



Pressemitteilung, 28. Januar 2016

dr. christiane menzfeld

tel.: +49 89 8578-2824

fax: +49 89 8578-2943

menzfeld@biochem.mpg.de

www.biochem.mpg.de/news

Ein wichtiger Teil im Krankheitsrätsel ‚Parkinson‘ gelöst

Internationales Forschungskonsortium entdeckte und bestätigte eine mögliche Zielstruktur für ein Medikament gegen die Parkinson-Krankheit – die LRRK2 Kinase

Unter der Leitung der Michael J. Fox Stiftung für Parkinsonforschung hat ein internationales Forschungskonsortium seine aktuellen Ergebnisse im Fachjournal *eLife* veröffentlicht. Die Forscher haben gezeigt, dass die LRRK2-Kinase Rab-Proteine hemmt und so zelluläre Transporte reguliert. Mutationen im LRRK2-Gen stehen im engen Zusammenhang mit Parkinson. Die Erkenntnis, dass LRRK2 mit der Funktion von Rab-Proteinen in Verbindung steht ist bahnbrechend. Sie hilft das Verständnis der LRRK2-Störungen bei Parkinson zu verbessern und bietet neue therapeutische Ansätze. Die von Matthias Mann am Max-Planck-Institut für Biochemie entwickelte Proteomtechnologie ist die Grundlage für diese Entdeckung.

MARTINSRIED, DEUTSCHLAND; DUNDEE, GROSSBRITANNIEN; NEW YORK, USA (28. Januar) - Ein internationales öffentlich-privates Forschungskonsortium entdeckte und validierte die zelluläre Funktion der LRRK2-Kinase, die bislang nur als Zielstruktur für ein Medikament gegen die Parkinson-Krankheit bekannt war. Die Ergebnisse wurden jetzt online in der frei zugänglichen Fachzeitschrift *eLife* publiziert. Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach Alzheimer. Die Studie zeigt einen neuen Weg zur Entwicklung therapeutischer Intervention und basiert auf der Messung vieler Proteine mittels Massenspektrometrie (Proteomics).

Das Team aus Forschern des Max-Planck-Institutes für Biochemie, der Universität Dundee, der Michael J. Fox Stiftung für Parkinson-Forschung (MJFF), GlaxoSmithKline (GSK) und MSD, in den Vereinigten Staaten und Kanada bekannt als Merck & Co., Inc., kombinierten einzigartige wissenschaftliche Methoden und Know-how und fanden heraus, dass die LRRK2-Kinase durch die Hemmung der Rab-Proteine (3, 8, 10 und 12) zelluläre Transportprozesse reguliert.

Mutationen im LRRK2-Gen ist der häufigste bekannte genetische Faktor, der zur Parkinson-Krankheit beiträgt. Pharmaunternehmen entwickeln LRRK2-Kinase-Hemmstoffe, um die Auswirkungen dieser Mutationen zu korrigieren und um die Parkinson-Krankheit zu behandeln. Die Erkenntnis, dass mutiertes LRRK2 mit einer Inaktivierung der Rab Funktion in Verbindung steht, ist





bahnbrechend. Sie verbindet LRRK2 direkt mit Rab-Proteinen, zu deren Rolle in Transportwegen in der Zelle schon seit mehr als 20 Jahren ein großer Fundus an Erkenntnissen angehäuft wurde. Dieses Wissen kann nun dazu dienen das Verständnis der LRRK2 Störungen beim Parkinson-Krankheitsprozess zu verbessern.

"Viele zelluläre Komponenten spielen für den Verlauf von Hirnerkrankungen, wie bei Parkinson, eine Rolle.", sagte Prof. Matthias Mann, Direktor der Abteilung für Proteomics und Signaltransduktion am Max-Planck-Institut für Biochemie. "Die Identifizierung der Rab-Proteine als LRRK2 Substrate ist ein wichtiger Teil im Krankheitsrätsel ‚Parkinson‘ und bietet einen weiteren möglichen Ansatz zur Intervention in den Krankheitsprozess."

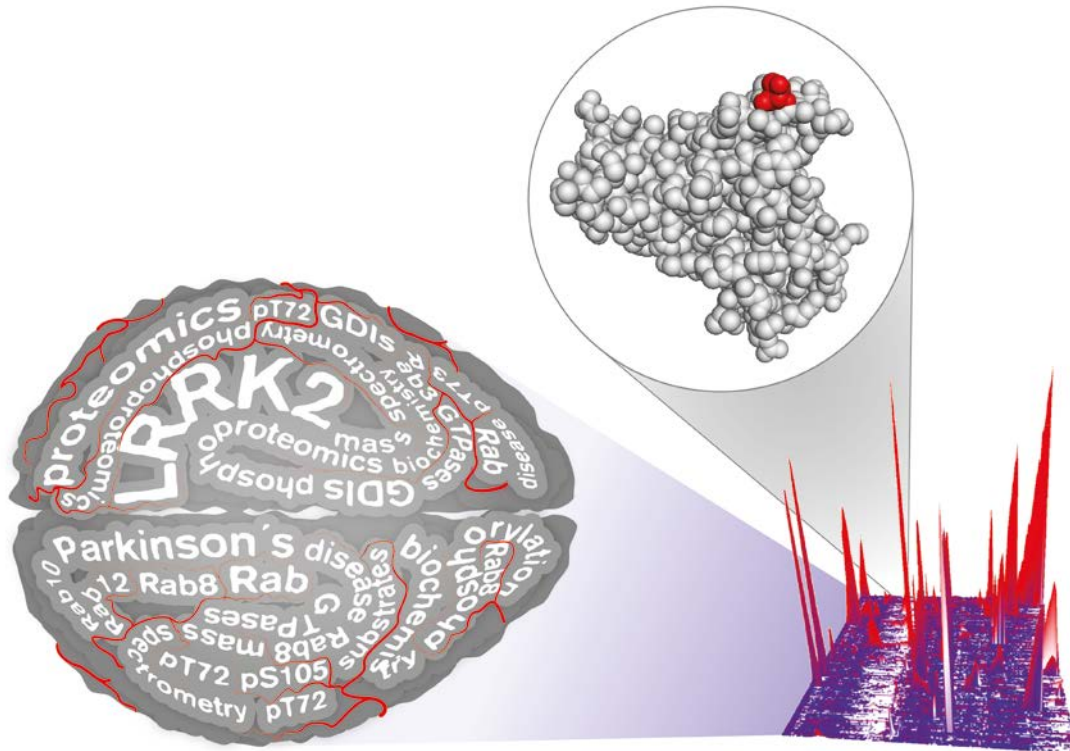
Marco Baptista, PhD, von der MJFF, sagte: "Die Identifizierung der Rab-Proteine als LRRK2 Substrat ermöglicht es nun die Auswirkungen neu entwickelter Hemmstoffe nicht nur auf die Menge zellulärer LRRK2, sondern auch auf dessen Funktionen zu messen. Dieser entscheidende Baustein wird die Entwicklung von Therapien verbessern, deren Ziel es ist, die Erkrankung an Parkinson zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen – das größte Bedürfnis der Patienten. "

Das von MJFF geführte Konsortium nutzte für diese Entdeckung eine Kombination von Hilfsmitteln, darunter ein Knock-in-Maus-Modell mit der am häufigsten vorkommenden LRRK2 Mutation die mit Parkinson in Verbindung steht (generiert von GSK), einem weiteren LRRK2 Maus-Modell (generiert von MJFF), LRRK2 Kinase-Hemmstoffe von GSK und Merck, und modernste Massenspektrometrie-Methoden. Nur dank dieser Werkzeuge und der engen Zusammenarbeit der Partner war dieser Erfolg möglich.

"Dieses Kollaborationsmodell und unser Ansatz, die modernen Technologien der verschiedenen Labore systematisch zur Bestätigung der Daten auf mehreren Ebenen zu verwenden, ist einzigartig. Dies bildet eine solide Grundlage um von hier aus die Untersuchung fortzusetzen und unser Verständnis der LRRK2 Rab Beziehung weiter zu verfeinern", sagte Dario Alessi, PhD, von der Universität Dundee.

Mit zusätzlichen MJFF Fördermitteln erforscht die Forschungsgruppe nun welche Rab-Proteine von LRRK2 modifiziert werden um zu verstehen, wie das Ungleichgewicht im zellulären Transport zum Sterben von Neuronen führt, was bei Parkinson beobachtet wird.





Bildunterschrift:

Mutationen im LRRK2-Gen stehen mit der Parkinsonkrankheit in Verbindung. Die Proteinmessungen mittels Massenspektrometrie helfen bei der Analyse von Fehlfunktionen.





öffentlichkeitsarbeit

Originalpublikation:

M. Steger, F. Tonelli, G. Ito, P. Davies, M. Trost, M. Vetter, S. Wachter, E. Lorentzen, G. Duddy, S. Wilson, M. A. S. Baptista, B. K. Fiske, M. J. Fell, J. A. Morrow, A. D. Reith, D. R. Alessi & M. Mann: Phosphoproteomics reveals that Parkinson's disease kinase LRRK2 regulates a subset of Rab GTPases, *eLife*, Januar 2016

DOI: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.12813>

Kontakt:

Prof. Dr. Matthias Mann
Proteomics und Signaltransduktion
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried

Dr. Christiane Menzfeld
Öffentlichkeitsarbeit
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Tel. +49 89 8578-2824
E-Mail: pr@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de

Rachel Silverman
Ruder Finn
+1 646 757-6108
silverman@ruderfinn.com

