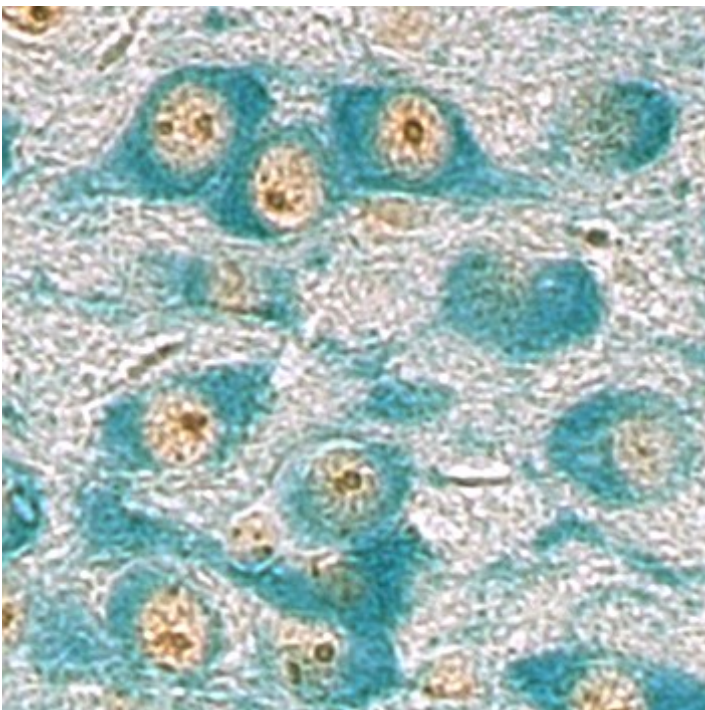


Nukleolus-Defekte als mögliche Ursache der Parkinson-Krankheit

Bei der Parkinson-Krankheit gehen die Dopamin produzierenden Nervenzellen im Gehirn zugrunde. Das führt zu den charakteristischen Symptomen der auch als Schüttellähmung bezeichneten Krankheit. Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) entdeckten, dass bei Patienten, die an der Parkinson-Krankheit leiden, die sogenannten Nukleoli oder Kernkörperchen in den Zellkernen der Dopamin erzeugenden Neuronen defekt sind.

An Mäusen konnten die DKFZ-Forscher zeigen, dass eine Schädigung der Nukleoli parkinsonähnliche Symptome hervorruft und damit ursächlich mit der Erkrankung zusammenhängen könnte.



Dopamin produzierende Nervenzellen im Mäuse-Gehirn. Der Zellkern ist hellbraun, darin sind die Kernkörperchen als kleine, runde, dunkelbraune Strukturen zu erkennen.

© Rosanna Parlato, DKFZ

Als „Nukleolus“ (kleiner Kern) wurden von den Biologen des 19. Jahrhunderts Strukturen im Zellkern beschrieben, die ihnen im Mikroskop als optisch besonders dicht aufgefallen waren; sie stellten gewissermaßen einen Kern im Kern dar. Heute wissen wir, dass diese heute als „Kernkörperchen“

bezeichneten Gebilde besonders viel RNA und Protein enthalten. Es sind die Orte, an denen die ribosomalen RNA-Moleküle von ihren entsprechenden, in zahllosen Kopien vorliegenden Genen transkribiert werden, und aus diesen RNA-Molekülen und Proteinen werden die Ribosomen zusammengebaut, die Proteinfabriken der Zelle.

Fehlerhafte Kernkörperchen wurden schon bei verschiedenen seltenen Erbkrankheiten beobachtet, neuerdings auch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit oder Chorea Huntington. Trotz weltweiter intensiver Forschung sind auch die molekularen Ursachen der Parkinson-Krankheit noch nicht aufgeklärt. Unter der Federführung von Dr. Rosanna Parlato untersuchten Wissenschaftler aus den Abteilungen von Professor Dr. Günther Schütz und Professor Dr. Ingrid Grummt im Deutschen Krebsforschungszentrum, ob die Schädigung der Nukleoli auch bei der Parkinson-Krankheit eine Rolle spielt.

Die Forscher analysierten die Dopamin produzierenden Nervenzellen im Gehirn von Parkinsonpatienten unter dem Mikroskop. Dieser Zelltyp geht bei der Erkrankung zugrunde, was die charakteristischen Lähmungssymptome auslöst. Tatsächlich erwiesen sich die Kernkörperchen in diesen Zellen größtenteils als defekt.

Diese Beobachtung veranlasste die Forscher zu prüfen, ob schadhafte Kernkörperchen tatsächlich parkinsonähnliche Symptome hervorrufen können, oder ob es sich nur um eine zufällige Beobachtung handelte. Dafür veränderten sie das Erbgut von Mäusen so, dass die Dopamin produzierenden Zellen der Tiere nur defekte Kernkörperchen ausbilden konnten. Diese Mäuse zeigten Symptome, die dem Krankheitsbild Parkinson ähneln, so etwa die charakteristische Bewegungseinschränkung. Außerdem sterben die Dopamin produzierenden Nervenzellen in ihrem Gehirn früh ab.

Um zu erklären, wie es zu diesen Symptomen kommt, nahmen die Forscher alle Funktionen der genveränderten Zelle genau unter die Lupe. Dabei entdeckten sie eine entscheidende Veränderung: Die Aktivität des Enzyms mTOR, einem zentralen Regler aller innerzellulären Signalwege, war in den genveränderten Zellen gedrosselt. Als Konsequenz der reduzierten mTOR-Aktivität ist die Funktion der Zellkraftwerke, der Mitochondrien, gestört. Diese Funktionsstörung macht sich in der Zelle durch oxidativen Stress bemerkbar; es sammeln sich hochreaktive Sauerstoffverbindungen an, die vielerlei Moleküle in der Zelle schädigen.

„Defekte Kernkörperchen bewirken offenbar oxidativen Stress in der Zelle. Dies kann massive Zellschäden auslösen und eine wichtige Voraussetzung für die typischen Nervenschäden bei Parkinson darstellen“, sagt Dr. Rosanna Parlato. „Gerade die Dopamin produzierenden Nervenzellen sind besonders empfindlich gegenüber oxidativem Stress.“ Allerdings wissen die Forscher nicht sicher, ob der Schaden an den Kernkörperchen tatsächlich alleiniger Auslöser für die Neurodegeneration ist. „Auf jeden Fall aber funktioniert das Kernkörperchen als Stress-Sensor, an dem wir erkennen können, dass die Zelle in Gefahr ist.“

Publikation:

Claus Rieker, David Engblom, Grzegorz Kreiner, Andrii Domanskyi, Andreas Schober, Stefanie Stotz, Manuela Neumann, Xuejun Yuan, Ingrid Grummt, Günther Schütz und Rosanna Parlato: Nucleolar Disruption in Dopaminergic Neurons Leads to Oxidative Damage and Parkinsonism through Repression of Mammalian Target of Rapamycin Signaling. The Journal of Neuroscience, January 12, 2011, 31(2):453- 460; DOI:10.1523/JNEUROSCI.0590-10.2011

Pressemitteilung

03.02.2011

Quelle: DKFZ (01.02.11)

dkfz.