B. Schulz
Abteilung Neurodegeneration und Neurorestaurationsforschung
DFG-Forschungszentrum Molekularphysiologie des Gehirns (CMPB)
Zentrum für Neurologische Medizin
Universität Göttingen
Waldweg 33, D-37073 Göttingen
Tel./Fax: +49(0)551 3913 540/541
e-mail: jschulz4@gwdg.de