



Dr. Carmen Rotte
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Am Faßberg 11, 37077 Göttingen
Tel.: +49 551 201-1304
E-Mail: carmen.rotte@mpibpc.mpg.de

Pressemitteilung

7. Juni 2017

Molekulares Bindeglied zwischen Parkinson-Erkrankung und Schwarzem Hautkrebs entdeckt

Menschen, die an Parkinson erkranken, entwickeln weniger häufig bösartige Tumoren – mit einer Ausnahme: Das Risiko für Schwarzen Hautkrebs ist bei Parkinson-Patienten um mehr als das Zweifache erhöht. Forscherteams des Max-Planck-Instituts (MPI) für biophysikalische Chemie, der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) und der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München haben nun gezeigt, dass es eine molekulare Verbindung zwischen diesen beiden Erkrankungen gibt. Das Protein alpha-Synuclein, das im Gehirn von Parkinson-Patienten auffällige Verklumpungen bildet und offensichtlich Nervenzellen schädigt, schützt Zellen des Schwarzen Hautkrebses vor einem Zusammenbruch ihrer „Müllabfuhr“ und ihres Recycling-Programms, der sogenannten Autophagie.

Die Parkinson-Krankheit beginnt schleichend: Eine Hand fängt an zu zittern, der Gang wird unsicher, Worte fallen einem nicht mehr ein. Schon Jahre vor dem ersten Auftreten charakteristischer Symptome beginnen bei Betroffenen, im Mittelhirn spezialisierte Nervenzellen abzusterben, die den Botenstoff Dopamin bereitstellen. Mit Ausbruch der Parkinson-Erkrankung steigt für die Patienten zudem das Risiko um mehr als den Faktor zwei, Schwarzen Hautkrebs (auch malignes Melanom genannt) zu entwickeln. Doch wie kommt es zu dieser erhöhten Anfälligkeit gegenüber der gefährlichsten Hautkrebsart?

„Bisherige Studien haben belegt, dass es keinen genetischen Zusammenhang zwischen Morbus Parkinson und Schwarzem Hautkrebs gibt“, erklärt Dorothea Becker, leitende Wissenschaftlerin des Projektes, die am MPI für biophysikalische Chemie und an der UMG forscht. „Unsere Hypothese war daher, dass es eine andere Verbindung zwischen diesen beiden Erkrankungen geben muss.“ Bei ihrer Suche nach der „Nadel im Heuhaufen“ konzentrierten sich die Forscher um Becker auf drei für Parkinson typische Marker-Proteine: alpha-Synuclein, LRRK2 und Parkin. Als vielversprechendster Kandidat kristallisierte sich schließlich das alpha-Synuclein heraus. „Anders als die anderen beiden Parkinson-Proteine kommt dieses in den fortgeschrittenen Stadien des malignen Melanoms in auffallend großer Menge vor“, berichtet Becker.

Alpha-Synucleine fördern Überleben von Hautkrebszellen

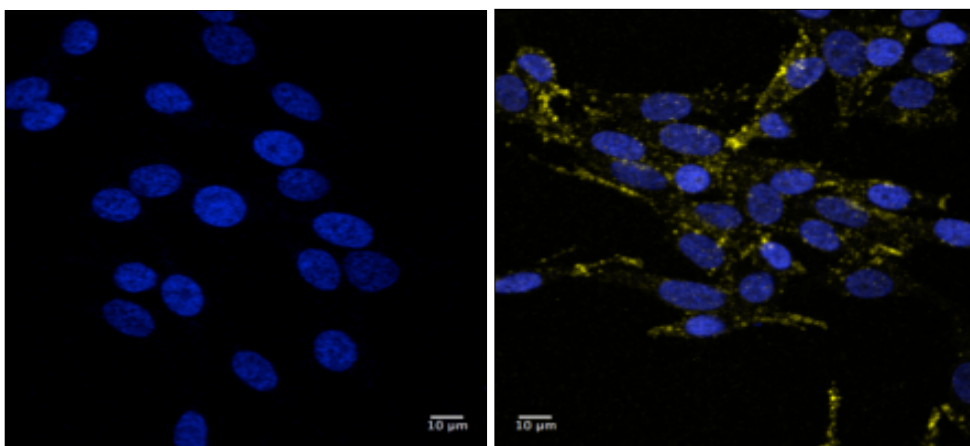
Alpha-Synuclein lagert sich in der frühen Phase der Parkinson-Erkrankung zu sogenannten Oligomeren zusammen, die auf die Dopamin-produzierenden Nervenzellen mutmaßlich stark toxisch wirken. Auch in Melanomzellen konnten die Forscher um Becker solche alpha-Synuclein-Oligomere nachweisen. Wie die Forscher nun herausfanden, haben sie dort jedoch den genau gegenteiligen Effekt: Sie helfen den aggressiven Hautkrebszellen zu überleben!

Auf die Spur dieser bisher unbekanntes Funktion des alpha-Synucleins brachte die Wissenschaftler eine chemische Substanz namens Anle138b. Der von den Teams um Christian Griesinger, Leiter der Abteilung für NMR-basierte Strukturbiologie am MPI für biophysikalische Chemie, und Armin Giese, Professor für Neuropathologie und Forschungsgruppenleiter an der LMU München, vor einigen Jahren entwickelte Wirkstoff hemmt die Bildung von alpha-Synuclein-Oligomeren wirksam. „In Tests an Mäusen konnte diese Substanz das Fortschreiten der Proteinablagerungen und der Nervenzellschädigung in bisher nicht erreichtem Ausmaß verzögern und die krankheitsfreie Phase der Nager verlängern“, wie Griesinger erläutert. „Anle138b hat damit eine nachweisbar schützende Wirkung für die Nervenzellen“.

Zerstörerische Wirkung auf Krebszellen

Auf Melanomzellen wirkt Anle138b im Gegensatz dazu zerstörerisch. „Die mit diesem Wirkstoff behandelten Krebszellen konnten sich nicht länger ungehemmt vermehren und starben ab. Wie wir in weiteren Experimenten zeigen konnten, greift Anle138b in den lebenswichtigen Prozess der Autophagie ein und stört diesen massiv“, schildert Elisa Turriani aus der Emeritusgruppe Labor für zelluläre Dynamik (LZD) am MPI für biophysikalische Chemie, die gemeinsam mit Diana Lázaro aus der Abteilung für Experimentelle Neurodegeneration an der UMG Erstautorin der jetzt im renommierten Wissenschaftsjournal „Proceedings of the National Academy of Sciences“ erschienenen Arbeit ist.

Durch den Prozess der Autophagie befreien sich gesunde wie entartete Zellen von „Müll“, etwa von defekten Organellen und Proteinen, aber auch von Krankheitserregern. Die Abbauprodukte werden anschließend wiederverwertet. „Aggressive Melanomzellen sind von diesem Recyclingprogramm sehr stark abhängig, da es in diesen schnell wachsenden Tumoren sonst zu bedrohlichem Nährstoffmangel kommt. Um Krebszellen mit der nötigen Energie zu versorgen, ist die Autophagie in vielen Tumorarten im fortgeschrittenen Stadium erhöht“, erklärt Donna Arndt-Jovin, Projektleiterin in der Emeritusgruppe LZD.



Zellen des Schwarzen Hautkrebses ohne (links) und mit Behandlung von Anle138b (rechts). Zellkerne sind mit dem Farbstoff DAPI blau angefärbt, der Nachweis der Autophagie erfolgte mit dem Marker LC3 (gelb). Anle138b führt zu einer Störung der Autophagie und schließlich zum Absterben der Zellen. (Bild: Elisa Turriani / Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie)

„Anle138b trifft Melanomzellen damit an einem äußerst empfindlichen Punkt. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass alpha-Synuclein im Schwarzen Hautkrebs in fortgeschrittenen Stadien ein wichtiger Regler für die Autophagie ist. Wird dieser Regler durch Anle138b gestört, geraten die Müllabfuhr und das Recycling in den Krebszellen aus dem Gleichgewicht und sie sterben ab“, sagt Tiago Outeiro, Leiter der Abteilung für Experimentelle Neurodegeneration an der UMG.

Autophagie-Prozesse mögliches Ziel für Krebstherapie

Forscher gehen schon länger der Frage nach, wie sich Autophagie-Prozesse nutzen lassen, um die Krebstherapie zu verbessern. Wenn Autophagie Tumorzellen beim Überleben hilft, könnten Substanzen, die diesen Vorgang hemmen, wertvolle Unterstützer in der Krebstherapie werden. Anle138b, so die Hoffnung der Forscher, könne sich als ein solcher herausstellen. „Unsere ersten Versuche an Mäusen, die ein Melanom entwickelt hatten, zeigen, dass sich mit dem Futter aufgenommenes Anle138b im Tumorgewebe anreichert und den Autophagie-Prozess der Krebszellen stört“, so Michael Schön, Leiter der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der UMG.

In zukünftigen Studien möchten die Wissenschaftler herausfinden, welche molekularen Hemmstoffe gegen Tumoren in Kombination mit Anle138b ein möglicher Therapieansatz für den Schwarzen Hautkrebs sein könnten. Anle138b wird derzeit in einer gemeinsamen Ausgründung der LMU und der Max-Planck-Gesellschaft – der MODAG AG – auf klinische Studien zur möglichen Behandlung von Parkinson und weiteren neurodegenerativen Erkrankungen vorbereitet. (cr)

Originalveröffentlichung

Elisa Turriani, Diana F. Lázaro, Sergey Ryazanov, Andrei Leonov, Armin Giese, Margarete Schön, Michael P. Schön, Christian Griesinger, Tiago F. Outeiro, Donna J. Arndt-Jovin, Dorothea Becker: Treatment with diphenyl-pyrazole compound anle138b/c reveals that alpha-synuclein protects melanoma cells from autophagic cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 114, E4971-E4977 (2017).

An diesem Projekt beteiligte wissenschaftliche Gruppen

www.mpibpc.mpg.de/de/jovin – Webseite des der Emeritusgruppe Labor für zelluläre Dynamik von Dr. Thomas Jovin und Dr. Donna Arndt-Jovin, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

www.mpibpc.mpg.de/de/griesinger – Webseite der Abteilung NMR-basierte Strukturbiologie von Prof. Dr. Christian Griesinger, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

www.neurodegeneration.uni-goettingen.de – Webseite der Abteilung für Experimentelle Neurodegeneration von Prof. Dr. Tiago Outeiro, Universitätsmedizin Göttingen

www.dermatologie.med.uni-goettingen.de – Webseite der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsmedizin Göttingen unter Leitung von Prof. Dr. Michael Schön

www.neuropathologie.med.uni-muenchen.de/forschungsgruppen/giese/ – Webseite der Forschungsgruppe von Prof. Dr. med Armin Giese, LMU München

Kontakt

Prof. Dr. Dorothea Becker

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie und Universitätsmedizin Göttingen

Tel.: + 49 170 7745921

E-Mail: dbecker@gwdg.de

Dr. Carmen Rotte, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen
Tel.: +49 551 201-1304
E-Mail: carmen.rotte@mpibpc.mpg.de