

Wie Gehirnzellen des Fisches auf Alzheimer reagieren

Dresden, 23. April 2019 - **Im Gegensatz zum Menschen haben Zebrafische hervorragende regenerative Fähigkeiten: Wenn deren Gehirnzellen durch Krankheit oder Verletzung verloren gehen, können sie aus sogenannten Vorläuferzellen leicht nachwachsen. Mit innovativen Methoden haben Forscher am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und der Technischen Universität Dresden diese Vorläuferzellen nun genauer untersucht und festgestellt, dass sie aus acht verschiedenen Subpopulationen bestehen. In einem Fischmodell, mit dem sich die Anhäufung sogenannter Amyloid-Proteine (ein Merkmal der Alzheimer-Erkrankung) nachbilden lässt, reagierten nur einige dieser Populationen mit einer erhöhten Teilungsrate, um verlorene Zellen zu ersetzen. Durch eine genaue Charakterisierung der molekularen Grundlagen, die sich hinter der Teilungsfähigkeit dieser Vorläuferzellen verbirgt, möchten die Wissenschaftler neue Zielmoleküle für die Behandlung der Alzheimer-Erkrankung beim Menschen identifizieren. Die Studie ist in der Zeitschrift *Cell Reports* veröffentlicht.**

Bei der Alzheimer-Erkrankung bilden sich toxische Eiweißablagerungen im Gehirn, sogenannte Amyloid- β -Aggregate, die den Zelltod von Nervenzellen verursachen. „Ein Großteil der Alzheimer-Forschung konzentriert sich darauf, das Sterben von Neuronen zu verhindern“, sagt Caghan Kizil, Leiter der Helmholtz-Young-Investigator-Gruppe am DZNE in Dresden, Forscher am **Zentrum für Regenerative Therapien an der TU Dresden (CRTD)** und der Hauptautor der Studie. „Wir verfolgen einen alternativen Ansatz, indem wir anstreben, die Regeneration verlorener Zellen anzuregen.“

Dies ist eine große Herausforderung, denn die regenerativen Fähigkeiten des menschlichen Gehirns sind recht bescheiden. Im erwachsenen Gehirn gibt es zwar einige Stammzellen, die neue Nervenzellen hervorbringen, aber sie befinden sich in nur zwei begrenzten Hirnregionen und erzeugen nur wenige verschiedene Zelltypen. Im Gegensatz dazu kann verlorenes Hirngewebe in Zebrafischen problemlos nachwachsen.

„Zebrafische und Säugetiere sind evolutiv verwandt. Wir glauben daher, dass die Regenerationsfähigkeit auch bei Säugetieren unterschwellig vorhanden ist und dass man sie wachrufen kann“, sagt Kizil. „Wir können aus unseren Analysen der molekularen Signalwege und zellulären Wechselwirkungen in Zebrafischen lernen und dieses Wissen nutzen, um besser zu verstehen, wie wir die Regeneration auch bei Mäusen und letztendlich beim Menschen anregen können.“

In der aktuellen Studie haben die Wissenschaftler Zellen im Zebrafisch-Gehirn mit bisher unerreichter Genauigkeit charakterisiert. Mithilfe der Einzelzellsequenzierung, einer hochentwickelten Methode zur Bestandsaufnahme aller aktiven Gene in einzelnen Zellen, identifizierten Kizil und seine Kollegen acht verschiedene bisher unbekannte Vorläuferpopulationen. Als sie das Gehirn mit Alzheimer-typischen toxischen Amyloid- β -Aggregaten reizten, erhöhten einige dieser Populationen, aber nicht alle, die Teilungsrate und produzierten neue Zellen

Darüber hinaus deckten die Forscher auf, wie sich die molekularen Programme einzelner Zellpopulationen in Reaktion auf Amyloid- β verändern. Diese Daten können nun genutzt werden, um Gene zu identifizieren, die der Regeneration im Fischmodell zugrunde liegen. Beispielsweise zeigten

die Wissenschaftler, dass ein Signalmolekül namens Fibroblasten-Wachstumsfaktor 8 (*fibroblast growth factor 8*) die Teilungsfähigkeit jener Vorläufer- und Stammzellpopulationen induziert, die auch auf Amyloid- β ansprechen.

Nachdem die Wissenschaftler nun Zellpopulationen und Signalwege identifiziert haben, die der Regeneration in Antwort auf Amyloid- β zugrunde liegen, können sie diese Daten nun auf Mäuse und Menschen übertragen. Welche Zellen im Säugerhirn entsprechen den neu identifizierten Zebrafisch-Vorläuferpopulationen? Können sie zur Teilung angeregt werden, wenn man die richtigen Fäden zieht? „Wir werden diese Fragen zuerst bei der Maus als Modellsystem angehen“, sagt Kizil. „Wir hoffen jedoch, dass unsere Forschung Strategien aufzeigen wird, wie man die Regeneration auch beim Menschen fördern und wie man dies als neuen Ansatz zur Alzheimertherapie nutzen kann.“

Originalveröffentlichung

Mehmet Ilyas Cosacak, Prabesh Bhattarai, Susanne Reinhardt, Andreas Petzold, Andreas Dahl, Yixin Zhang, Caghan Kizil: “Single cell transcriptomics analyses of neural stem cell heterogeneity and contextual plasticity in a zebrafish brain model of amyloid toxicity”, *Cell Reports* (2019)
DOI: 10.1016/j.celrep.2019.03.090

Das DZNE erforscht an bundesweit zehn Standorten neurodegenerative Erkrankungen mit dem Ziel, neue Strategien der Prävention, Therapie und Patientenversorgung zu entwickeln. Das DZNE kooperiert eng mit Universitäten, deren Kliniken und weiteren Partnern. Es ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft: www.dzne.de