

„Prionen – Tödliches Domino im Gehirn“

Marie Burghard, Bert Luck und Jascha Moussa



Pathogene Erreger gibt es viele in unserer Umwelt. Aber ein erbmaterialfreies und damit nicht lebendiges Agens, das infektiös wirkt, war lange Zeit undenkbar. Erst 1996, mit dem Auftreten einer neuen Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (vCJD), besser bekannt als „Rinderwahn“, besann man sich auf die 14 Jahre früher aufgestellte und stark umstrittene Prionhypothese von Stanley Prusiner.

Diese Hypothese besagt, dass eine einfache Konformationsänderung des zellulären Prionproteins (PrP^C, Abb.1), welches sich an der Membran von Neuronen im Gehirn befindet, zu einem infektiösen Molekül führt, da es wiederum „gesunde“ Moleküle zum Umfallen bringen kann. Die fehlgefalteten Proteine aggregieren und wirken so toxisch auf die Zellen. [1] Da diese Hypothese absolutes Neuland darstellte, ist es verständlich, dass sie von der Wissenschaft sehr kritisch aufgenommen wurde. Durch umfangreiche Forschung jedoch wurden in den letzten 16 Jahren große Fortschritte auf dem Gebiet der Prionen-Erkrankungen erzielt, wobei der strukturelle Unterschied des natürlichen PrP^C und der infektiösen Form aufgeklärt wurde und große Schritte auf dem Weg zum Verständnis der beteiligten Mechanismen vollführt worden sind. [2]

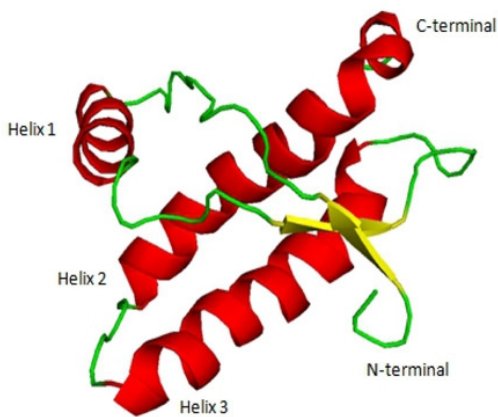


Abbildung 1: Das humane Prion-Protein PrP^C (PDB-Nr. 1QM2) Die drei α -Helices des Proteins sind in rot dargestellt, die β -Faltblatt-Strukturen in gelb. Eine Umformung des N-Terminus führt zu einer Umwandlung des Proteins in die krankheitserregende Form PrP^{Sc}.

Die pathogene Form des Prion-Proteins wird als PrP^{Sc} bezeichnet, weil es als erstes bei an Scrapie erkrankten Schafen gefunden wurde. Das auffälligste Merkmal von Prionerkrankungen lässt sich postmortal am Gehirn erkennen, wo PrP^C am häufigsten vorkommt. Durch die Bildung von Plaques und das Absterben von Nervenzellen in begrenzten Bereichen erscheinen im Gehirn typischerweise schwammartige Strukturen, weshalb diese Erkrankungen auch als „spongiforme Enzephalopathien“ bezeichnet werden. Durch dieses auffällige Merkmal zeigte sich auch, dass pathogene Prionen, ob durch Infektion oder genetische Veranlagung fehlgefaltet, bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen eine Rolle zu spielen scheinen. Neben BSE lösen Prione auch genetische Erkrankungen wie z.B. die „familiäre tödliche Schlaflosigkeit“ aus. Weiterhin hat sich gezeigt, dass Prionen auch bei dem Down-Syndrom [3] und altersbedingten Demenzerkrankungen wie Alzheimer eine Rolle spielen. [4] Selbst heute, nach mehreren Dekaden Forschungsarbeit, und 15 Jahre, nachdem Prusiner den Nobelpreis für seine Arbeit an Prionen erhalten hat, kann man nur die Symptome bekämpfen, die Krankheiten jedoch noch nicht heilen.

Was ist PrP^C?

Dass das zelluläre Prionprotein in großen Mengen im zentralen Nervensystem vorkommt, ist für die tödliche Wirkung der infektiösen Prionen essentiell. Aber was hat es mit diesem Protein auf sich, und welche natürliche Funktion besitzt es in unserem Nervensystem? Zur Zeit ist bekannt, dass es drei verschiedene Varianten des Prionproteins gibt, von denen zwei membranintegral sind und keinerlei Reaktion auf PrP^{Sc} zeigen. Die dritte Art hingegen ist mit einem sogenannten Glycosylphosphatidylinositol-(GPI)-Anker an der Außenseite der Plasmamembran verankert. Diese Form, welche auf der Oberfläche von Nervenzellen besonders im Gehirn lokalisiert ist, scheint zum einen an der Bildung von Synapsen beteiligt zu sein und zum anderen mit dem NMDA-Rezeptor zu wechselwirken. In dieser Funktion wirkt das Protein dem Absterben der Zelle durch Reizüberflutung (der sogenannten Excitotoxizität) entgegen, indem es den Rezeptor im Bedarfsfall herunterreguliert und einen zu starken Kalziumeinstrom in die Zelle verhindert. [2]

Tödlich auch ohne Dominoeffekt?

Wie eine Ende 2011 veröffentlichte Studie der Arbeitsgruppe um Jörg Tatzelt gezeigt hat, wirken Prionen und strukturell ähnliche Proteine und Peptide toxisch auf Nervenzellen, auch ohne eine strukturelle Veränderung des PrP^C zu induzieren. In ihren Experimenten fanden die Wissenschaftler Hinweise darauf, dass die β -faltblattreichen Strukturen des pathogenen Agens mit einem bestimmten Teil des PrP^C, der N-terminalen ungeordneten Domäne des PrP^C, wechselwirken. Eine Interaktion mit β -faltblattreichen Strukturen führt dazu, dass über den NMDA-Rezeptor eine Signalkaskade gestartet wird, um den kontrollierten Zelltod einzuleiten. Dies ist final für die neurotoxische Wirkung verantwortlich, jedoch ist der genaue Mechanismus noch unbekannt. [5]

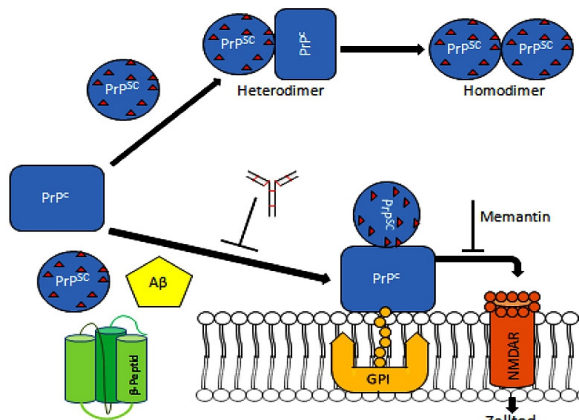


Abbildung 2: Im oberen Bereich der Abbildung ist der Verlauf einer Konformationsänderung durch das Prion-Protein PrP^{Sc} dargestellt. Durch den Kontakt mit einem PrP^C-Protein kommt es zur Bildung eines Heterodimers, das intakte PrP^C-Protein wandelt sich in ein PrP^{Sc}-Protein um, und die Proteine aggregieren. Zusätzlich kann durch den Kontakt des PrP^{Sc}-Proteins mit einem PrP^C-Protein eine neurotoxische Signalkaskade über den NMDA-Rezeptor ausgelöst werden. Derselbe Signalweg kann durch ein Amyloid β oder ein synthetisches β -Peptid ausgelöst werden. Durch Zugabe eines Antikörpers kann die Bindung des PrP^{Sc} an das gesunde Membranprotein verhindert werden, bei Zugabe von Memantin kommt es zu keiner Weiterleitung des Signals an den NMDA-Rezeptor, wodurch die Apoptose der Zelle verhindert wird.

Weiterhin wurde festgestellt, dass auch der GPI-Anker für diese Wirkung vonnöten ist. Hierzu wurden Kontrollexperimente durchgeführt, in denen kultivierte Nervenzellen zwar das PrP^C produzierten, welches aber entweder keine N-terminal ungeordnete Domäne besaß oder über eine alternative Verbindung, dem GPI-Anker, mit der Plasmamembran verbunden wurde. In beiden Fällen kam es zu keiner signifikanten neurotoxischen Wirkung. Da bereits bekannt war, dass für die Konformationsänderung der Prionen eine Homologie in den Aminosäureketten vonnöten ist, testete die Arbeitsgruppe auch strukturell ähnliche, aber vom molekularen Aufbau her sehr unterschiedliche Peptide. Hierzu zählten ein schon bekanntes Prionprotein aus Pilzen, das bei Alzheimer und Trisomie 21-Erkrankungen überproduzierte β Amyloid und ein speziell entworfenes künstliches Oligomer, welches einen hohen Anteil an β -Faltblattstrukturen aufweist. Diese Agentien führten zu einer signifikant erhöhten Absterberate bei den kultivierten Zellen, ohne jedoch eine Prionenreplikation auszulösen. Hierdurch wurde gezeigt, dass Prionen eine neurotoxische Wirkung haben, auch ohne den Dominoeffekt der Konformationsänderung auszulösen. [5]




Gibt es Strategien zur Heilung?

Auf der Suche nach geeigneten Therapiestrategien wurden weitere Kontrollexperimente durchgeführt, bei denen die Rolle der N-terminalen ungeordneten Domäne für eine Heilung untersucht wurde. Die kultivierten Nervenzellen wurden dazu gebracht, diese Domänen vermehrt zu produzieren und in das Umgebungsmedium abzugeben. Dies führte dazu, dass die Apoptoserate nach der Zugabe von künstlichen β Oligomeren deutlich unter der Rate der Kontrollgruppe lag. Dieses Ergebnis deutet abschließend darauf hin, dass die N-terminal ungeordnete Domäne die β Oligomere bindet und so deren Konzentration im Umgebungsmedium stark verringert, was eine niedrige Absterberate der Zellen zur Folge hat.

Da diese Methode allerdings in der praktischen Umsetzung als Behandlungsmethode effektiv nicht durchführbar ist, verfolgte die Gruppe um Tatzelt zwei weitere Strategien. Die erste beruht auf der Erkenntnis, dass die Interaktion des heterologen β Oligomer-PrP^C-Dimers mit dem NMDA-Rezeptor zur apoptotischen Signalkaskade führt. Durch die Zugabe von Memantin konnte die Apoptoserate augenscheinlich gesenkt werden. Memantin ist ein bekannter Antagonist des NMDA-Rezeptors und wird schon in der Behandlung von moderaten bis schweren Formen von Alzheimer angewendet. Weiterhin zeigte auch die Zugabe von Antikörpern, welche die β -Faltblattstrukturen der Oligomere binden, eine erfolgreiche Verringerung der Apoptoserate. In einem abschließenden Kontrollexperiment wurde PrP^{Sc} zu kultivierten Zellen hinzugegeben, welche durch eine Knock-Out-Mutation kein PrP^C produzierten. Da hier kein sichtbarer Unterschied in der Viabilität im Vergleich zu PrP^{Sc} frei kultivierten Zellen zu erkennen war, wurde noch einmal bestätigt, dass PrP^C essentiell für die Aktivierung des neurotoxischen Signalweges ist. [5]

Alles umsonst?

Auch wenn die Ergebnisse dieser Experimente keine Heilungswege offenbaren, so erlauben sie jedoch einen weiteren Einblick in die Funktionsweise und den Ablauf von Prionenerkrankungen. Es wurde gezeigt, dass PrP^{Sc} sowie β -Amyloid die Apoptose der betroffenen Nervenzellen einleiten können. Dabei sind die N-terminale ungeordnete Domäne und der GPI-Anker des PrP^C integrale Bestandteile der Pathogenität dieser Agentien. Weiterhin wurde beschrieben, dass ein NMDA-Rezeptorantagonist sowie Oligomer-spezifische Antikörper die durch pathogene Prionen aktivierte Apoptose von Nervenzellen vermindern können. Und durch ein immer weiter steigendes Verständnis der Prionen und deren Wirkungsmechanismen wird es vielleicht schon in absehbarer Zeit möglich sein, eine effektive Heilungsmethode zu etablieren und somit das gefährliche „Domino im Gehirn“ zu verhindern.

Kontakt:	Schlauer Fuchs
 <p>Der Artikel wurde im Rahmen des Studienprojektes HighChem des Fachbereichs Chemie der Technischen Universität Darmstadt verfasst (s. Woche 2). Die Autorinnen und Autoren, Marie Burghard, Bert Luck, Jascha Moussa</p> <p>(E-Mail: mt-burghard@gmx.de, luck@biochemie-tud.de, Jascha.Moussa@gmx.de),</p> <p>sind Studierende des Fachs Biologie an der TU Darmstadt.</p> <p>Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. Katja Schmitz</p> <p>(E-Mail: schmitz@biochemie-tud.de).</p>  	<p>Unsere Schlaue-Fuchs-Frage zu diesem Beitrag lautete:</p> <p>Was versteht man unter Excitotoxizität?</p>

Literatur:

[1] B. Chen, M. Retzlaff, T. Roos, J. Frydman, *Cold Spring Harb Perspect Biol* **2011**, 3, a004374.

[2] C. W. Olanow, K. McNaught, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* **2011**, 26, 1056-1071.

[3] R. Del Bo, G. P. Comi, R. Giorda, M. Crimi, F. Locatelli, F. Martinelli-Boneschi, U. Pozzoli, E. Castelli, N. Bresolin, G. Scarlato, *J Neurol* **2003**, 250, 688-692.

[4] D. A. Gimbel, H. B. Nygaard, E. E. Coffey, E. C. Gunther, J. Lauren, Z. A. Gimbel, S. M. Strittmatter, *J Neurosci* **2010**, 30, 6367-6374.

[5] U. K. Resenberger, A. Harmeier, A. C. Woerner, J. L. Goodman, V. Muller, R. Krishnan, R. M. Vabulas, H. A. Kretschmar, S. Lindquist, F. U. Hartl, G. Multhaup, K. F. Winklhofer, J. Tatzelt, *EMBO J* **2011**, 30, 2057-2070.