



## Protein Misfolding Diseases

Heutzutage sind mehr als 25 zell- und neurodegenerative Erkrankungen bekannt, die durch Proteinmissfaltung und Gewebeablagerung von unlöslichen Proteinaggregaten charakterisiert sind. Eine Hauptklasse dieser meistens unheilbaren Krankheiten, die oft auch Proteinaggregationskrankheiten genannt werden, sind die Amyloidkrankheiten. Zu ihnen zählen z. B. die Alzheimer-Krankheit (AD), der Typ-2-Diabetes (T2D) und die übertragbaren Spongiformen Enzephalopathien (TSEs). Jede dieser Krankheiten zeichnet sich durch unterschiedliche ätiologische und pathologische Merkmale aus, und es lagert sich jeweils ein komplett unterschiedliches Protein im Gewebe ab. Dennoch weist eine Reihe an Evidenzen auf die Existenz gemeinsamer grundlegender Mechanismen hin. Intensive Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet über die letzten 20 Jahre haben zu wichtigen und zum Teil kontrovers diskutierten neuen Erkenntnissen geführt. Eine große Zahl an Fragen ist auch heute noch offen. Das Aufdecken der Prinzipien, die der Proteinmissfaltung und -aggregation und der damit assoziierten Zelldegeneration auf Molekül- und Zellebene zugrundeliegen, ist daher eine große Herausforderung für die (bio)chemische und biomedizinische Forschung, da dies zum einen zur Aufklärung der molekularen Basis der Krankheitspathogenese und zum anderen zur Entwicklung von neuen therapeutischen und diagnostischen Strategien beitragen würde.

Das beeindruckende Buch *Protein Misfolding Diseases: Current and Emerging Principles and Therapies* wurde von Marina Ramirez-Alvarado, Jeffery W. Kelly und Christopher M. Dobson, drei der führenden Wissenschaftler auf diesem Gebiet, gemeinsam herausgegeben. Die im Buch zusammengetragenen Artikel wurden von Experten, darunter Grundlagenforscher und Kliniker, verfasst und bieten eine breite Übersicht zum aktuellen Wissensstand auf dem Gebiet der molekularen und zellulären Mechanismen der Proteinmissfaltung und der assoziierten Zelldegeneration und Krankheitspathogenese. Darüber hinaus wird auch eine große Zahl an medizinischen Aspekten mit Fokus auf heutige und zukünftige diagnostische und therapeutische Strategien behandelt.

Das Buch ist bestens organisiert und klar geschrieben und enthält eine große Zahl an ansprechenden und teilweise farbigen Abbildungen, die sowohl zur Vereinfachung komplexer thematischer Zusammenhänge als auch zur Erhöhung der Attraktivität beitragen. Die Beiträge bieten ausreichende Hintergrundinformationen, sind prägnant geschrieben und enthalten viele Literaturstellen,

die die Beiträge selbst zu wertvollen bibliographischen Quellen machen.

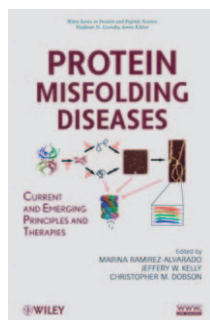
Das Buch ist in fünf Hauptkapitel unterteilt. Das erste Kapitel bietet eine ausführliche Übersicht der grundlegenden molekularen und zellulären Mechanismen der Proteinmissfaltung, -aggregation, -toxizität und der Qualitätskontrollmechanismen. Diese Erkenntnisse entstanden durch Untersuchungen, die unter Verwendung von sowohl In-vitro-Testsystemen als auch In-vivo-Krankheitsmodellen, unter anderem Würmer-, Fliegen- und Mausmodelle, durchgeführt wurden.

Das zweite Kapitel bietet einen tiefen Einblick in die molekularen Mechanismen einiger der am umfangreichsten untersuchten Erkrankungen, darunter solche, die das Zentralnervensystem beeinträchtigen, z. B. die AD, die Huntington-Krankheit (HD), die TSEs und die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), sowie auch andere Proteinmissfaltungskrankheiten, z. B. die systemische oder die dialyseassoziierte Amyloidose, T2D, zystische Fibrose und die Gaucher-Krankheit. Über den ausführlichen mechanistischen Einblick hinaus diskutiert dieses Kapitel auch die entsprechenden therapeutischen Konzepte.

Das dritte Kapitel fokussiert auf die Rolle von Zusatzmolekülen, wie Metalle, bestimmte extrazelluläre Matrixkomponenten und das Plasmaglykoprotein Serumamyloid-P-Komponente (SAP), das in allen Amyloidablagerungen präsent zu sein scheint. Darüber hinaus werden auch therapeutische Ansätze diskutiert, die mit den Zusatzmolekülen und Mechanismen zusammenhängen. Ein zweiter Fokus dieses Kapitels wurde auf die Rolle gewisser inhärent unvermeidbarer biochemischer Prozesse (z. B. oxidativer Stress und Altern) bei Proteinmissfaltung und Krankheitspathogenese gelegt. Der oxidative Stress manifestiert sich unter anderem durch eine Peroxidation von Lipiden und die damit assoziierten oxidativen Veränderungen der Proteinmoleküle, wobei das Altern – und wahrscheinlich das damit verbundene Nachlassen der zellulären Schutzmechanismen – das Auftreten zahlreicher neurodegenerativer Krankheiten, wie AD, Parkinson-Krankheit (PD) oder HD, begünstigt.

Das vierte Kapitel ist ein ausführlicher Überblick zum aktuellen Entwicklungsstand bei diagnostischen Methoden wie etwa der Amyloidbildung und der Biomarkeridentifizierung und der klinischen Evaluierung einerseits, andererseits aber auch der gegenwärtigen therapeutischen Strategien bei verschiedenen Proteinmissfaltungskrankheiten, wie AD, HD und viele andere Amyloidosen.

Das letzte Kapitel bietet eine exzellente Übersicht der neu aufkommenden Ansätze für die Entwicklung von therapeutischen und prophylaktischen Behandlungsstrategien auf dem Gebiet der Proteinmissfaltungskrankheiten. Diese Ansätze



**Protein Misfolding Diseases**  
Current and Emerging Principles and Therapies. Wiley Series in Protein and Peptide Science. Herausgegeben von Marina Ramirez-Alvarado, Jeffery W. Kelly und Christopher M. Dobson. John Wiley & Sons, Hoboken 2010. 1046 S., geb. 169,00 €.— ISBN 978-0471799283

beinhalten z.B. Strategien über Antikörper, Impfstoffe, niedermolekulare organische Substanzen oder modifizierte Peptide, niedermolekulare Verbindungen als „kinetische Stabilisatoren“ sowie Strategien, um die Genexpression von Chaperonen oder Amyloidproteinen zu kontrollieren.

Zusammenfassend gelingt es den Herausgebern und Autoren, mechanistisches Detailwissen, Top-Forschungsergebnisse und die thematische Breite und Aktualität des Gebiets der Proteinmissfaltungskrankheiten perfekt miteinander zu kombinieren. So ist dieses Buch ein sehr attraktives Werk nicht nur für die Spezialisten, sondern auch für eine breitere Leserschaft. Es ist ein faszinierendes und

lesenswertes Buch, dessen Lektüre einem breiten Spektrum von Wissenschaftlern aus den Gebieten der (Bio)Chemie, Biologie, Biophysik und Medizin Freude bereiten wird, da es interdisziplinär entstandenes Wissen aus der Grundlagen- und angewandten Forschung auf dem hochaktuellen Gebiet der Proteinaggregationskrankheiten anbietet.

*Aphrodite Kapurniotu*  
Fachgebiet Peptidbiochemie  
Technische Universität München  
Freising-Weihenstephan

DOI: 10.1002/ange.201007008

**ChemistryViews**

Spot your favorite content  
**www.ChemistryViews.org**

Education & entertainment

Exciting news

Unique articles

Multi-media

Free & easy access to new magazine

New online service brought to you by

ChemPubSoc Europe

WILEY-VCH

603701008