

Zeitschrift: Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

Band: - (2013)

Heft: 110: Forscher bremsen Parkinson bei Mäusen = Des chercheurs freinent l'évolution du Parkinson chez des souris = Scienziati frenano la progressione del Parkinson nei topi

Artikel: Anle138b : ein Molekül, das Hoffnung schenkt

Autor: [s.n.]

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-815488>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 31.10.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Anle138b: Ein Molekül, das Hoffnung schenkt

Wissenschaftler um Armin Giese von der Ludwig-Maximilians-Universität München und Christian Griesinger vom Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen haben eine chemische Substanz entwickelt, welche in Tests mit Mäusen die Parkinsonerkrankung verzögern kann. Ein Meilenstein der Parkinsonforschung.

Anle138b. Diese Kombination aus Buchstaben und Zahlen ist die nüchterne Bezeichnung für einen vielversprechenden Wirkstoff, welcher dereinst die medikamentöse Anti-Parkinson-Therapie revolutionieren könnte. Denn glaubt man den Forschungsergebnissen der deutschen Wissenschaftler Prof. Dr. med. Armin Giese und Prof. Dr. Christian Griesinger, ist «Anle138b» jene Substanz, an deren Existenz sich weltweit grosse Hoffnung knüpft und nach der Mediziner seit Jahrzehnten verzweifelt suchen: Denn Anle138b hat geschafft, was bisher unmöglich war: Es hat bei Mäusen das Fortschreiten der Parkinsonerkrankung gestoppt!

«Die Ergebnisse unserer Forschungen sind vielversprechend. Wir hoffen, dass uns Anle138b einen Weg aufzeigt, mit dem es möglich wird, Parkinson ursächlich zu behandeln und zu stoppen!» In den Worten von Prof. Dr. med. Armin Giese, Forscher am Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung der Medizinischen Fakultät an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, schwingt Freude mit. Die Freude über den Erfolg, der sich einstellt, wenn man niemals aufgibt. Und Giese ist weder einer, der aufgibt, noch einer, der vor grossen Aufgaben zurückschreckt. So testeten er und sein Team, das eng mit einer Forschergruppe um Prof. Dr. Christian Griesinger von der Abteilung NMR-basierte Strukturbiologie am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie kooperiert, mehr als 20 000 Substanzen systematisch auf ihre Eignung

als Medikament gegen Parkinson. Dabei fanden sie mit Anle138b eine Substanz, die sich bei den Tests als vielversprechender Kandidat im Kampf gegen Parkinson erwiesen hat.

Das Besondere an Anle138b: Es verhindert, dass Proteine (Eiweissstoffe), die normalerweise als einzelne Moleküle vorliegen, zu Aggregaten verklumpen. Solche Aggregate, die aus einigen wenigen bis zu vielen Tausenden von Eiweissmolekülen bestehen können, jedoch sind es, die bei Parkinson und anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer oder Creutzfeldt-Jakob irreguläre Gebilde formen, die ganze Neuronen-Netzwerke befallen – mit der Folge, dass gewisse Funktionen des Gehirns ausfallen.

Bei Parkinson aggregiert das Protein alpha-Synuklein. Dabei kommt es zur Bildung der sogenannten Lewy-Körperchen, benannt nach dem Neurologen Friedrich Lewy (1885–1950). Die Bildung dieser Lewy-Körperchen geschieht schrittweise – was erklärt, weshalb Parkinson (wie viele andere neurodegenerative Erkrankungen auch) schleichend beginnt. In der frühen Phase lagern sich zunächst nur wenige alpha-Synuklein-Moleküle zu sogenannten Oligomeren zusammen. Diese verklumpen dann zu grösseren Aggregaten, welche sich mit der Zeit immer weiter im neuronalen Netzwerk ausbreiten. Da die Aggregate stark neurotoxisch wirken, sterben die befallenen Nervenzellen irgendwann ab. Werden die ersten Parkinsonsymptome



Zwei muntere Parkinsonmäuse: Im Tierversuch konnten deutsche Forscher mit dem neuartigen Wirkstoff «Anle138b» erstmals das Fortschreiten der Parkinsonerkrankung stoppen. Das nährt die Hoffnung auf neue Therapieoptionen.

sichtbar, ist meist schon mehr als die Hälfte der Dopamin produzierenden Nervenzellen in der Substantia nigra abgestorben. Wissenschaftler forschen daher an verbesserten Methoden zur Früherkennung der Krankheit. Denn je eher man erkennt, dass die Neuronen abzusterben beginnen, desto eher kann man eingreifen – sofern man einen Wirkstoff hat, der das Zellsterben bremsen oder sogar stoppen kann. Genau hier setzt die Arbeit der Forschungsteams um Armin Giese und Christian Griesinger an.

Substanz Anle138b hält Krankheit auf

Sie haben mit Anle138b einen Wirkstoff entwickelt, der in Tests an Mäusen das Wachsen der Proteinablagerungen und damit auch der Nervenzellschädigung in bisher nicht erreichtem Ausmass verzögert und die krankheitsfreie Phase verlängert. «Das Besondere an der neuen Substanz ist, dass sie direkt an den Oligomeren ansetzt und deren Bildung hemmt», erläutert Christian Griesinger. Der Schlüssel zum Erfolg war dabei, dass die Kompetenzen verschiedenster Fachrichtungen gebündelt wurden. So kooperierten Mediziner mit Biologen, Chemikern, Physikern und Tiermediziner.

Gemeinsam entwickelten und testeten sie mehr als 20 000 wirkstoffartige Substanzen darauf, ob diese die Bildung krankheitstypischer Proteinverklumpungen verhindern können. Dazu setzten sie eine äusserst empfindliche Laser-Methode ein, die Armin Giese vor Jahren bei Nobelpreisträger Man-

fred Eigen am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie entwickelt hat. Unter den getesteten Molekülen gab es diverse interessante Kandidaten, von denen sich eine Substanz nach weiteren systematischen Optimierungen als effektiv erwies.

Andrei Leonov, Chemiker im Team von Prof. Dr. Christian Griesinger, gelang es schliesslich, aus dieser Substanz einen Wirkstoff zu synthetisieren, der sich im Tierversuch an Mäusen als geradezu fantastisch entpuppte: Er ist in therapeutischen Dosen sehr gut verträglich, kann mit der Nahrung verabreicht werden und ist in der Lage, die Blut-Hirnschranke zu passieren und im Gehirn hohe Wirkspiegel zu erzielen. Inzwischen wurde der Wirkstoff getauft (Anle138b: nach den ersten beiden Buchstaben des Vor- und Nachnamens von Andrei Leonov) und zum Patent angemeldet.

Länger fit auf der Walze

Die Forscher hoffen nun, dass sich Anle138b auch beim Menschen als therapeutische Substanz eignet. Und ihre Hoffnungen scheinen, das zeigen die Versuchsreihen im Reagenzglas und am Tiermodell, nicht unberechtigt zu sein. Dabei kombinierten die Forscher biochemische und strukturelle Methoden im Labor mit verschiedenen Tiermodellen wie Parkinsonmäusen, die in München und in Labors im Exzellenzcluster «Mikroskopie im Nanometerbereich und Molekularphysiologie des Gehirns» (CNMPB) in Göttingen etabliert wurden. →



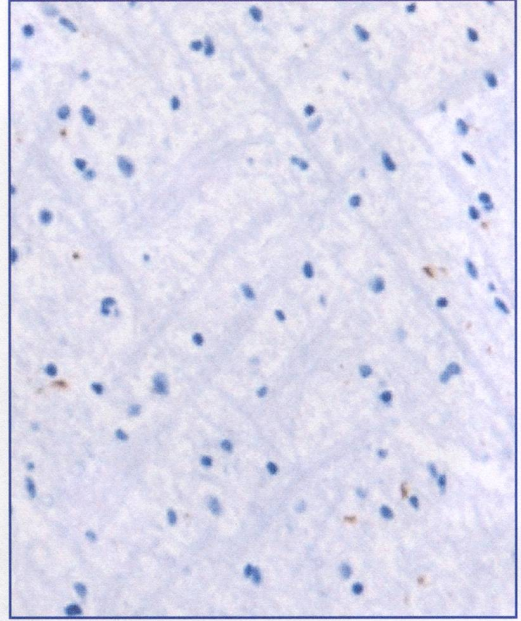
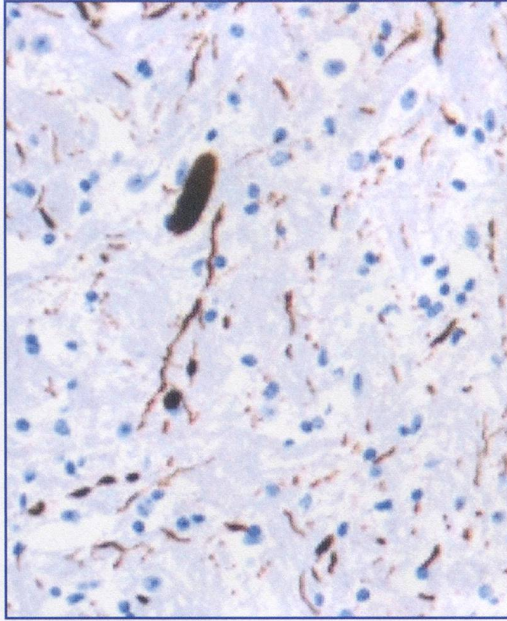
Prof. Dr. med. Armin Giese von der Ludwig-Maximilians-Universität in München.



Prof. Dr. Christian Griesinger vom Max-Planck-Institut in Göttingen.

Ein erster Erfolg bei der intensiven Suche nach Medikamenten, die Parkinson stoppen könnten:

In transgenen Parkinsonmäusen finden sich in den Nervenzellen deutlich sichtbare alpha-Synuklein-Ablagerungen (braun eingefärbte Flecken im Bild links). Werden die Mäuse aber mit dem Wirkstoff Anle138b behandelt, bilden sich deutlich weniger Proteinverklumpungen (Bild rechts).



Resultat der Versuche im Tiermodell: Erhielten transgene Parkinsonmäuse Anle138b, konnten sie ihre Bewegungen deutlich besser koordinieren als ihre unbehandelten kranken Artgenossen. «Wir können dies mit einer Art Fitnessstest direkt überprüfen», erklärt Prof. Dr. Armin Giese. «Wir setzen die Mäuse dazu auf eine kleine rotierende Walze und messen, wie lange sie darauf balancieren können. Je einfacher und länger ihnen dies gelingt, umso besser ist ihre motorische Fitness.»

Die Versuche zeigten, dass der Behandlungserfolg ganz generell umso grösser war und die Tiere umso länger lebten, je früher sie den Wirkstoff Anle138b über ihr Futter verabreicht bekamen.

Parallel zu Parkinsonmäusen wurde die Wirksamkeit von Anle138b auch in anderen Tiermodellen getestet. Mit Erfolg, wie Griesinger erklärt: «Bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit finden wir krankmachende Proteinverklumpungen, die bei dieser Krankheit durch das sogenannte Prion-Protein verursacht werden. Und auch im Tiermodell der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit verhindert Anle138b wirkungsvoll das Zusammenlagern der Proteine und die Mäuse überleben deutlich länger.»

Diese positiven Ergebnisse machen den Forschern berechtigte Hoffnung, dass Anle138b möglicherweise auch das fatale Verklumpen anderer Proteine wie beispielsweise des mit der Entstehung der Alzheimererkrankung assoziierten Tau-Proteins stoppen könnte. In den kommenden Monaten und Jahren wollen die Wissenschaftler diese Hypothese anhand weiterer Versuche an entsprechenden Tiermodellen überprüfen.

Auf einer Linie mit anderen Forschern

Die Befunde von Giese und Griesinger decken sich übrigens sehr gut mit denen anderer führender Forscher. So wies die Gruppe von Francisco Pan-Montjo von der Universitätsklinik Carl Gustav Carus

in Dresden nach, dass Mäuse Parkinson-ähnliche Symptome entwickeln, wenn man ihnen das Pestizid Rotenon in den Magen appliziert. Die so provozierte Vergiftung löst die Bildung von alpha-Synuklein-Aggregaten aus, die dann entlang den Nervenbahnen ins Gehirn wandern. Auch andere Parkinsonforscher wie Prof. Dr. Heiko Braak aus Ulm, Prof. Mathias Jucker aus Tübingen sowie die Proteinforscher Prof. Dr. Dr. hc. Michael Przybylski aus Konstanz und Prof. Dr. Markus Otto aus Ulm sind überzeugt, dass Parkinson durch Fehlfaltungen von Proteinen ausgelöst wird (siehe PARKINSON Nr. 109, März 2013). Auch sie glauben: Kann die Fehlfaltung und die Aggregatbildung von Proteinen oder Bruchstücken davon verhindert werden, wäre ein Weg gefunden, um Parkinson zu stoppen.

Der Wirkstoff Anle138b ist dabei für die medizinische Forschung ein wichtiges Werkzeug. Denn er erlaubt es den Wissenschaftlern, direkt im Reagenzglas zu untersuchen, wie der Wirkstoff die Oligomere verändert und wie deren Verklumpung gehemmt werden könnte. Diese Beobachtungen liefern wichtige Einblicke in die Mechanismen, welche neurodegenerative Krankheiten auslösen.

Noch ein weiter Weg bis zum Menschen

Alle derzeit verfügbaren Anti-Parkinson-Medikamente lindern einzig die Symptome der Krankheit. Anle138b indes könnte eine neue Klasse von Neuroprotektiva begründen, mit der Krankheiten wie Parkinson in ihrem Verlauf gebremst oder gar gestoppt werden könnten. Allerdings warnen die Forscher vor allzu grosser Euphorie. Denn die Ergebnisse an Nagern sind nicht unmittelbar auf den Menschen übertragbar. Zuerst muss Anle138b nun auf Toxizität an Nichtnagern getestet werden. Erst wenn diese Versuche positiv verlaufen, rücken klinische Studien am Menschen in greifbare Nähe. Ein Weg, auf dem noch so manche Hürde lauert. ■

Quellenangabe:

Dieser Artikel basiert auf einer Mitteilung des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie in Göttingen sowie auf der Originalpublikation: Jens Wagner, Sergey Ryzanov, Andrei Leonov, Johannes Levin, Song Shi et al.: Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, DOI: 10.1007/s00401-013-1114-9 (2013).