

Press release

Ruhr-Universität Bochum

Dr. Julia Weiler

06/15/2021

<http://idw-online.de/en/news770700>

Research results, Scientific Publications
Biology, Medicine
transregional, national



Neuronale Einschlüsse bei Parkinson-Krankheit sehen aus wie Zwiebeln

Ein internationales Forschungsteam hat im Detail die Architektur der Lewy-Körperchen entschlüsselt, die das Markenzeichen der Parkinson-Krankheit sind. Mit modernster Mikroskopietechnik machten sie die konzentrischen inneren Strukturen sichtbar, die an den Aufbau einer Zwiebel erinnern. Das Team, an dem die Gruppe um Prof. Dr. Klaus Gerwert von der Ruhr-Universität Bochum (RUB) beteiligt war, liefert auch neue Hypothesen zur Bildung der Lewy-Körperchen. Die Ergebnisse veröffentlichten die Forschenden des medizinischen Zentrums der Universität Amsterdam (AUMC), der RUB und der Firmen Roche und Prothena Biosciences in der Fachzeitschrift *Acta Neuropathologica* vom 11. Juni 2021.

Bei der Parkinson-Krankheit – einer der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen – sammeln sich die Lewy-Körperchen in verschiedenen Regionen des Gehirns. Die Mechanismen, die zu ihrer Bildung führen, sowie ihre Struktur geben Rätsel auf. Einer der Hauptbestandteile der Lewy-Körperchen ist α -Synuclein, ein im menschlichen Gehirn reichlich vorhandenes Protein, das in verschiedenen Formen existiert. Um diese Varianten im Detail zu visualisieren, nutzte das Forschungsteam verschiedene Mikroskopietechniken: die Multilabel-Immunfluoreszenz-Mikroskopie, die Super-Resolution-Mikroskopie, kurz STED, sowie die markierungsfreie CARS-Mikroskopie, kurz für Coherent Anti-Stokes Raman Scattering.

3D-Architektur mit verschiedenen Mikroskopietechniken untersucht

Unter Verwendung spezifischer Antikörper von Roche und Prothena Biosciences und mithilfe der genannten Mikroskopietechniken gelang es dem Team, die dreidimensionale Architektur der Lewy-Körperchen zu entschlüsseln. Sie besitzen konzentrische, ringförmige Schichten, in denen ein Kern aus angesammelten Proteinen und Lipiden von phosphoryliertem α -Synuclein und strukturgebenden zellulären Komponenten umgeben ist. Die Bochumer Gruppe um Klaus Gerwert machte die in den α -Synuclein-Einschlüssen angesammelten Proteine und Lipide mit der CARS-Methode sichtbar. Diese Befunde legen nahe, dass Gehirnzellen die Form von Lewy-Körperchen aktiv regulieren und möglicherweise toxische Komponenten einkapseln.

Neue Hypothese zur Bildung der Lewy-Körperchen

Die Forscherinnen und Forscher untersuchten die α -Synuclein-Varianten nicht nur in den Lewy-Körperchen, sondern auch außerhalb davon. Sie verglichen die Verteilung der Varianten in Gehirnzellen von Spendern, die in einem frühen oder späten Stadium der Parkinson-Erkrankung verstorben waren, sowie mit gesunden Kontrollen. Dabei zeigte sich, dass sich phosphoryliertes α -Synuclein bereits in frühen Stadien der Krankheit in einem Netzwerk um den Zellkern ausrichtet – bevor sich Lewy-Körperchen bilden. Das deutet laut den Forschenden darauf hin, dass eine abnorme Verteilung vor der Bildung von Lewy-Körperchen auftritt. „Basierend auf diesen Erkenntnissen schlagen wir eine Hypothese vor, nach der Gehirnzellen Lewy-Körperchen in Situationen bilden, in denen sie nicht mehr in der Lage sind, ihre Trümmer zu recyceln“, sagt Wilma van de Berg vom AUMC. „Wenn sich Lipide und Proteine ansammeln, versucht die Zelle, diese an einem speziellen Ort – vergleichbar mit einer Mülldeponie – abzusondern, den sie schließlich umformt und einkapselt, um sich vor schädlichen Bestandteilen zu schützen. Im Laufe der Zeit könnte das Vorhandensein dieser

Mülldeponie die normale Biologie der Neuronen verändern und so zu Funktionsstörungen führen.“

Die Erkenntnisse über die Struktur der Lewy-Körperchen, so hoffen die Forschenden, kann als Referenz für aktuelle und künftige tierische Modellsysteme der Parkinson-Krankheit dienen. Wichtig sei es nun, die neu vorgestellte Hypothese in solchen Systemen zu testen, um die Rolle der Lewy-Körperchen für die Parkinson-Krankheit besser zu verstehen – und somit neue Biomarker und Therapien entwickeln zu können.

Förderung

Diese Arbeit wurde vom Ministerium für Kultur und Wissenschaft des Landes Nordrhein-Westfalen (Fördernummer 111.08.03.05-133974) sowie durch das Zentrum für Proteindiagnostik (PRODI) und die Protein Research Unit Ruhr within Europe (PURE) unterstützt.

contact for scientific information:

Prof. Dr. Klaus Gerwert
Zentrum für Proteindiagnostik (PRODI) und Lehrstuhl für Biophysik
Fakultät für Biologie und Biotechnologie
Ruhr-Universität Bochum
Telefon: +49 234 32 18035
E-Mail: klaus.gerwert@rub.de

Dr. Samir El-Mashtoly
Zentrum für Proteindiagnostik (PRODI) und Lehrstuhl für Biophysik
Fakultät für Biologie und Biotechnologie
Ruhr-Universität Bochum
Telefon: +49 234 32 18021
E-Mail: samir.el-mashtoly@rub.de

Original publication:

Tim E. Moors et al.: The subcellular arrangement of alpha-synuclein proteoforms in the Parkinson's disease brain as revealed by multicolor STED microscopy, *Acta Neuropathologica*, 2021, DOI: 10.1007/s00401-021-02329-9



Bochumer Forschungsteam: Samir El-Mashtoly (links) Klaus Gerwert
RUB, Martin