



Pressemeldung | 20.10.2016

Dr. Caghan Kizil und sein Forscherteam erreichen Fortschritte in der Alzheimer-Forschung

Das Forscherteam um Dr. Caghan Kizil am DFG-Forschungszentrum für Regenerative Therapien (CRTD) – Exzellenzcluster an der TU Dresden, hat einen entscheidenden Fortschritt in der Alzheimerforschung erzielt. Die Gruppe konnte zeigen, wie ein erkranktes Wirbeltiergehirn auf natürliche Weise auf Alzheimer-Symptomaten reagiert, indem es mehr Neuronen bildet. Zwei Proteine (Interleukin-4 und STAT6) konnten als relevant für diesen Prozess identifiziert werden. Dies ist ein großer Schritt in Richtung eines vollständigen Verständnisses, der Prävention oder sogar Heilung der Alzheimer Krankheit. Jedes Jahr sind circa 170.000 Neuerkrankungen in Deutschland zu verzeichnen. Die Ergebnisse dieser Studie sind jetzt in der Fachzeitschrift Cell Reports veröffentlicht worden.

Dresden. Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Form der Demenz. Betroffene leiden an Gedächtnisverlust, Desorientierung und Verhaltensänderungen. Patienten sind dabei stark in ihrem Alltag eingeschränkt und auf die Hilfe Anderer angewiesen. Alzheimer ist für etwa 60 bis 80 Prozent der weltweiten Demenzerkrankungen verantwortlich. Die Krankheit tritt vor allem bei Personen auf, die über 65 Jahre alt sind. Für Alzheimer gibt es derzeit keine Heilung, was zusammen mit der jährlich hohen Zahl an Neuerkrankungen die Relevanz der Forschung in diesem Gebiet verdeutlicht.

Die Studie von Dr. Caghan Kizil nutzt den Zebrafisch als Modell, weil dieser sein Gehirn regenerieren kann. Der Zebrafisch hat die weitreichende Fähigkeit, die durch verschiedene Schadensarten verlorengegangenen Neuronen wieder ‚aufzufüllen‘. Das Team von Dr. Kizil konnte zeigen, dass der Zebrafisch nach einer Alzheimer-artigen Degeneration genau dies tut. Das ist eine Eigenschaft, die Menschen nicht haben. Evolutionär gesehen, sind sich Mensch und Zebrafisch ziemlich ähnlich: die Zelltypen im Zebrafischgehirn, sowie deren physiologische Aufgaben, sind denen im Menschen sehr ähnlich. Außerdem sind mehr als 80 Prozent der menschlichen Gene auch im Zebrafisch vorhanden. Aufgrund dieser Aspekte ist der Zebrafisch ein idealer Modellorganismus, um komplexe Krankheiten des Menschen auf eine vereinfachte Art und Weise zu studieren. „Wir glauben, dass das Verstehen dieser Neurodegenerations-Prozesse im Zebrafisch-Modell uns helfen kann, klinische

Therapiemöglichkeiten (für z.B. Alzheimer) für den Menschen zu entwickeln. Im Rahmen dieser Studie konnten wir Alzheimer-artige Zustände im Zebrafischgehirn beobachten. Wir konnten zeigen, dass der Zebrafisch sowohl die neuronale Stammzellproliferation, als auch die Bildung neuer Neuronen im Falle eines Alzheimer-artigen Krankheitszustandes steigern kann. Das ist großartig, denn zur Behandlung von Alzheimer müssen wir mehr Neuronen produzieren. Und dieser Prozess beginnt mit der neuronalen Stammzellproliferation, die im menschlichen erkrankten Gehirn versagt“, erklärt Caghan Kizil.

Die hier vorgestellte Studie konnte zeigen, dass Alzheimer-artige Krankheitssymptome im Zebrafischgehirn „wachgerufen“ werden können, indem man einen kurzen Abschnitt des menschlichen APP Proteins nutzt, welches ein Kennzeichen der Alzheimer-Krankheit ist (Amyloid- β 42). Dieser Proteinteil führt zum Absterben von Neuronen, zu Entzündungen, zum Verlust neuronaler Verbindungen sowie zu Defiziten in der Gedächtnisbildung beim Zebrafisch. Caghan Kizil's Forschungsgruppe inklusive des Hauptautoren Prabesh Bhattarai fanden heraus, dass das mit dem Immunsystem zusammenhängende Molekül Interleukin-4 (welches auch im menschlichen Gehirn vorhanden ist) von den Immunzellen und absterbenden Neuronen im Zebrafischgehirn produziert wird. Dieses Molekül ‚warnt‘ die neuronalen Stammzellen, dass eine Gefahr vorliegt. Die Stammzellen beginnen dann mit der Proliferation. Dies geschieht durch einen zell-intrinsischen Mechanismus, der ein weiteres Protein mit zentraler Funktion (STAT6) involviert. Die Relevanz dieser Studie liegt in der Vorstellung, dass das geschädigte Gehirn und das sich dort befindliche entzündliche Milieu so verändert werden kann, dass es die Stammzellproliferation ankurbeln kann. Das ist genau das, was sich erfolgreich regenerierende Wirbeltiere tun.

Die nächsten Schritte zur Entschlüsselung der Alzheimer-Krankheit sind klar definiert: „Wir werden weitere Faktoren, die für eine erfolgreiche 'Regenerations-Antwort' im Zebrafischgehirn nach einer Alzheimer-Situation notwendig sind, identifizieren. Dadurch können wir ein immer vollständigeres Bild der molekularen Programme zur Bewältigung dieser Krankheit erhalten. Der Zebrafisch wird uns die Gen-Kandidaten verraten, auf die wir uns in unseren Gehirnen fokussieren sollten, um mögliche regenerative Therapien ableiten zu können. Ich denke, dass wir bedeutungsvolle Therapien nur durch die Kombination der Proliferationszunahme von Stammzellen mit den vorhandenen Präventionsmethoden (Medikamente, Rehabilitationsansätze, vorbeugende Maßnahmen, etc.) erreichen können“, sagt Caghan Kizil.

Caghan Kizil arbeitet seit 2014 als Forschungsgruppenleiter am CRTD, wo er von 2009-2014 auch eine Postdoc Position inne hatte. Bevor er seine Promotion am [Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie](http://www.mpg.de/1111111/Max-Planck-Institut-für-Entwicklungsbiologie) (Tübingen) abschloss, absolvierte Caghan Kizil ein Masterstudium am [Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie](http://www.mpg.de/1111111/Max-Planck-Institut-für-biophysikalische-Chemie) (Göttingen) und ein Bachelorstudium an der [Middle East Technical University](http://www.mpe.edu.tr/) (Ankara, Türkei). Caghan Kizil ist außerdem ein Helmholtz Young Investigator Gruppenleiter am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE).

Publikation

“IL4/STAT6 signaling activates neural stem cell proliferation and neurogenesis upon Amyloid- β 42 in adult zebrafish brain”

DOI: 10.1016/j.celrep.2016.09.075

Weitere Publikationen

ORCID:

<http://orcid.org/0000-0002-8164-9762>

RESEARCHERID:

<http://www.researcherid.com/ProfileView.action?SID=T2oXOV4KDMymd3MNR19&ret urnCode=ROUTER.Success&queryString=KG0UuZjN5Wn%252ByHPkR7Nn4hy2TsXgtXRw5xmfiDHIq1w%253D&SrcApp=CR&Init=Yes>

Facebook Seite des Kizil Labors

<https://www.facebook.com/KizilLab/>

Pressekontakt

Franziska Clauß, M.A.

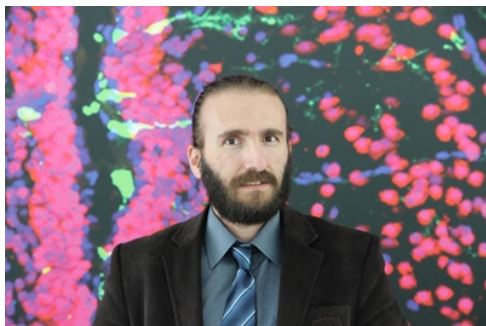
Pressesprecherin

Tel.: +49 351 458 82065

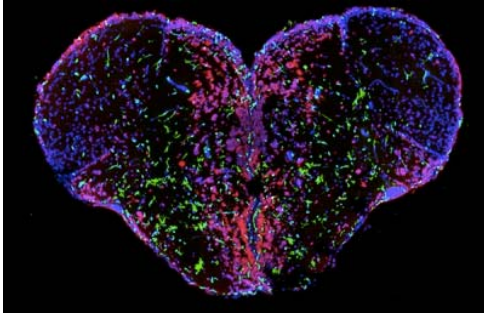
E-Mail: franziska.clauss@crt-dresden.de

Das 2006 gegründete Zentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD) der Technischen Universität konnte sich in der zweiten Runde der Exzellenzinitiative erneut als Exzellenzcluster und DFG-Forschungszentrum durchsetzen. Ziel des CRTD ist es, das Selbstheilungspotential des Körpers zu erforschen und völlig neuartige, regenerative Therapien für bisher unheilbare Krankheiten zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte des Zentrums konzentrieren sich auf Hämatologie und Immunologie, Diabetes, neurodegenerative Erkrankungen sowie Knochenregeneration. Zurzeit arbeiten acht Professoren und zehn Forschungsgruppenleiter am CRTD, die in einem interdisziplinären Netzwerk von über 90 Mitgliedern sieben verschiedener Institutionen Dresdens eingebunden sind. Zusätzlich unterstützen 21 Partner aus der Wirtschaft das Netzwerk. Synergien im Netzwerk erlauben eine schnelle Übertragung von Ergebnissen aus der Grundlagenforschung in klinische Anwendungen.

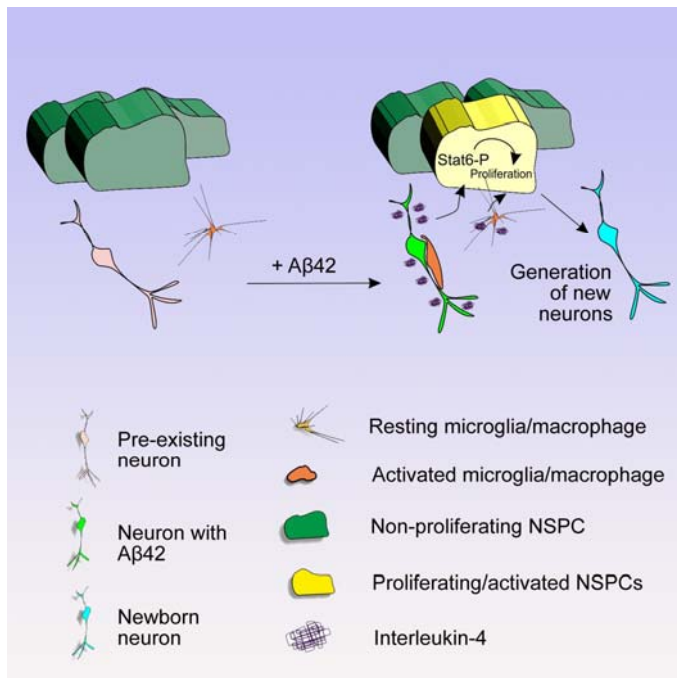
www.crt-dresden.de



Caghan Kizil, PhD © CRTD



Das Zebrafischgehirn besitzt die ausgezeichnete Fähigkeit zur Regeneration, was auch nach neurodegenerativen Krankheitszuständen sichtbar wird. Dr. Caghan Kizil und seine Kollegen haben ein Modell für die Alzheimerkrankheit im Zebrafischgehirn entwickelt und konnten zeigen, dass diese bemerkenswerte Fähigkeit durch ein spezifisches neuro-immunes Übersprechen ermöglicht wird. Dieses dynamische Zusammenspiel aktiviert die Proliferation (Verbreitung) neuronaler Stammzellen und löst später die Bildung neuer Neuronen aus. Das Bild zeigt die räumliche Organisation von Immunzellen (grün) und Neuronen (rot) in einem Querschnitt eines erwachsenen Zebrafisch-Vorderhirns (Zellkern: blau). Das Bild wurde im Kizil Labor (CRTD/DZNE, Helmholtz-Gemeinschaft) erstellt. © Kizil Labor



Bhattacharai et al. zeigen, dass das erwachsene Zebrafischgehirn Alzheimer-artige Erscheinungsformen nach der Amyloidb42 (Ab42) Aggregation anzeigt. Ab42 kann außerdem die neuronale Stammzellproliferation und Neurogenese aktivieren. Interleukin-4, welches die STAT6 Phosphorylation anregt, ist ein entscheidender Faktor für die Vermittlung des neuro-immunen Übersprechens zwischen erkrankten Neuronen, Immunzellen und Stammzellen. © Kizil Labor