

PLASMINOGEN BINDET SELEKTIV KRANKMACHENDE PRIONEN

Mitten in den jüngsten Aufregungen um BSE und die sogenannte neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) beim Menschen hat die Forschergruppe von Prof. Adriano Aguzzi an der Universität Zürich dem Puzzle um die Prionerkrankungen ein weiteres Teilchen hinzugefügt. Aguzzis Team identifizierte mit Plasminogen erstmals ein körpereigenes Protein, welches in der Lage ist, das krankmachende Prionprotein von der gesunden Form zu unterscheiden. Dieses Erkenntnis könnte beispielsweise als Basis für einen neuen diagnostischen Test von BSE und vCJK dienen.

Ein Hauptmerkmal aller Prionerkrankungen ist die Anreicherung von PrP^{Sc} (PrP für Prion-Protein; Sc für Scrapie) im kranken Gehirn. PrP^{Sc} ist eine modifizierte Form des normalen Prionproteins PrP^C (C für cellular), das bei Mensch und Tier in den meisten Geweben, hauptsächlich aber im Zentralnervensystem an der Oberfläche von Neuronen vorkommt. Die «Protein-only»-Hypothese von Stanley Prusiner besagt, dass PrP^{Sc} das krankmachende Agens ist und die Verdrehung von körpereigenen PrP^C-Molekülen auslöst. Das normale und das krankmachende Prionprotein haben die gleiche chemische Zusammensetzung und unterscheiden sich lediglich in ihrer räumlichen Struktur.

Eine Forschergruppe um Adriano Aguzzi, Professor und Direktor des Instituts für Neuropathologie am Zürcher Universitätsspital, hat nun erstmals zeigen können, dass ein körpereigenes Protein – das sogenannte Plasminogen, welches eine wichtige Rolle in der Kontrolle der Blutgerinnung spielt – eine starke Affinität zu PrP^{Sc}, nicht jedoch zu PrP^C hat (FISCHER et al., 2000). Bei diesen Experimenten wurden winzige magnetische Kügelchen mit Plasminogen überzogen und beispielsweise mit Hirnmaterial von Prion-infizierten Mäusen gemischt. Während PrP^{Sc} an den Plasminogen-Kügelchen haftete, blieb kein PrP^C an den Kügelchen kleben. Unbeschichtete Kügelchen oder solche, die mit Albumin überzogen waren, konnten PrP^{Sc} nicht aus dem Gewebefrei fischen. Plasminogen ist somit in der Lage, selektiv krankmachende Prionproteine zu binden.

Adriano Aguzzi und sein Team hoffen nun, dass diese selektive Bindungsfähigkeit als Basis für einen verfeinerten Test für BSE und vCJK dienen könnte, oder ausgenützt werden könnte, um PrP^{Sc} aus Blutprodukten zu entfernen. Doch bevor die neue Erkenntnis diagnostisch umgesetzt werden kann, muss die Art der Bindung besser charakterisiert werden. Bei den bis anhin entwickelten Nachweismethoden

braucht es eine grosse Menge an verdrehten Prionen, damit das Resultat positiv ausfällt. Zudem muss das zu testende Gewebe erst so behandelt werden, dass das empfindliche nicht infektiöse PrP^C abgebaut wird und nur noch die robustere infektiöse Form übrigbleibt. PrP^{Sc} wird anschliessend mittels Antikörpern, welche beide Formen des Prionproteins erkennen, nachgewiesen.

Neben der direkten Anwendung als Nachweismethode ist die Bindung zwischen Plasminogen und PrP^{Sc} möglicherweise auch wichtig für das Verständnis der Prionerkrankungen. Nach wie vor ist noch recht unklar, wie die krankmachenden Prionproteine vom Verdauungstrakt ins Gehirn gelangen. Aguzzis Arbeitsgruppe hat sich deshalb zum Ziel gesetzt, die einzelnen Stationen des Prion-Transportes im infizierten Individuum zu untersuchen (vgl. AGUZZI, 2000). In den meisten Fällen führt die Prion-Infektion zu einer anfänglichen Vermehrung des Erregers in den lymphatischen Organen (z. B. Milz, Lymphknoten und Mandeln). Dies zeigt keinerlei Auswirkungen auf den Wirt. In einer zweiten Phase folgt dann die Prionen-Einwanderung ins Zentralnervensystem. Wenn dann die ersten Krankheitssymptome auftreten, ist das Gehirn schon total zerstört. Doch welche Moleküle sind an der Ausbreitung der verdrehten Prionen im Körper beteiligt? Und welche Rolle spielt Plasminogen? Noch ist offen, ob die Bindung, welche die Zürcher Forscher im Reagenzglas beobachtet haben, auch im lebenden Organismus stattfindet. Kann eine derartige Interaktion im infizierten Tier oder Mensch gezeigt werden, stellt sich die Frage, ob die Bindung an Plasminogen die krankmachende Wirkung des Prionproteins mildert oder verstärkt. Es ist auch denkbar, dass Plasminogen durch den Kontakt mit PrP^{Sc} so verändert wird, dass es seine natürliche Aufgabe nicht mehr erfüllen kann.

Literatur

FISCHER, M.B., ROECKL, C., PARIZEK, P., SCHWARZ, H.P. & AGUZZI, A. 2000. Binding of disease-associated prion protein to plasminogen. – *Nature*, 408, 479–483.

AGUZZI, A. 2000. Auf dem Weg zur Therapie von Prionen-Krankheiten. – *unimagazin* Nr. 3/00, 32–36.

SUSANNE HALLER-BREM