

*Zusammenfassung der eingereichten Arbeiten*

**Fehlverteilung des Tau-Proteins als Schlüsselereignis der Alzheimer-Pathologie:  
Aussicht auf neue Therapieansätze**

Das Gehirn von Alzheimer Patienten ist von Ablagerungen der Proteine A $\beta$  und Tau durchsetzt. A $\beta$  ist zwar wahrscheinlich der Auslöser der Krankheit, aber zahlreiche Studien belegen, dass Tau essentiell für das Fortschreiten der Pathologie und der Nervenzellschädigungen ist. *Wie* aber Tau zum Verlust von Synapsen und Nervenzellen führt, und damit zur Demenz, war bislang unklar.

Tau-Ablagerungen im Gehirn von Alzheimer Patienten treten vor allem im Hippokampus auf. Hippokampale Nervenzellen können relativ einfach aus Mäusen gewonnen und lange genug im Labor kultiviert werden, dass sich selbst in einer Petrischale funktionelle Nervenzellkontakte – die Synapsen – bilden. In diesen Zellen entsteht auch eine dem Gehirn ähnliche Verteilung von Tau. Nervenzellen sind sehr asymmetrisch aufgebaut: Ausgehend vom Zellkörper haben Nervenzellen viele kurze Fortsätze, die Dendriten, und einen sehr langen Fortsatz, das Axon. Das Tau-Protein befindet sich ausschließlich im Axon – normalerweise.

Was passiert aber nun mit dem Tau-Protein nach einer Behandlung dieser kultivierten Nervenzellen mit A $\beta$ ? Es entsteht eine Fehlverteilung von Tau. Schon nach wenigen Stunden sammelt sich Tau im Zellkörper und den Dendriten an, wo es unter normalen Bedingungen nicht zu finden ist. Diese Fehlverteilung von Tau kommt tatsächlich auch im Gehirn von Alzheimer Patienten vor. Wenn die Tau-Fehlverteilung zusammen mit einer Modifikation, der Tau-Phosphorylierung, auftritt, ist sie – neben der Bildung von Ablagerungen – das wichtigste histologische Kriterium für die Diagnose der Alzheimer Demenz.

Die Auswirkungen der Tau-Fehlverteilung auf die Nervenzellen sind verheerend. Mittels Licht- und Elektronenmikroskopie konnten wir zeigen, dass Nervenzellen, die am stärksten von der Tau-Fehlverteilung betroffen sind, schwerwiegende krankhafte Veränderungen zeigen, wie Synapsenverlust. Eine für die Entstehung der Demenz sehr wichtige Abnormalität von Nervenzellen ist eben dieser Verlust von Synapsen. Werden die Synapsen gestört, ist die Signalvermittlung im Gehirn beeinträchtigt, es entsteht Demenz.

Wie kommt dieser Synapsenverlust zustande? Wir zeigten, dass die Mikrotubuli, die Transportschienen der Zellen, zerstört werden. Zellen benutzen Mikrotubuli wie Eisenbahnen Schienen: An ihnen entlang werden beispielsweise Mitochondrien transportiert, die dann wiederum die Energieversorgung auch fernab vom Zellkörper gewährleisten. Durch den Verlust der Transportschienen können die Synapsen nicht mehr versorgt werden, sie bilden sich zurück. Wie aber werden die Mikrotubuli zerstört? Durch weitergehende Versuche stießen wir auf einen bekannten Spieler in der Neurodegenerationsforschung: Das Mikrotubuli-schneidende Enzym Spastin, welches aber erst aktiviert werden muss. Wir fanden, dass Tau das Mikrotubuli-modifizierende Enzym TLL6 bindet und aus dem Zellkörper in die Dendriten treibt. TLL6 markiert die dendritischen Mikrotubuli (durch Polyglutamylierung) so, dass Spastin aktiviert wird und diese Mikrotubuli zerschneidet. Um Spastin und TLL6 die Arbeit an den Mikrotubuli zu ermöglichen, muss Tau aber seine Bindung an die Mikrotubuli lösen. Auch dies geschieht, wie wir zeigen konnten, durch eine Modifikation des Tau-Proteins, durch Phosphorylierung.

Durch die Aufklärung dieses pathologischen Prozesses konnten wir diesen an kritischen Punkten stoppen und somit die Nervenzellschädigungen verhindern: Durch direkte Stabilisierung der Mikrotubuli, durch Verhindern der Tau-Fehlverteilung oder der Tau-Phosphorylierung, sowie durch Reduktion der Menge an Spastin. Zwar mussten wir hierfür genetische Tricks und Substanzen verwenden, die noch nicht konkret für Alzheimer Patienten zur Verfügung stehen. Doch durch unser besseres Verständnis der Alzheimer Erkrankung sind zukünftige Wege zu einer wirkungsvollen Therapie klarer – und vielfältiger – geworden.