

# Parkinsonsche Krankheit

Elisabeth Wiesenberg, Maximilian Müller

28.04.16

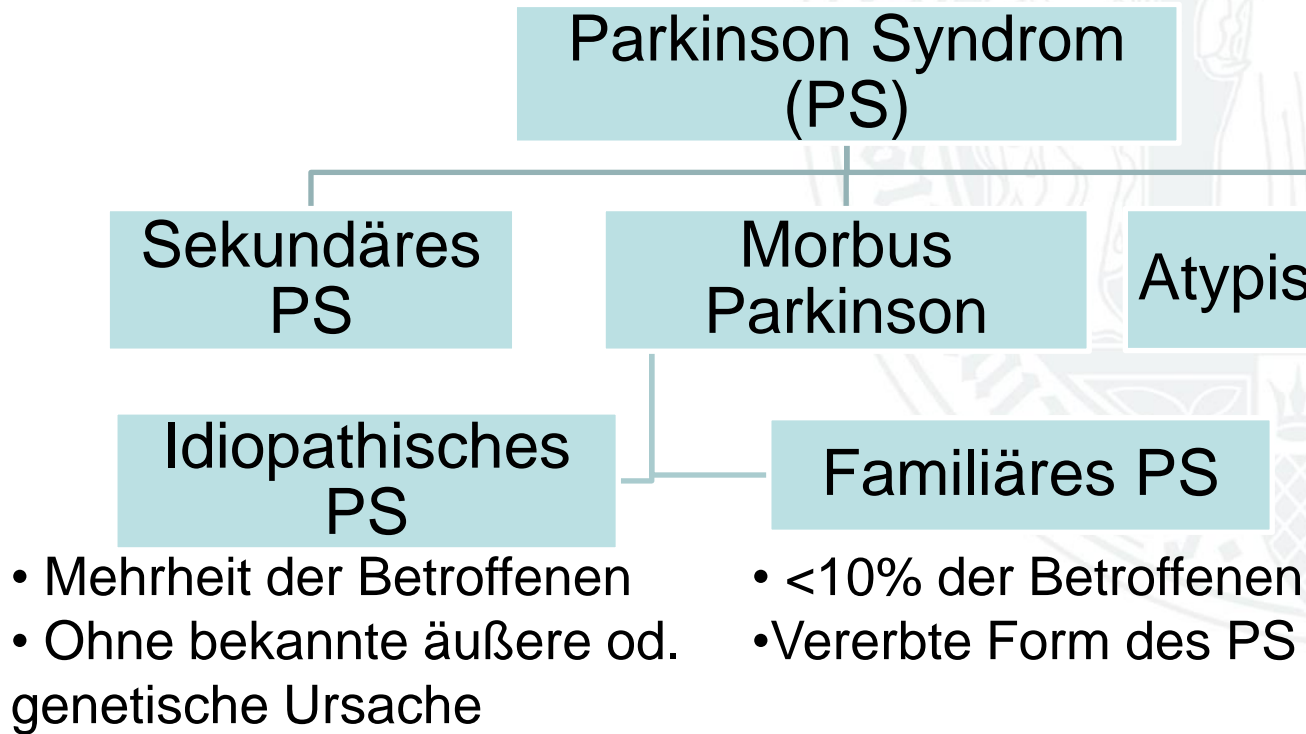


# Gliederung

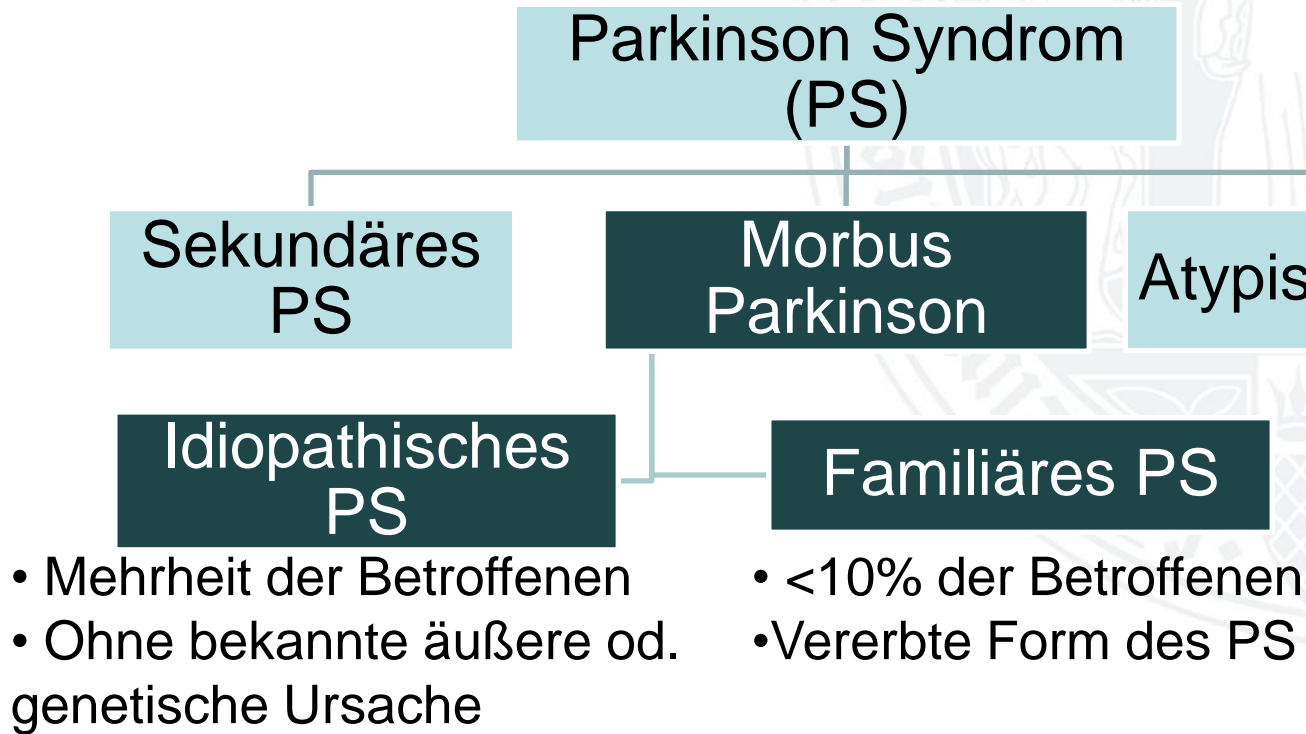
1. **Überblick und Definition**
2. Historische Einführung
3. Molekulare Grundlagen
  - 3.1 Biochemisches System (Orhtologie)
  - 3.2 Pathophysiologie
4. Therapieansätze



# Überblick



# Überblick



# Definition

- neurodegenerative Krankheit
- selektiver Verlust von dopaminergen Neuronen
- charakteristische Symptomatik



# Symptomatik

Klinische  
Triade

- ausgeprägter Tremor
  - Bradykinese
  - Rigor
- 
- kognitive  
Beeinträchtigung

# Gliederung

1. Überblick und Definition
- 2. Historische Einführung**
3. Molekulare Grundlagen
  - 3.1 Biochemisches System (Orhtologie)
  - 3.2 Pathophysiologie
4. Therapieansätze



# Frühe Erkenntnisse

- James Parkinson (1817)
  - „An Essay of the Shaking Palsy“
- W. R. Gowers (~1890)
  - „A Manual of Diseases of the Nerveoussystem“



J. Parkinson [6]



## 20. Jahrhundert

- K. Tretiakoff (1919)
  - Lokalisation in Substantia Nigra
- Ehringer und Hornykiewitz (1960)
  - “ [...] dopamine in the human brain and [its] behavior in diseases of the extrapyramidal system”

# Aktueller Fortschritt

- menschliches Genom sequenziert (2001)
  - Voraussetzung für genetisch umfangreiche Analyse

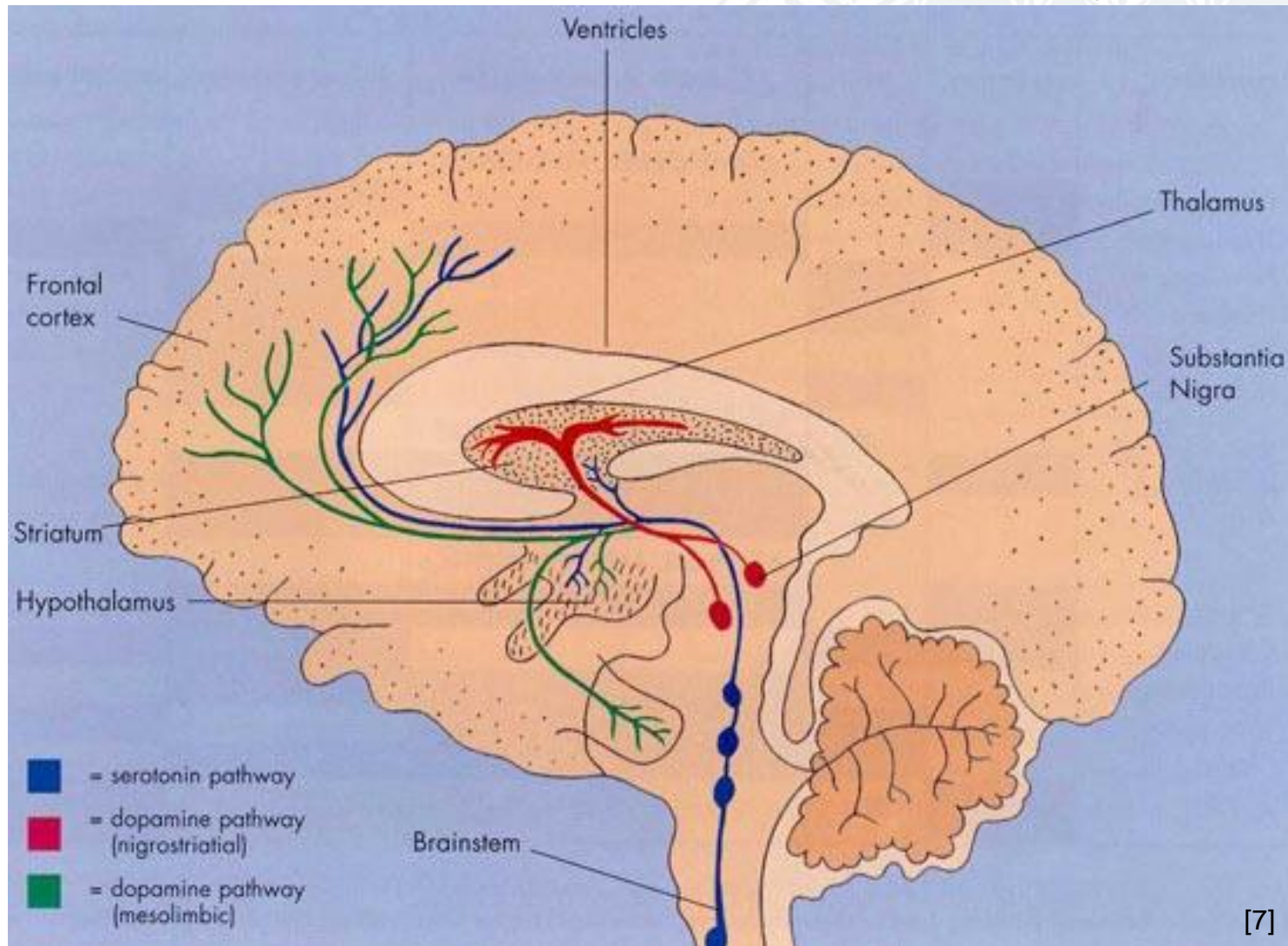
# Gliederung

1. Überblick und Definition
2. Historische Einführung
- 3. Molekulare Grundlagen**
  - 3.1 Biochemisches System (Orhtologie)**
  - 3.2 Pathophysiologie
4. Therapieansätze



# Betroffenes System

- nigrostriatales System
  - Dopamintransport zw. Substantia Nigra → Corpus Striatum
  - Regulation des Muskeltonus



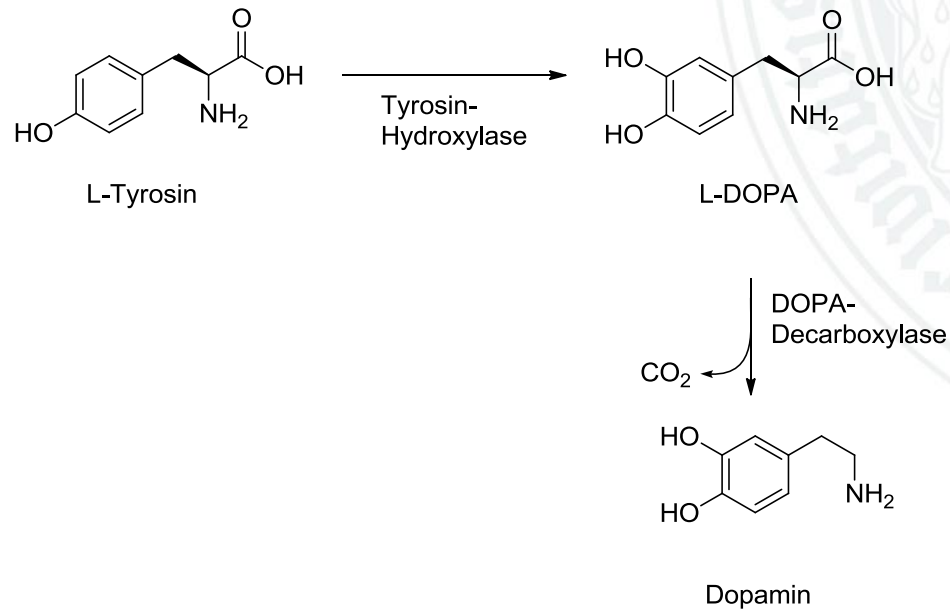
## ● Nigrostriatales System

# Dopamin

- Neurotransmitter
  - Bewegungssteuerung (NS)
  - „Belohnungssystem“
    - Psychosen
    - Amphetamine und Kokain

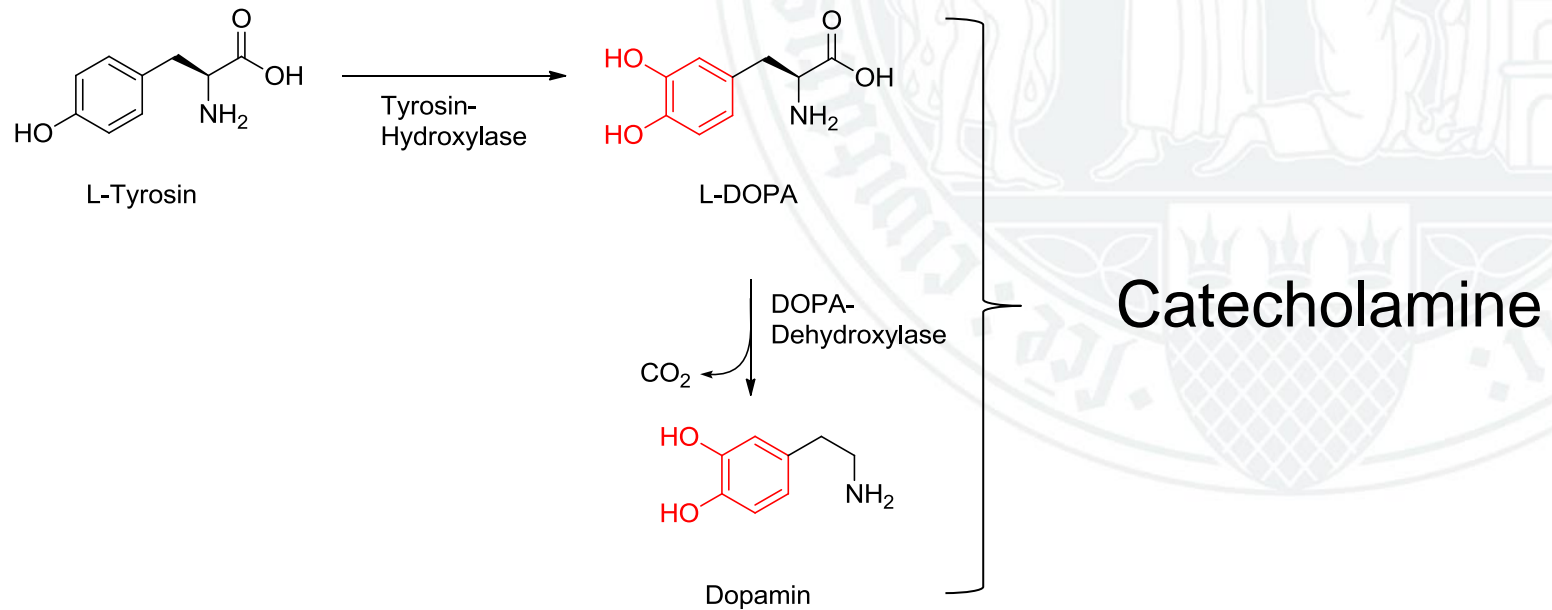
# Dopamin

- Biogenes Amin [L-Tyrosin →→ Dopamin]



# Dopamin

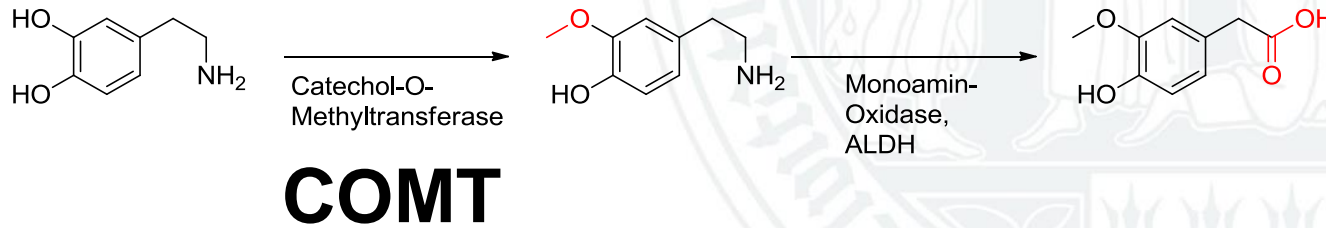
- Biogenes Amin [L-Tyrosin →→ Dopamin]





# Dopamin

- Abbau



# PARK Gene

- Codierte Proteine spielen Rolle im Verlauf der PSe bzw. Morbus Parkinson.
- mindestens 18

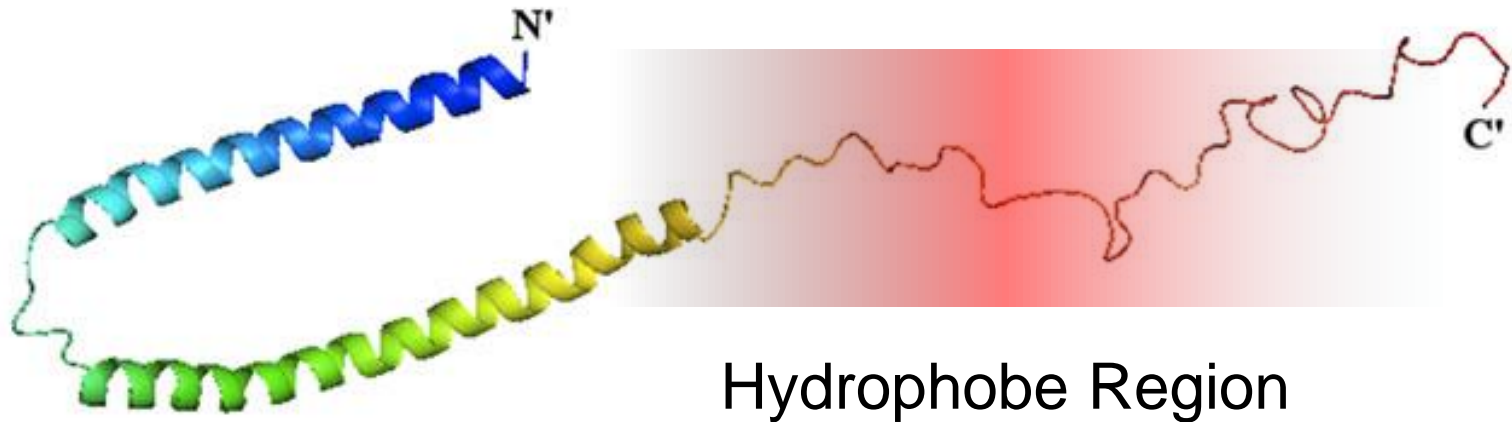
Gen	Protein
PARK1 (und PARK4)	$\alpha$ -synuclein
PARK2	Parkin
PARK8	LRRK2 (Dardarin)

# $\alpha$ -synuclein

- nativ ungefaltet
- assoziiert mit membranartigen Strukturen (Vesikeln)
- „Kompartimentierung und Speicherung von Neurotransmittern“



# $\alpha$ -synuclein



[14]

Membranständig ↔ (Aggregation)

# Parkin

Gen	Protein
PARK1 (und PARK4)	$\alpha$ -synuclein
PARK2	Parkin
PARK8	LRRK2

- Ubiquitinierung defekter Proteine (dopaminerge Neuronen)  $\rightarrow$   $\alpha$ -synuclein
- TFAM-Aktivierung

# LRRK2

Gen	Protein
PARK1 (und PARK4)	$\alpha$ -synuclein
PARK2	Parkin
PARK8	LRRK2

- 5 Domänen
  - GTPase
  - Protein-Kinase → Phosphorylierung
  - Leucin-Rich
  - WD40-Rich
  - COR

# Gliederung

1. Überblick und Definition
2. Historische Einführung
- 3. Molekulare Grundlagen**
  - 3.1 Biochemisches System (Orhtologie)
  - 3.2 Pathophysiologie**
4. Therapieansätze



# Neurodegeneration

- Funktions- oder Strukturverlust

## Funktionsverlust:

- Mutation → Aggregation → Koaggregation

## Strukturverlust:

- Zellulärer Stress → Apoptose (z.B. mitochondrialer Weg)

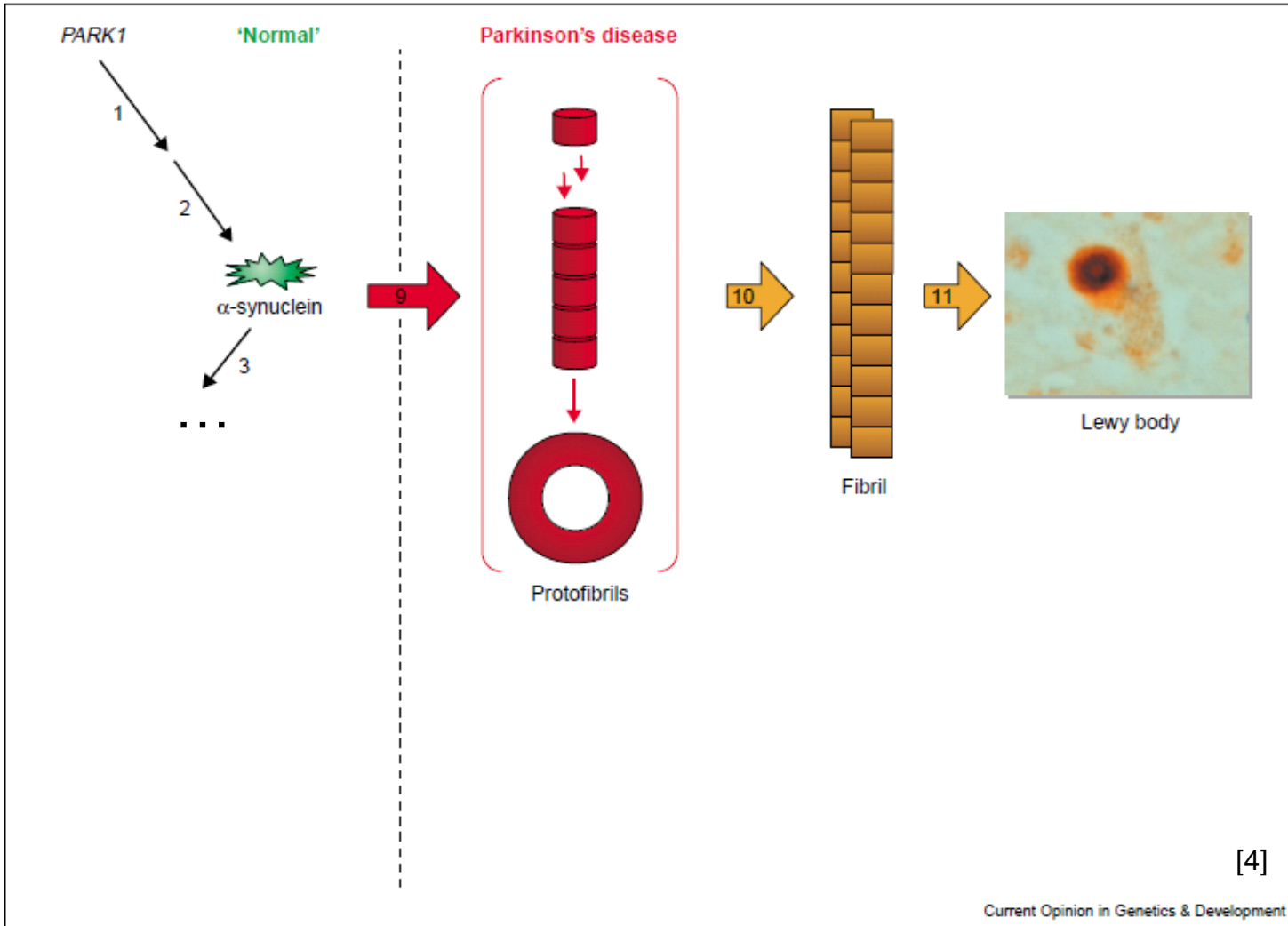


# $\alpha$ -synuclein

- Mutationen:
    - Ala53Thr, Ala30Pro, Glu46Lys
  - Phosphorylierung:
    - Ser129
- Aggregation:
- Lewy-Bodies



# $\alpha$ -synuclein (Lewy-Bodies)



# $\alpha$ -synuclein (Lewy-Bodies)

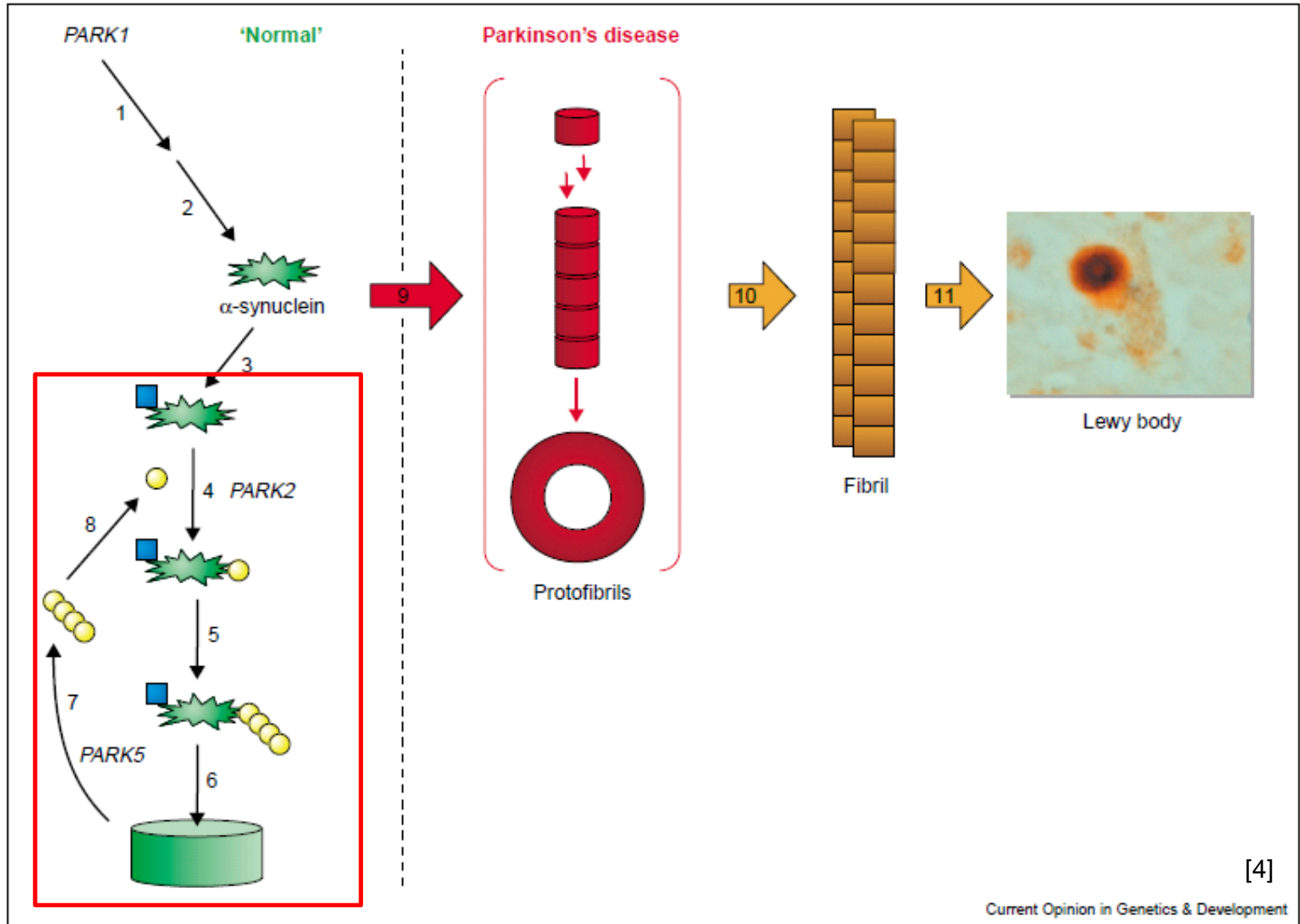
- ER-Golgi-Traffic blockiert → ER-Stress
- mitochondriale Dysfunktion
- Oxidierte Catechol-Derivate im Zytosol



# Parkin

- normalerweise Neuroprotektion
  - große Rolle bei Regulation mitochondrialer Funktionen
- Mutationen führen zu Ligase LOF

# Parkin (PARK2)



# LRRK2

- Übergreifend bei idiopathischer und familiärer PD
- Mutationen:
  - Gly2019Ser → Kinase-Domäne  
→ **Gain of Function!**
- abnormale Proteinphosphorylierung

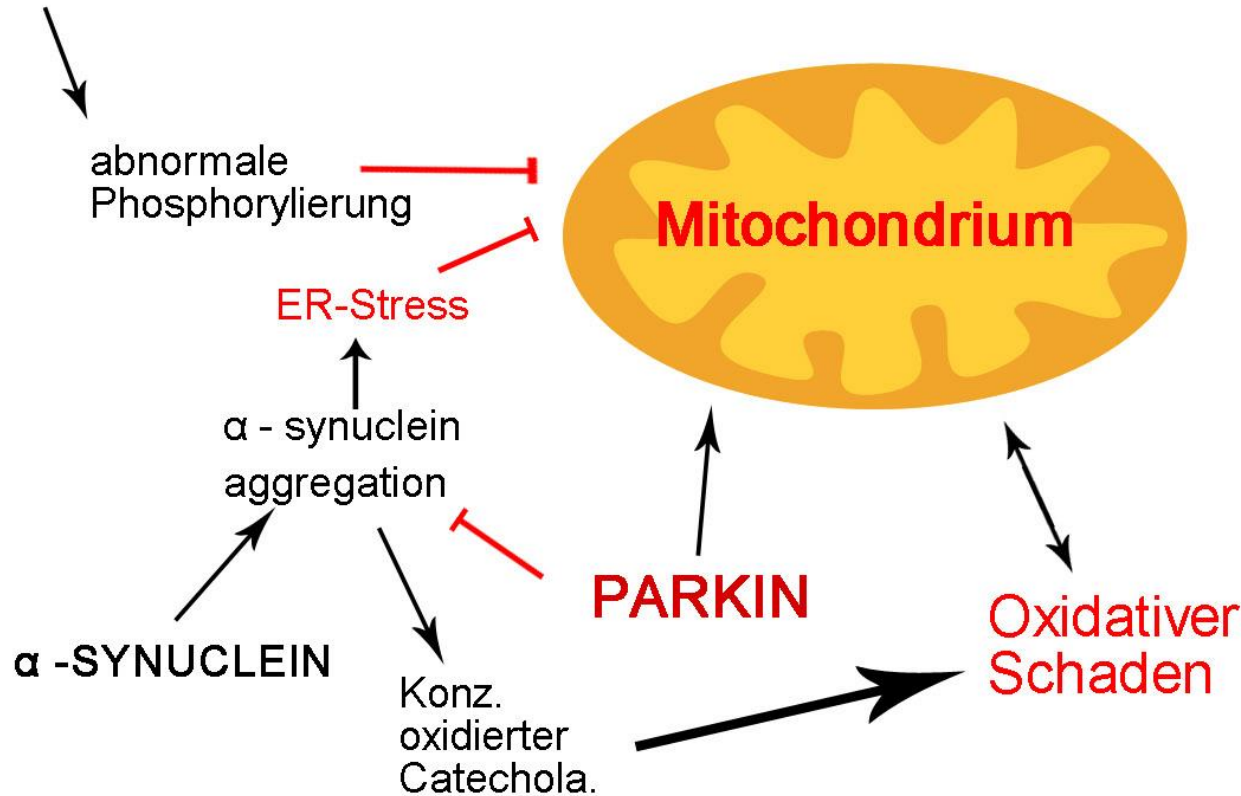


# $\alpha$ -synuclein

- Mutationen:
    - Ala53Thr, Ala30Pro, Glu46Lys
  - **Phosphorylierung:**
    - **Ser129**
- Aggregation:
- Lewy-Bodies



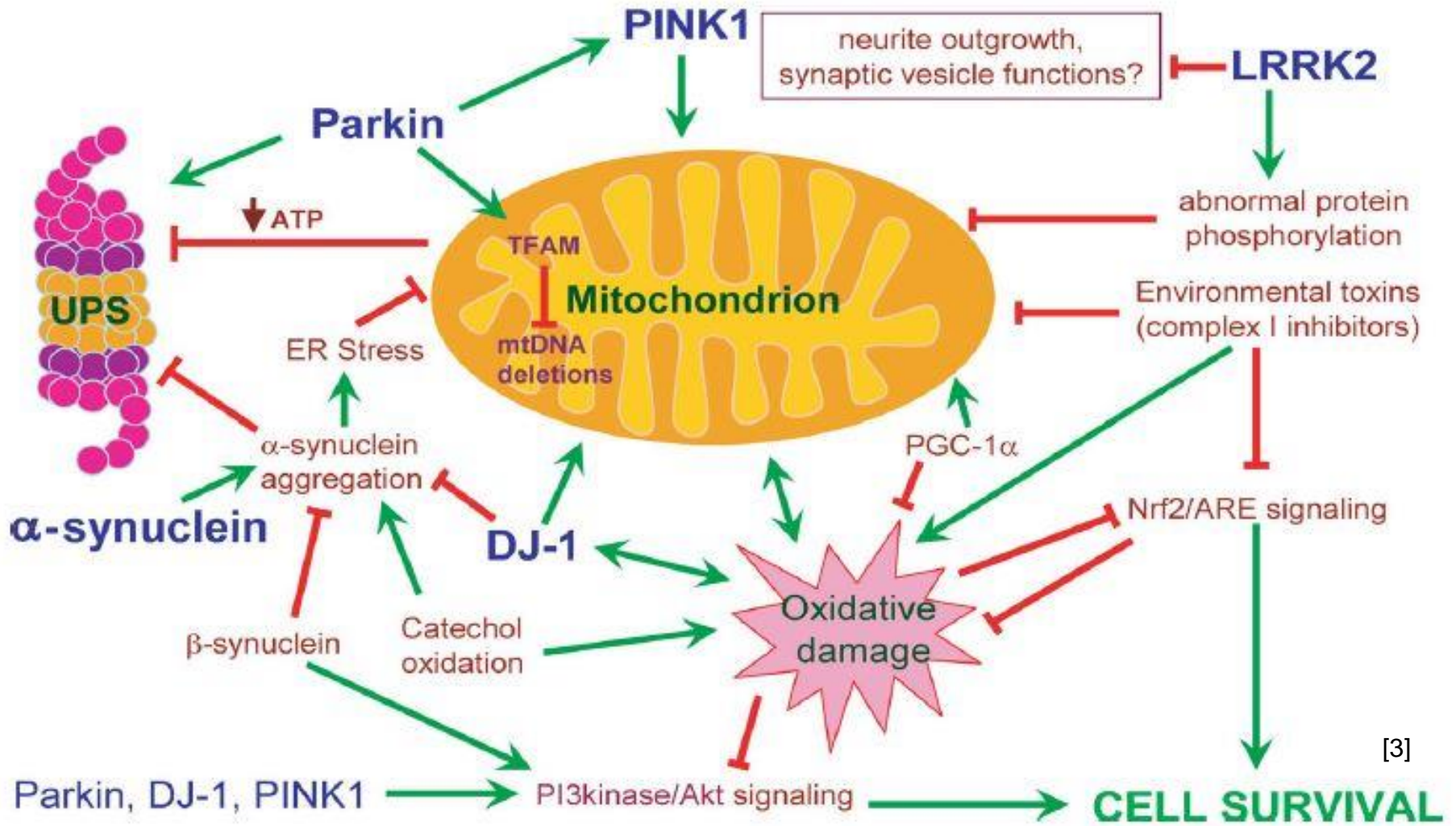
**LRRK2**



- mitochondriale Dysfunktion
- oxidativer Schaden
- Proteinaggregation
- Protein-phosphorylierung

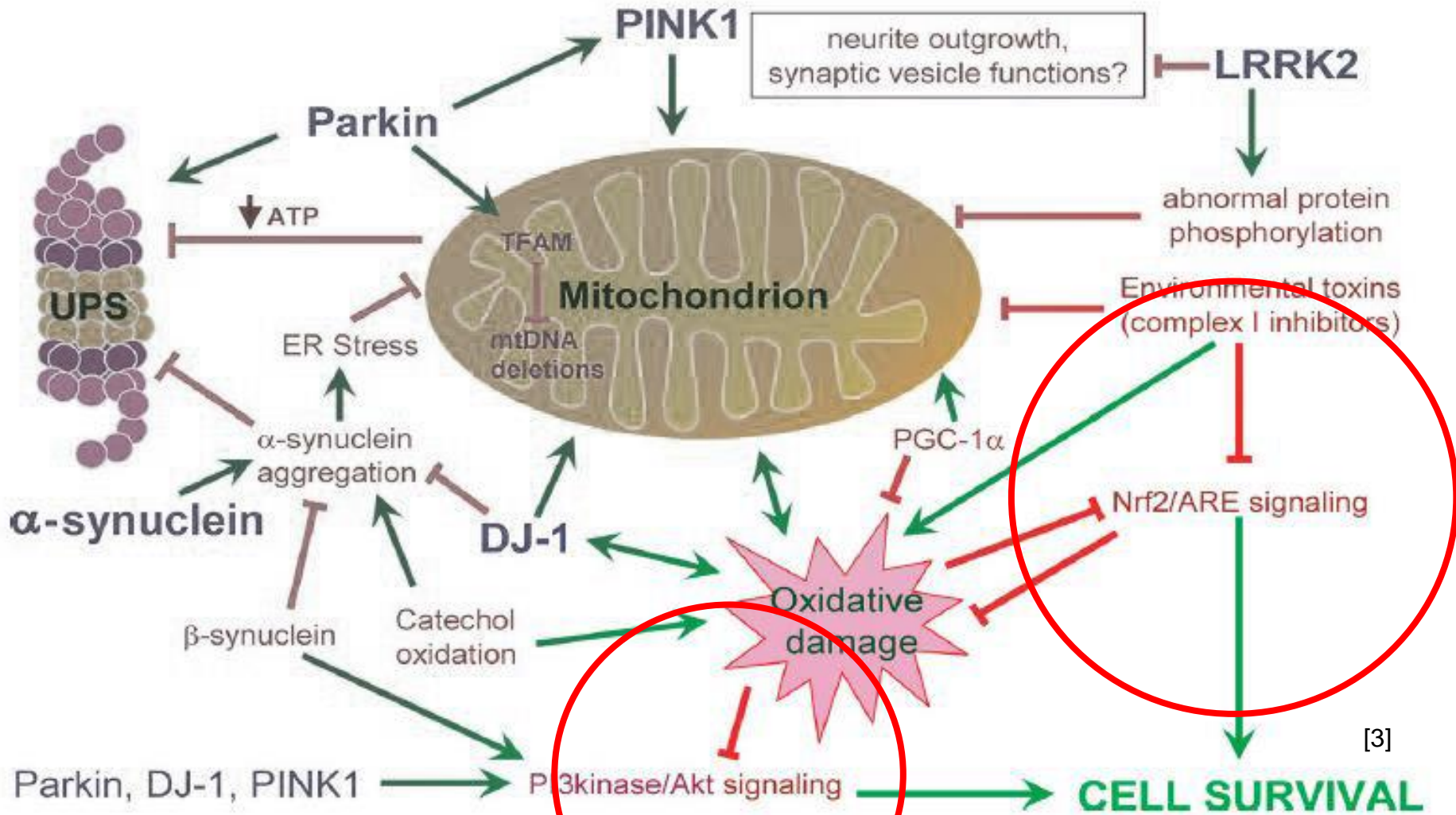






[3]





[3]



# Gliederung

1. Überblick und Definition
2. Historische Einführung
3. Molekulare Grundlagen
  - 3.1 Biochemisches System (Orhtologie)
  - 3.2 Pathophysiologie
- 4. Therapieansätze**



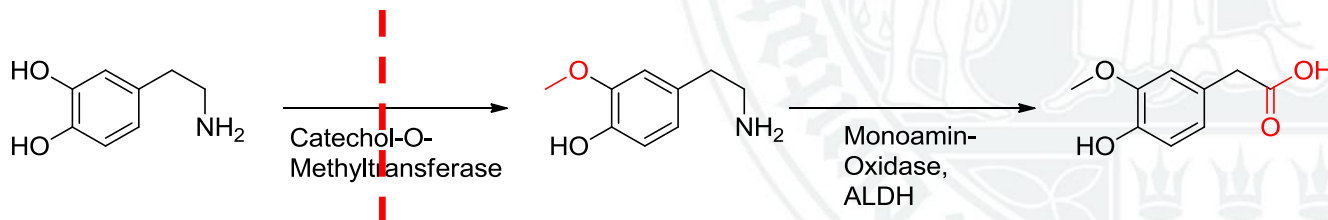
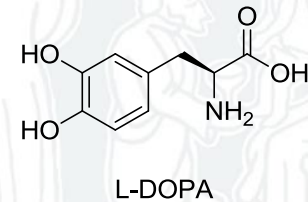
# Rekapitulation

- Verlust dopaminerger Neuronen
  - Mitochondriale Dysfunktion
  - Oxidativer Schaden
  - Proteinaggregation
  - Protein phosphorylierung

➔ Dopaminmangel

# Dopamintherapie

- L-DOPA oder Dopaminagonisten
- **COMT-Hemmer**



- nicht langfrisitig
- + Symptombehandlung
- + gängige Therapie (zugänglich)

# PDD (PD Dementia)

- Acetylcholinesterase Inhibitoren
  - + verbessern kognitive Fähigkeiten
  - verschlechtern Motorik
- Dopaminagonisten
  - + verbessern Motorik
  - verschlechtern kognitive Fähigkeiten



# Dopaminquelle

- fetal Midbrain-precursor → limitiert
  - Embryonenstammzellen
- züchten dopaminergere Neuronen
- keine Langzeitstudie
  - Tumore
- + unlimitierte Dopaminquelle

**Vielen Dank!**





- [1] H.A . Rohan de Silva, N.L. Kahn, N.W. Wood, „The genetics of Parkinson's disease“, *Current Opinion in Genetics & Development*, **2000**, #10, S. 292 - 298
- [2] J.-H. Kim, J. M. Auerbach, J. A. Rodriguez-Gomez, I. Velasco, D.Gavin, N. Lumelsky, S.-H. Lee, J. Nguyen, R. Sanchez-Pernaute, K. Bankiewicz, R. McKay, „Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease“, *Nature*, **2002**, #407, S. 50 - 56
- [3] B. Thomas, M. F. Beal, „Parkinson's disease“, *Human Molecular Genetics*, **2007**, #16, S. 183 - 194
- [4] P.T. Lansbury Jr., A. Brice, „Genetics of Parkinson's disease and biochemical studies of implicated gene products“, *Current Opinion in Genetics & Development*, **2002**, #12, S. 299 – 306
- [5] D.J. Irwin, V.M.-Y. Lee, J.Q. Trojanowski, „Parkinson's disease dementia: convergence of  $\alpha$ -synuclein, tau and amyloid- $\beta$  pathologies“, *Nature*, **2013**, #14, S. 626 - 636

- [6] <http://www.allaboutparkinsons.com/james-parkinson.html>,  
**25.04.16**
- [7] <http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/rasagiline/rasagiline1.html>, **25.04.16**
- [8] <http://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/dopaminerge-systeme/2963>, **25.04.16**
- [9] <http://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/nigrostriatales-system/8827>, **25.04.16**
- [10] [http://www.chemgapedia.de/vsengine/glossary/de/bio-gene\\_00032amine.glos.html](http://www.chemgapedia.de/vsengine/glossary/de/bio-gene_00032amine.glos.html), **25.04.16**
- [11] [https://www.parkinson-web.de/content/was\\_ist\\_parkinson/geschichte\\_der\\_krankheit/index\\_ger.html](https://www.parkinson-web.de/content/was_ist_parkinson/geschichte_der_krankheit/index_ger.html), **26.04.16**
- [12] <https://www.genome.gov/10002192>, **25.04.16**



- [14] C. M. Ritchie, P. J. Thomas, „Alpha-synuclein truncation and disease”, *Health*, **2012**, #4, S. 1167 – 1177
- [15] H. Ehringer, O. Hornykiewicz, „Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system“, *Klin. Wochenschr.*, **1960**, #38, S. 1236 – 1239
- [16] C. Klein, A. Westenberger, „Genetics of Parkinson’s Disease“, *Cold Spring Harbor Persp. In Med.*, **2012**, S 1 – 15
- [17] D. Cox, J. A. Carver, H. Ecroyd, „Preventing  $\alpha$ -synuclein aggregation: The role of the small heat-shock molecular chaperone proteins”, *Elsevier*, **2014**, S 1830 – 1848