

Onkologika packen Parkinson an der Wurzel: PARP1-Inhibitoren bremsen den Untergang der Neuronen

Dr. Angela Speth

US-Forscher haben wichtige Schritte der Reaktionskaskade aufgeklärt, die bei der Parkinson-Krankheit zur Degeneration im Gehirn führt ^[1]. Daraus leiten sie nicht nur einen Vorschlag für einen Biomarker ab, sondern auch für eine ursächliche Therapie mit Wirkstoffen, die bereits in der Onkologie gebräuchlich sind. In Zellkulturen und Tierexperimenten ließ sich der Tod der Neuronen damit aufhalten.



Prof. Dr. Christine Klein

Prof. Dr. Christine Klein von der Universität Lübeck sieht in diesem Ansatz ein großes Potential. „Die Studie weckt die Hoffnung auf spezifische Medikamente gegen Parkinson, die direkt in die pathologischen Prozesse eingreifen, anders als das bisherige L-Dopa, das lediglich die Symptome mildert“, sagt die Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie DGN im Gespräch mit *Medscape*.

Als entscheidende Triebkraft der fehlerhaften Abläufe hat die Arbeitsgruppe um **Prof. Dr. Tae-In Kam** von der Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore ein Enzym namens PARP1 identifiziert. Dessen Aktivierung konnten sie in Laborexperimenten mit PARP1-Inhibitoren rückgängig machen.

Ein programmierter Zelltod, benannt nach Totengott und Zuckerkette

Eröffnet hat sich die Aussicht auf eine neue Parkinson-Therapie dadurch, dass die Wissenschaftler ein Phänomen namens Parthanatos bei Neuronen untersuchten. „Es handelt sich um einen programmierten Zelltod, der sich von anderen Strategien der Selbstvernichtung wie Apoptose, Nekroptose oder Autophagie unterscheidet“, erläutert Klein.

Die Bezeichnung wurde vor rund 10 Jahren kreiert aus den Wörtern für den Totengott Thanatos der altgriechischen Mythologie und eine Komponente, die eine Schlüsselrolle in der Reaktionsfolge innehat, die Zuckerkette PAR – kurz für Poly(ADP–Ribose). Erzeugt und an Proteine angehängt wird sie von PARP1, der Poly(ADP–Ribose)-Polymerase-1.

Die Studie weckt die Hoffnung auf spezifische Medikamente gegen Parkinson, die direkt in die pathologischen Prozesse eingreifen ... Prof. Dr. Christine Klein

Bisher war nachgewiesen, dass dieses Zellkern-Enzym und sein Produkt außer der Mitarbeit am Parthanatos auch DNA-Schäden reparieren oder die Chromatinstruktur regulieren.

Ein Teufelskreis heizt die Zerstörung der Neuronen an

Nun sind Kam und Kollegen einer weiteren Aktion auf die Spur gekommen: Wie in einem Teufelskreis erhöhen PARP1 und PAR die Toxizität von fehlgefaltetem α -Synuclein (aSyn). Dessen Ansammlung in Neuronen stellt ein auffälliges Merkmal der Parkinson-Krankheit dar.

aSyn entsteht in fadenförmigen Einzelexemplaren, bei den Patienten jedoch lagern sie sich zu Fibrillen und unterschiedlichen Oligomeren aneinander und verklumpen dann zu den typischen Lewy-Körperchen. Die höher geordneten Einheiten pflanzen sich von Zelle zu Zelle fort und führen zum Untergang vor allem dopaminergener Neuronen in der Substantia nigra. Wie genau es dazu kommt, war bislang unklar.

Mit den aktuellen Erkenntnissen lässt sich der Zyklus so beschreiben:

- Die pathologischen Fibrillen aktivieren zunächst eine Synthese, die Stickstoffmonoxid (NO) bildet, was wiederum DNA-Schäden verursacht.
- Durch die Defekte wird das Reparaturenzym PARP1 auf den Plan gerufen.
- Durch das vermehrt erzeugte PAR wird der Parthanatos ausgelöst.
- Zusätzlich interagiert PAR unmittelbar mit pathologischen aSyn-Fibrillen und wandelt sie zu einer noch stärker fehlgefalteten, noch stärker toxischen Variante um.
- Diese PAR-aSyn-Fibrillen beschleunigen die Zerstörung, indem sie ähnlich wie Prionen die Fibrillenbildung in benachbarten Neuronen anstoßen. So breitet sich der krankhafte Prozess immer weiter aus

Trotz Fibrillen-Injektion schafften Mäuse mit Inhibitoren den Klettertest

Mit der Entdeckung dieser Sequenz haben die Wissenschaftler nun auch die Möglichkeit der Blockade. Sie verwendeten vorgeformte aSyn-Fibrillen in vitro und in vivo als Modell. Zunächst gaben sie die Moleküle zu Mausneuronen in Kultur. Als die Zellen abzusterben begannen, stellte sich heraus, dass die PARP1- und PAR-Konzentrationen angestiegen waren. Um ihre Theorie zu untermauern, trugen sie weitere Indizien zusammen bzw. führten verschiedene Experimente durch:

- PARP1-Inhibitoren in vitro: Fügten die Forscher zusätzlich zu den aSyn-Fibrillen auch Veliparib, Rucaparib oder Talazoparib hinzu, blieben die PARP- und PAR-Spiegel deutlich niedriger, das pathologische aSyn wurde kaum noch übertragen, weshalb die damit einhergehende Toxizität und der Zelltod ebenfalls reduziert waren. „Der Nachweis, dass die Blockierung von PARP1 die Neuronen am Leben erhält, liefert ein Indiz dafür, dass der Zelltod bei Parkinson durch den Parthanatos herbeigeführt wird. Denn es ist ja die Polymerase, die diesen Mechanismus wie ein Motor antreibt“, wird Kam in einer Mitteilung der Johns Hopkins University School of Medicine zitiert.
- PARP1-Deletion in vitro: Gestützt wird die Theorie durch die Beobachtung, dass die Neuronen gleichfalls vor dem gefährlichen aSyn geschützt waren, wenn die Bauanleitung für PARP1 mit der Genschere CRISPR aus ihrem Erbgut herausgeschnitten wurde.

- PARP1-Inhibitoren in vivo: Die Zellbiologen injizierten die vorgeformten Fibrillen außerdem 2 Gruppen von Mäusen. Der einen gaben sie danach die Hemmstoffe, der anderen nicht. 6 Monate später zeigte sich, dass bei den behandelten Tieren kaum Zellen abgestorben waren – ganz im Gegensatz zum Kollektiv ohne Inhibitoren.
- PARP1-Deletion in vivo: Ein ähnliches Bild ergab sich bei gentechnisch veränderten Mäusen, die kein PARP1 mehr produzieren konnten. Die Auswertung 3 Monate nach einer Fibrillen-Injektion: Es bestanden keine Verhaltensdefizite, die dopaminergen Neuronen waren intakt geblieben. Vergleichsmäuse mit vorhandenem PARP1-Gen dagegen zeigten – bei Tests auf Griffstärke und wenn sie eine Stange hinabklettern sollten – Verlangsamung, Muskel- und Koordinationsschwäche, die Population der dopaminergen Neuronen war um fast die Hälfte geschrumpft

Damit liegt zum ersten Mal ein Hinweis vor, dass PARP1-Inhibitoren bei Parkinson eine Behandlungsoption sein könnten. Prof. Dr. Christine Klein

Ökonomische Methode: 2 Krankheiten – ein Medikament

„Damit liegt zum ersten Mal ein Hinweis vor, dass PARP1-Inhibitoren bei Parkinson eine Behandlungsoption sein könnten. Das würde ein sogenanntes drug repurposing erlauben, den Einsatz bewährter Wirkstoffe bei anderen Indikationen“, sagt Klein.

Denn einige PARP1-Inhibitoren – etwa Rucaparib – sind von FDA und EU-Kommission bereits zugelassen, und zwar vor allem gegen Brust- und Ovarialkarzinome, die mit Mutationen in BRCA-Genen einhergehen. Hier verhindern die Hemmstoffe, dass diese Reparaturgene Kopierfehler beheben, die durch Zytostatika in der Tumor-DNA ausgelöst wurden. Deshalb kommen sie hauptsächlich zur Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie infrage.

„Die Wiederverwertung von Medikamenten hat sich als vielversprechende Methode herausgestellt, um die Kosten und Arzneimittelrisiken zu vermindern, die mit einer Neuentwicklung verbunden sind“, erläutert die Neurologin **Dr. Abby L. Olsen** vom Massachusetts General Hospital in Boston in einem Editorial ^[2].

Der Zucker PAR macht die Fibrillen noch aggressiver

Kam und seine Kollegen gingen noch einen Schritt weiter: Sie wollten herausfinden, ob das Enzym PARP1 den Zelluntergang direkt oder nur indirekt über sein Produkt PAR auslöst. Denn nach Zugabe der aSyn-Fibrillen war ja die Konzentration beider Moleküle gestiegen.

Die Wiederverwertung von Medikamenten hat sich als vielversprechende Methode herausgestellt, um die Kosten und Arzneimittelrisiken zu vermindern... Dr. Abby L. Olsen

Ähnlich das Resultat in vivo, als die Forscher ins Gehirn von Mäusen entweder aSyn oder PAR-aSyn injizierten. Mit dem Gemisch setzte schon nach 3 Monaten die Degeneration ein, doppelt so schnell wie mit purem aSyn, das bei den Tieren erst nach 6 Monaten signifikante Symptome hervorrief. „Die PAR-aSyn-Kombination tötet Neuronen nicht nur schneller, sondern ist auch ein effektiveres Gift“, resümiert Kam.

Fazit also: Der Zucker PAR, nicht das Enzym PARP1 fördert die Aggregation, und PARP1-Inhibitoren schützen deshalb, weil sie letztlich die PAR-Bildung verhindern.

Werden sich PARP1-Inhibitoren auch bei Patienten bewähren?

Nun hoffen Kam und seine Mitarbeiter auf klinische Studien. „Wenn PARP1-Inhibitoren bei Patienten so wirken wie bei Versuchstieren, könnten sie nicht nur Zellen abschirmen, die schon von der Krankheit befallen sind, sondern auch die Streuung ins benachbarte Gewebe verlangsamen“, spekulieren sie.

„Dass etablierte Medikamente genutzt werden, nur zu einem neuen Zweck, könnte den Weg zu einer Pilotstudie erheblich erleichtern. Von großem Interesse wäre dabei sicherlich, zu ermitteln, in welchem Krankheitsstadium die Inhibitoren den größten Gewinn bringen“, sagt DGN-Präsidentin Klein.

Für wahrscheinlich hält sie eher eine frühe Phase, weil der Abbau im Gehirn sonst eventuell irreversibel fortgeschritten ist. Allerdings, gibt sie zu bedenken, sei Parkinson ja kein einheitliches Krankheitsbild, sondern existiere in mehreren Formen, so dass jeweils unterschiedliche Bedingungen gelten könnten.

Dass etablierte Medikamente genutzt werden, nur zu einem neuen Zweck, könnte den Weg zu einer Pilotstudie erheblich erleichtern. Prof. Dr. Christine Klein

Entscheidend ist nach ihrer Einschätzung weiterhin die Frage: Wie lange sollte die Behandlung dauern? In der Krebsmedizin, wohin die PARP-Inhibitoren ja bislang gehören, werden Wirkstoffe meist nur für eine begrenzte Frist eingenommen – solange, bis der Tumor geschrumpft oder zumindest im Wachstum gestoppt ist.

Bei Parkinson jedoch könnte eine Therapie über Monate oder gar Jahre erforderlich sein, damit die Selbstvernichtung der Neuronen nicht wieder in Gang kommt. Dann allerdings müssten die Patienten mit den unerwünschten Wirkungen zurechtkommen: Anämie, Müdigkeit, Erbrechen, Durchfall oder Kopfschmerzen.

PARP1-Inhibitoren auch eine Option bei Demenz?

Auch Kommentatorin Olsen sieht bei einer progredienten Krankheit eine wesentliche Aufgabe darin, die Sicherheit einer längeren Behandlung zu gewährleisten. Sie verweist darauf, dass eine PARP1-Hemmung außerdem gegen andere Synucleinopathien helfen könnte, etwa gegen die Lewy-Körperchen-Demenz, die bei einem Fünftel aller Demenzpatienten und damit häufiger vorkommt als Parkinson.

Oder gegen die Multisystematrophie, der nach ihrer Ansicht bei der Genehmigung klinischer Studien ein Vorrang eingeräumt werden sollte. Der Grund: Diese in mehreren Gehirnarealen auftretende Neurodegeneration ist als Seltene Erkrankung (orphan disease) definiert und verschlechtert sich rasch, so dass eine kürzere Therapie zu erwarten ist.

Biomarker für den Krankheitsprozess bei Parkinson

Verfolgen ließe sich der Krankheitsprozess bzw. der Therapieerfolg in solchen Studien über einen Biomarker, den die Forscher ebenfalls präsentieren: PAR. Als sie nämlich ermittelten, ob dieses Polymer auch bei Menschen relevant ist, fanden sie im Liquor von 21 untersuchten Parkinson-Patienten fast doppelt so hohe Werte wie bei den 33 gesunden Probanden. „Darüber hinaus zeigte sich bei einer von 4 Proben eine Korrelation zwischen PAR-Spiegel und Krankheitsstadium“, berichtet Kam.

Morbus Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Störung. Die Prävalenz nimmt derart zu, dass für 2040 eine Zahl von 14 Millionen Patienten weltweit prognostiziert wird. Charakteristisch sind bekanntlich die motorischen Symptome: Ruhetremor, verlangsamte Bewegungen, Steifigkeit und Gangunsicherheit. Außerdem äußern sich nichtmotorische Störungen wie Angst, Depressionen, schlechter Schlaf, autonome Dysfunktionen, Verstopfung und kognitiver Abbau, worin sich die Schädigung nicht-dopaminerges Gehirngewebe widerspiegelt.