

Mittwoch, 19. Mai 2010

Prionen und die von ihnen ausgelösten Krankheiten

Prof. Dr. Dr. Christian Betzel, Institut für Biochemie, Laboratorium für Strukturbioogie von Infektion und Entzündung, Universität Hamburg
Web: www.chemie.uni-hamburg.de/bc/betzel/index.html
E-mail: betzel@uni-hamburg.de



Prionen gelten zurzeit als die einzig bekannten infektiösen Proteine und werden als Auslöser von schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems angesehen. Hierzu zählen z.B. die Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJK) beim Menschen sowie der Rinderwahn (BSE) oder die Traberkrankheit (Scrapie) bei Rindern bzw. Schafen. Hauptmerkmal ist der fortschreitende Verlust von Nervenzellen, der zunächst zu Symptomen wie Demenz und Bewegungsstörungen, letztendlich jedoch zum Tod des Individuums führt. Mitte der neunziger Jahre trat eine neue, aggressive Variante von CJK insbesondere bei jungen Menschen in Großbritannien auf, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in direktem Zusammenhang mit der Aufnahme des BSE-Erregers über die Nahrung steht. Somit rückten Prionen-Krankheiten schlagartig ins öffentliche und vor allem wissenschaftliche Interesse.

Allerdings ist bis heute die Grundlage des infektiösen Charakters von Prionen nicht aufgeklärt. Nach der derzeit anerkannten Prion-Hypothese bestehen die Erreger (bezeichnet als „Prionen“) ausschließlich aus einer fehlgefalteten Form des körpereigenen Prion-Proteins (PrP).

Nukleinsäuren, wie bei viralen Partikeln üblich, konnten nicht nachgewiesen werden. Gerät das körpereigene PrP in Kontakt mit Prionen, ändert es seine Konformation in die des Erregers, so dass eine Kettenreaktion ausgelöst wird. Die einzelnen fehlgefalteten Prionen lagern sich zu hochmolekularen Aggregaten zusammen, die eine faserartige, amyloide Struktur annehmen. Auf dem Reaktionsweg werden lösliche, oligomere Strukturen beobachtet, denen zurzeit das größte infektiöse und neurotoxische Potential zugeschrieben wird. Neben der Aufnahme von infektiösem Material wird auch ein spontaner Ausbruch der Krankheit sowie eine mögliche genetische Vorschädigung als Auslöser diskutiert, die durch zelluläre Ereignisse wie z.B. eine Protein-Schädigung durch oxidativen Stress begünstigt werden. Aus symptomatischer und mechanistischer Sicht sind Prion-Krankheiten sehr eng verwand mit der Alzheimer- und der Parkinson-Krankheit, die zwar keinen infektiösen Charakter haben, jedoch dramatisch höhere Fallzahlen aufweisen. Folglich erhöht ein detailliertes Verständnis von Prion-Krankheiten die Möglichkeit, effektive Wirkstoffe gegen eine Vielzahl von neurodegenerativen Erkrankungen zu entwickeln.

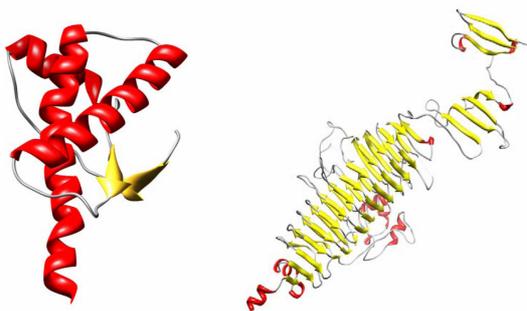


Abb. 3: Links, dreidimensionale Struktur des normal gefalteten Proteins in der sogenannten Cartoondarstellung; Rechts, Modell der aggregierten fehlgefalteten infektiösen und pathogenen Variante.