

# Die Moleküle des Vergessens

Wie experimentelle menschliche Gehirnzellen den Weg zu Demenztherapien ebnen können



In 25 Jahren werden in Deutschland 2,7 Millionen Menschen an Demenz leiden – eine enorme Herausforderung für Betroffene, Angehörige und unsere Gesellschaft. Erste Medikamentenstudien zeigen, dass die Krankheit behandelbar ist, doch ein Verlaufsstopp oder gar Heilung bleiben aus. Zahlreiche Wirkstoffe scheitern in Patienten, nachdem sie zuvor erfolgreich in Tiermodellen getestet wurden. Diese spiegeln die Krankheitsprozesse im menschlichen Gehirn jedoch nur bedingt wider, denn Mäuse entwickeln keine Demenz. Ein Fortschritt wäre, Wirkstoffe auch in menschlichen Gehirnzellen zu erproben. Bisher war es aber nicht möglich, die molekularen Veränderungen bei Demenz in experimentellen menschlichen Nervenzellen ausreichend nachzustellen. In meiner Doktorarbeit ist es mir erstmals gelungen, die Eiweißablagerungen, die für das Absterben von Gehirnzellen verantwortlich scheinen, umfassend in humanen Zellen nachzubilden und später zu zeigen, dass diese für Medikamententests verwendet werden können.

Angelika Dannert hat an der Ludwig-Maximilians-Universität München im Fachgebiet Neurowissenschaft promoviert.

**Angelika Dannert**  
Deutscher Studienpreis  
2. Preis Sektion Natur- und  
Technikwissenschaften

Der vorliegende Beitrag wurde beim Deutschen Studienpreis 2025 mit dem 2. Preis in der Sektion Natur- und Technikwissenschaften ausgezeichnet. Er beruht auf der 2024 an der Ludwig-Maximilians-Universität München eingereichten Dissertation „Elucidating the Role of Tau Isoform Expression in a Human iPSC-derived Neuronal Tauopathy Model“ von Dr. Angelika Dannert.

## **Die Moleküle des Vergessens**

### **Wie experimentelle menschliche Gehirnzellen den Weg zu Demenztherapien ebnen können**

Stellen Sie sich vor, Sie vergessen, wo Ihre Schlüssel sind, und fangen an zu suchen. Meistens tauchen die Schlüssel schnell wieder auf: in der Hosentasche, am Schlüsselbrett, oder Sie stellen mit kurzem Schrecken fest, dass der Schlüssel noch in der Tür steckt. So weit, so normal. Was aber, wenn Ihre Schlüssel irgendwann nicht mehr an den üblichen Orten wiederauftauchen, sondern stattdessen im Gefrierfach liegen? Das kann ein erstes Anzeichen von Demenz sein. Betroffene verlieren an vertrauten Orten zunehmend die Orientierung, haben Wortfindungsstörungen oder große Probleme, Entscheidungen zu treffen. So alltäglich die ersten Anzeichen von Demenz zunächst scheinen, so weitreichend sind die Folgen für Patienten und ihre Angehörigen. Im Endstadium erkennen Betroffene ihre eigenen Kinder nicht mehr, haben Halluzinationen oder verändern ihre Persönlichkeit.

Neben diesen schweren persönlichen Schicksalen hat Demenz auch weitreichende ökonomische und soziale Folgen in unserer alternden Gesellschaft. Mit dem demographischen Wandel geht ein starker Anstieg an Demenzfällen einher, deren Hauptrisikofaktor das Alter ist. Im Jahr 2023 waren in Deutschland 1,8 Millionen Menschen von Demenz betroffen. In 25 Jahren werden es 2,7 Millionen sein. Als Gesellschaft wie auch als Betroffene und Angehörige stehen wir vor einem Problem: Es ist bis heute nicht möglich, die Krankheit aufzuhalten oder gar zu heilen. Ohne wirksame Medikamente, die das Fortschreiten der Krankheit verhindern, stehen wir vor einer enormen Herausforderung für unser Gesundheits- und Pflegesystem. Immerhin zeigen erste erfolgsversprechende Therapien, dass die Krankheit prinzipiell behandelbar ist. In einigen Studien aus den letzten Jahren wurde gezeigt, dass das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit, einer der Ursachen von Demenz, bei sehr früh begonnener Therapie etwas verlangsamt werden kann. Zahlreiche Wirkstoffe sind in den letzten Jahrzehnten allerdings in klinischen Studien gescheitert, nachdem sie zuvor erfolgreich in Tiermodellen getestet wurden. Diese Tiermodelle spiegeln die Krankheitsprozesse im menschlichen Gehirn jedoch nur bedingt wider,

beispielsweise entwickeln Mäuse von selbst keine Demenz. Daher wäre es ein großer Fortschritt, Wirkstoffe im Labor in menschlichen Gehirnzellen weiterentwickeln und testen zu können, was nicht nur ethisch unbedenklicher, sondern auch für mehr Wirkstoffe skalierbar wäre.

Das Ziel meiner Doktorarbeit war daher die Entwicklung eines neuen experimentellen Modells, welches die molekularen Veränderungen, die den verschiedenen Demenzformen zugrunde liegen, erstmals umfänglich in menschlichen Zellen nachbildet. Dies ermöglicht zum einen, die molekularen Prozesse, die bei Demenz im menschlichen Gehirn ablaufen, besser zu verstehen, und erlaubt zum anderen die effizientere Entwicklung und Testung von Medikamenten in menschlichen Gehirnzellen. Letztendlich können wir so einen Beitrag leisten, dass in Zukunft wirksamere Medikamente gegen Demenz entwickelt werden, um Millionen von Betroffenen weltweit eine bessere Lebensqualität zu ermöglichen und den wachsenden Druck auf unser Pflegesystem zu reduzieren.

### **Was genau ist eigentlich Demenz – und wie entsteht sie?**

Der Begriff Demenz beschreibt nicht eine einzelne Krankheit, sondern eine Reihe von Symptomen, die vielen sogenannten neurodegenerativen Erkrankungen zugrunde liegen. Gemeinsam haben diese Erkrankungen das Absterben von Nervenzellen, was zu einem fortschreitenden Verlust wichtiger Gehirnfunktionen führt. Das bekannteste Symptom ist der Gedächtnisverlust, es kommt aber auch zum Verlust von Orientierung und Sprache oder Veränderungen der Persönlichkeit. Die bekannteste Ursache von Demenz ist die Alzheimer-Erkrankung, aber auch andere weit verbreitete Krankheiten wie Parkinson gehören dazu. Die initiale biologische Ursache für das Absterben der Nervenzellen bei Demenz ist bis heute nicht vollständig verstanden. Wir wissen aber, dass bei sehr vielen dieser Krankheiten das kleine Eiweißmolekül *Tau* eine zentrale Rolle spielt. Bis heute sind mindestens 25 neurodegenerative Erkrankungen bekannt, bei denen Tau nicht richtig funktioniert oder verklumpt – mit Millionen von Betroffenen weltweit. Die große Gruppe an neurodegenerativen Erkrankungen, bei denen Tau maßgeblich ist, wird Tauopathien genannt. Dazu gehört neben der Alzheimer-Erkrankung beispielsweise auch die Frontotemporale Demenz (FTD), eine Erkrankung, bei der beispielsweise der Verlust der Sprache im Vordergrund steht. Der Hollywood-Schauspieler Bruce Willis hat vor Kurzem offengelegt, dass er an FTD erkrankt ist, und auch der Komponist Maurice Ravel litt wohl daran.

Bei einigen vererbten Formen von FTD ist bekannt, dass das Protein Tau selbst der Auslöser für die Erkrankung ist. In diesen Fällen liegen Veränderungen im

Erbgut der Betroffenen vor, kleine Mutationen, die den im Gen gespeicherten Bauplan für das Protein Tau verändern. Diese Mutationen führen dazu, dass das hergestellte Tau-Protein fehlerhaft ist und nicht mehr richtig funktioniert. In vielen anderen Fällen von Demenz liegt jedoch keine Tau-Genveränderung vor. Trotzdem verklumpt das Tau-Protein auch bei diesen Patienten und kann seine normale Funktion nicht erfüllen. Man kann sich das so ähnlich vorstellen wie Proteine in der Milch, die verklumpen und ausfallen, wenn die Milch sauer wird. Der molekulare Auslöser für das Verklumpen von Tau ist nicht vollständig geklärt und unterscheidet sich von Krankheit zu Krankheit. Wir wissen jedoch, dass es bei all diesen Erkrankungen eine enge Verbindung zwischen der Verklumpung von Tau und dem Absterben von Nervenzellen in denselben Bereichen des Gehirns gibt. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass Tau ursächlich daran beteiligt ist, dass Nervenzellen bei Demenz absterben. Da der fortschreitende Verlust von Nervenzellen allen Demenzen zugrunde liegt, ist es wichtig, die Prozesse in menschlichen Zellen zu verstehen, die an der Fehlfunktion von Tau beteiligt sind. Dadurch haben wir die Möglichkeit, Medikamente zu entwickeln, die diese Prozesse korrigieren, um damit allen Patienten, die an einer Tauopathie leiden, zu helfen.

### **Warum ist es so schwer, Medikamente gegen Demenz zu entwickeln?**

Die Erkenntnis, dass Tauopathien behandelt werden können, indem wir Prozesse stoppen, die durch die Fehlfunktion von Tau zum Absterben von Nervenzellen führen, ist nicht neu. Das Protein Tau ist bereits in den späten 1980er Jahren im Zusammenhang mit Demenz beschrieben worden. Seitdem arbeiten zahlreiche Labore daran, diese Prozesse zu verstehen und zu modifizieren. In den letzten Jahrzehnten sind zahlreiche molekulare Zusammenhänge über die Funktion von Tau in gesunden Zellen und den Funktionsverlust in erkrankten Zellen identifiziert worden. Zahlreiche Veröffentlichungen beschreiben, wie sich Tau verändert, bevor es verklumpt. Zudem sind in den letzten Jahren mit aufwendigen elektronenmikroskopischen Verfahren Bildaufnahmen gelungen, die zeigen, wie das verklumpte Protein aussieht, das sich in Nervenzellen ablagert.

Basierend auf diesen Erkenntnissen über die Biologie von Tau und weiterer an Demenz beteiligter Proteine sind zahlreiche Medikamente entwickelt worden. Wie eingangs erwähnt, waren jedoch nur sehr wenige der entwickelten Wirkstoffe im Menschen erfolgreich. Obwohl der Erfolg krankheitsmodifizierender Medikamente in den letzten Jahren ein wesentlicher Meilenstein war, blieb der große Durchbruch bislang aus. Ein Grund dafür – insbesondere bei der Entwicklung von Tau-Medikamenten – kann die Art von Modellen sein, die bisher für Experimente verwendet werden konnten. Krankheiten werden im Labor in Systemen untersucht, die die

zugrunde liegenden molekularen Veränderungen der Krankheit modellieren, da es nicht möglich ist, Prozesse direkt am lebenden menschlichen Gehirn zu untersuchen. Diese Krankheitsmodelle umfassen zum Beispiel die Nachbildung der Krankheit in Tierversuchen oder die Untersuchung von Proteinen im Reagenzgefäß. Studien zu Demenz und Tau werden zu großen Teilen in Mausmodellen durchgeführt. Allerdings entwickeln Mäuse von selbst niemals Demenz, egal wie alt sie werden – ein erster Hinweis darauf, dass die Tau-Biologie und das Absterben von Neuronen bei Mäusen anders abläuft als im menschlichen Gehirn. Um Neurodegeneration in Mäusen untersuchen zu können, wird ein Trick angewendet: Das kranke menschliche Protein Tau wird künstlich von außen in die Zellen der Mäuse eingebracht. Dadurch konnten die Forschenden zahlreiche wichtige Erkenntnisse über Tau und Demenz gewinnen. Ein großes Problem ist jedoch, dass in diesen Mausmodellen der Zusammenhang zwischen Tau und dem Absterben von Neuronen viel weniger deutlich ist als im Menschen. Außerdem ist es sehr wahrscheinlich, dass sich einige der beteiligten Prozesse von denen in Patientenzellen unterscheiden, da das künstlich eingebrachte Tau häufig in sehr großen Mengen vorliegt. Dadurch ist es zum Beispiel schwer zu beurteilen, ob die „Müllabfuhr“ der Zellen nicht richtig funktioniert, weil das fehlerhafte Tau selbst sie beeinträchtigt, oder ob es schlicht die schiere Menge an Protein ist, die das Entsorgungssystem überfordert.

Hinzu kommt noch ein weiteres, potenziell tiefgreifenderes Problem der Tau-Biologie: Generell liegt Tau im menschlichen Gehirn in zwei verschiedenen Ausführungen vor, einer kurzen und einer langen Form. Dabei ist von beiden Formen ungefähr gleich viel vorhanden, sie sind im Gleichgewicht. Viele Tau-Mutationen führen zu einer Verschiebung dieses Gleichgewichts, insbesondere hin zu einem Überschuss der langen Form, was ausreichend ist, um Demenz im Menschen auszulösen. Die lange Form von Tau verklumpt in menschlichen Zellen außerdem leichter als die kurze Form. Dies scheint also eine wichtige Rolle bei der Krankheitsentstehung zu spielen. Und hier beginnt ein Problem der Mausmodelle: Auch die Nervenzellen der Maus enthalten das Protein Tau. Das Maus-Tau unterscheidet sich aber vom Tau in menschlichen Zellen, denn es ist nur die lange Form von Tau vorhanden. Da wir aus Patienten wissen, dass ein Überschuss an langem Tau menschliche Gehirnzellen krank macht, liegt der Schluss nahe, dass sich die Tau-Biologie in Mauszellen grundlegend von der in menschlichen Zellen unterscheidet. Die Mausgehirne scheinen resistent gegen die krank machenden Eigenschaften eines Tau-Ungleichgewichts zu sein. Es verkompliziert die Suche nach Prozessen, die zum Absterben von Nervenzellen durch fehlerhaftes Tau führen, stark, wenn die Zellen resistent gegen Teile dieser krank machenden Prozesse sind. Unter anderem deshalb wird in den letzten Jahren vermehrt nach neuen Modellen gesucht, die menschliche Nervenzellen verwenden, um die Fehlfunktion von Tau zu untersuchen.

## **Woher kommen die menschlichen Gehirnzellen, die wir experimentell nutzen?**

Menschliche Nervenzellen für wissenschaftliche Experimente zu verwenden, ist nicht trivial. Schon aus ethischen, aber auch aus methodischen Gründen ist es nicht möglich, Experimente direkt an Nervenzellen im menschlichen Gehirn durchzuführen oder menschliche Nervenzellen aus dem Gehirn zu isolieren, um an ihnen zu arbeiten. Eine neue Technologie, die *induzierten pluripotenten Stammzellen*, kurz iPSC, ermöglicht, aus normalen Körperzellen wie zum Beispiel Haut- oder Blutzellen alle möglichen Zelltypen des Körpers im Labor zu generieren. Für die Entwicklung dieser Technologie erhielt Shin'ya Yamanaka 2012 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. Mir erlaubt seine bahnbrechende Technologie, menschliche Nervenzellen im Labor in Petrischalen zu züchten und zu kultivieren. Im ersten, kürzeren Teil meiner Doktorarbeit – dem auch der erste Aufsatz meiner Dissertation entspricht – habe ich daran gearbeitet, die Gewinnung und Kultivierung dieser iPSC-Nervenzellen zu verbessern. Nur durch diese Arbeit war es mir möglich, reine Kulturen menschlicher Nervenzellen stabil über mehrere Monate (und zum Teil Jahre) im Labor zu untersuchen. Unsere Ergebnisse sind in einem Fachjournal veröffentlicht und unterstützen so Langzeituntersuchungen an menschlichen Neuronen in anderen Laboren. Eine kleine Anekdote, um die Relevanz dieser Arbeit zu verdeutlichen, ist der Kommentar eines Reviewers bei der Überprüfung der Arbeit im Peer Review, der nachfragte, ob wir unsere Neuronen wirklich über 18 Monate und nicht doch eher über 18 Wochen kultivieren könnten.

Diese Vorarbeit war notwendig, um das zentrale Projekt meiner Doktorarbeit umsetzen zu können: Wir wollten zum ersten Mal erreichen, in von iPSC abgeleiteten, menschlichen Neuronen die Tau-Ablagerungen entstehen zu lassen, die in Patienten beobachtet werden und mit dem Absterben von Nervenzellen im Zusammenhang stehen – und das ohne krankes Tau von außen zuzugeben oder in großen Mengen künstlich von den Zellen selbst herstellen zu lassen. Denn so können wir zukünftig die zelleigenen Prozesse untersuchen, die beim Fortschreiten der Krankheit ablaufen, und wirksame Medikamente in menschlichen Zellen testen. Die Ergebnisse dieser Arbeit finden sich im zweiten und zentralen Fachaufsatz, der Teil meiner kumulativen Doktorarbeit ist.

## **Die große Herausforderung: die Nachbildung der molekularen Veränderungen bei Demenz in experimentellen menschlichen Neuronen**

Viele andere Labore verwenden von iPSC abgeleitete Nervenzellen, um verschiedene Typen von Demenz zu erforschen, und haben bereits Modelle veröffentlicht,

die aber alle eines gemeinsam haben: Die molekularen Veränderungen, die wir in diesen modifizierten Zellen beobachten können, sind alle sehr mild und repräsentieren frühe Stadien der Erkrankung. Die weitreichenden Ablagerungen von Tau in Nervenzellen konnten bis jetzt nicht reproduziert werden, ohne krankes Tau von außen zu den Zellen hinzuzugeben. Dies kann, wie oben erwähnt, durch die potenzielle Überlastung der zellulären Müllabfuhr zu Krankheitsprozessen führen, die von denen in menschlichen Zellen abweichen. Von selbst entwickelt auch dieses Modellsystem nicht die molekularen Veränderungen, die wir untersuchen wollen. Ein Grund für die geringe Ausprägung krankhafter Veränderungen in diesen Nervenzellen könnte wiederum im Mengengleichgewicht zwischen der langen und kurzen Form von Tau liegen. Im Gegensatz zu Mauszellen, in denen nur die lange Tau-Form vorkommt, gibt es in von iPSC abgeleiteten Nervenzellen nur die kurze Form von Tau. Das liegt daran, dass in sehr jungen Nervenzellen auch beim Menschen nur kurzes Tau vorkommt. Das Gleichgewicht zwischen langem und kurzem Tau stellt sich erst nach der Geburt ein und findet sich in den Nervenzellen von Erwachsenen wieder. Demenz ist jedoch eine Krankheit, die erwachsene Zellen betrifft. Wie erwähnt spielt das lange Tau eine große Rolle bei den krankhaften Veränderungen in menschlichen Zellen. Da diese lange Form von Tau in iPSC-Nervenzellen nicht vorkommt, haben wir die Hypothese aufgestellt, dass langes Tau in menschlichen Zellen vorhanden sein muss, um späte Stadien der molekularen Veränderungen nachzubilden. Durch komplexe, hochentwickelte Verfahren, die die Genschere CRISPR/Cas9 verwenden, konnten wir die Hälfte der kurzen Tau-Form in den Zellen in die lange Tau-Form umwandeln, ohne weitere Veränderungen an den Zellen vorzunehmen oder externes Protein einzubringen. In den modifizierten menschlichen Nervenzellen ist das Gleichgewicht zwischen langem und kurzem Tau, das charakteristisch für erwachsene menschliche Zellen ist, wiederhergestellt. Um die Zellen nun dazu zu bringen, Tau-Ablagerungen zu bilden, haben wir eine Kombination aus Gen-Mutationen, die einzeln bei Patienten vorkommen, unter Zuhilfenahme der Genschere CRISPR/Cas9 in das Erbgut der Zellen eingebracht. Wie bei vererbten Formen von FTD soll Tau nun in den Zellen verklumpen.

Und tatsächlich, unsere Hypothese war richtig: In den von mir generierten Nervenzellen bildeten sich nach einiger Zeit zahlreiche Tau-Ablagerungen. Die Verklumpungen in den betroffenen Nervenzellen zeigten zahlreiche Eigenschaften, die auch im Patientengehirn zu finden sind, und ähneln sehr stark einer Form besonders weit verbreiteter Tau-Verklumpungen, den sogenannten neurofibrillären Tangles. Wir konnten aber noch viele weitere Fehlfunktionen des Tau-Proteins reproduzieren: Zum einen habe ich gezeigt, dass das Tau in meinen Zellen sehr wahrscheinlich die Eigenschaft besitzt, sich von einer Nervenzelle zur nächsten weiterzubreiten, eine zentrale Voraussetzung für das Fortschreiten der Demenz-

Erkrankung. Außerdem ist das Tau der Zellen biochemisch modifiziert, eine Veränderung, die sehr charakteristisch für Patientenzellen ist und dazu beiträgt, dass Tau seine eigentliche Funktion in der Nervenzelle nicht mehr ausführen kann. Besonders spannend ist ein weiteres Ergebnis meiner Arbeit: Um die Entstehung der Krankheit in den iPSC-Nervenzellen zu beschleunigen, haben wir sie so verändert, dass die kurze und die lange Form von Tau nicht mehr im Gleichgewicht sind, sondern stattdessen nur noch die lange Form von Tau in den Zellen vorliegt. Das führte in meinen Experimenten zu einer beeindruckenden Verschlimmerung der molekularen Veränderungen. Plötzlich waren fast alle Nervenzellen in meinen Kulturen von krankhaften Prozessen und Tau-Verklumpungen betroffen, und der gesamte Vorgang lief viel schneller ab. Ein größerer Anteil der Tau-Moleküle hatte die Eigenschaft, sich in weitere Nervenzellen zu verbreiten. Dieses Ergebnis ist insbesondere in Hinblick auf die translationale Nutzung des von mir entwickelten Modells wichtig, denn nur wenn die krankhaften Prozesse ausreichend schnell und stark ablaufen, können sie in der Pharmaindustrie für die effiziente Medikamentenentwicklung genutzt werden, um Wirkstoffe zu testen und zu validieren.

In der Zwischenzeit habe ich weitere sehr wichtige Erkenntnisse gewonnen: Ich habe einen Wirkstoff, der gegenwärtig unter der Federführung von Ärzten und Wissenschaftlern unserer Universität in einer Patientenstudie getestet wird, auch in meinen modifizierten Nervenzellen getestet und konnte dessen Wirksamkeit bestätigen. Des Weiteren habe ich in Zusammenarbeit mit der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums einen sogenannten PET-Tracer in meinem Zellmodell getestet. Dieser PET-Tracer wird in Patienten dazu verwendet, mithilfe von CT-Aufnahmen, einem speziellen 3D-Röntgenverfahren, die Tau-Ablagerungen im Gehirn sichtbar zu machen. Ich konnte nun zeigen, dass dieser PET-Tracer auch die Ablagerungen in meinem Zellmodell erkennen kann. Außerdem haben wir erste Hinweise dafür gewonnen, dass die Tau-Ablagerungen auch zum Absterben der Nervenzellen in unseren Kulturen führen. Die Ergebnisse meiner Doktorarbeit sind inzwischen in einem wissenschaftlichen Fachartikel zusammengestellt, der gegenwärtig bei einem renommierten Fachjournal in Revision ist, welches sich auf translationale Forschungsergebnisse spezialisiert hat. Unser neu entwickeltes Modell haben wir zum Patent angemeldet. Es wurde mit allen neuen Ergebnissen vor Kurzem veröffentlicht. Außerdem arbeiten wir zusammen mit einem großen internationalen Pharmakonzern an der Umsetzung unseres Zellmodells in ein standardisiertes Testverfahren. Mit diesem sollen neue Medikamente entwickelt und getestet werden.

Aufbauend auf meiner grundlagenwissenschaftlichen Doktorarbeit hoffe ich nun, durch unsere Patentanmeldung, unsere Zusammenarbeit mit Medizinern und Ärzten sowie die Kollaboration mit Pharmaunternehmen das translationale Potential

meiner Ergebnisse voll auszuschöpfen. Denn nur dadurch können wir einen wertvollen Beitrag zur Entwicklung von Medikamenten leisten, die letztlich das Leben von Demenzpatienten und ihren Angehörigen nachhaltig verbessern und die erheblichen Belastungen für unser Pflegesystem abmildern.