

PAPER OF THE MONTH 08/2023

Centrum für Schlaganfallforschung Berlin
und Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie der Charité

Zfp580 inactivation as a new therapeutic target to enhance recovery after stroke in mice.

Hoffmann CJ, Kuffner MT, Koschützke L, Lorenz S, Lips J, Boehm-Sturm P, Mueller S, Koch SP, An J, Fekonja LS, Bugaeva P, Rex A, Tünnemann GL, Endres M, Harms C.
J Cereb Blood Flow Metab. 2023 Aug;43(8):1400-1418. doi: 10.1177/0271678X231168499. Epub 2023 Apr 6.
PMID: 37021637

Parakrine Effekte von Interleukin 6 (Il6) sind im Gehirn für Reparatur- und Kompensationsvorgänge nach einem Schlaganfall von hoher Relevanz, jedoch kann eine systemische Il6-Erhöhung fatale Folgen haben. Daher ist eine Modulation der parakrinen Il6-Reaktion innerhalb der neurovaskulären Einheit ein attraktiver therapeutischer Ansatz. Lithium moduliert die Il6-Reaktion und verbessert das Outcome nach einem Schlaganfall. Lithium kann jedoch schwerwiegende unerwünschte Wirkungen hervorrufen.

In dieser Studie zeigen wir, dass das Zinkfingerprotein 580 (Zfp580) den Effekt von Lithium auf die Il6-Signalübertragung vermittelt. Im Gegensatz zu Lithium hatte die Inaktivierung von Zfp580 keine neurotoxischen Auswirkungen und Zfp580 knock out Mäuse zeigten keine phänotypischen Veränderungen in kognitiven und motorischen Verhaltenstests. Wir konnten zeigen, dass der Effekt von Lithium und Hypoxie auf Il6 über eine posttranslationale Modifikation von Zfp580 durch „small ubiquitin-like modifier“ (SUMO) und Hemmung von Zfp580 vermittelt wird. Nach einem transienten Verschluss der A. cerebri media führte ein knock out von Zfp580 zu einer Verringerung des parakrinen Il6 signaling und zu einer Erhöhung des Il6 trans-signaling. Neben der Modulation der Il6-Signalübertragung verbesserte der knock out von Zfp580 die endotheliale Widerstandsfähigkeit gegenüber der Ischämie, war hochgradig neuroprotektiv, führte im Endeffekt zu kleineren Infarkten und einer verbesserten Neuroplastizität, was insgesamt zu einem verbesserten langfristigen funktionellen Ergebnis führte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Inaktivierung von Zfp580 positive Auswirkungen auf mehrere Schlüsselmechanismen für das langfristige Schlaganfall outcome hat, ohne relevante unerwünschte Nebenwirkungen hervorzurufen, so dass es möglicherweise ein spezifischeres und wirksames Behandlungsziel zur regenerativen Schlaganfall-Therapie ist

als Lithium. Um sein Potenzial voll auszuschöpfen, müssen Zfp580-Inhibitoren entwickelt werden.



Dr. med. Christian Johannes

Hoffmann ist Facharzt für Neurologie und Postdoc in der Forschungsgruppe „Molekulare Schlaganfallforschung“ (Prof. Dr. Christoph Harms). Er ist Alumnus des Clinician Scientist Programms des Berlin Institute of Health.



Prof. Dr. med. Christoph Harms leitet die AG „Molekulare Schlaganfallforschung“ der Abteilung für Experimentelle Neurologie der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Charité und des Centriums für Schlaganfallforschung Berlin.