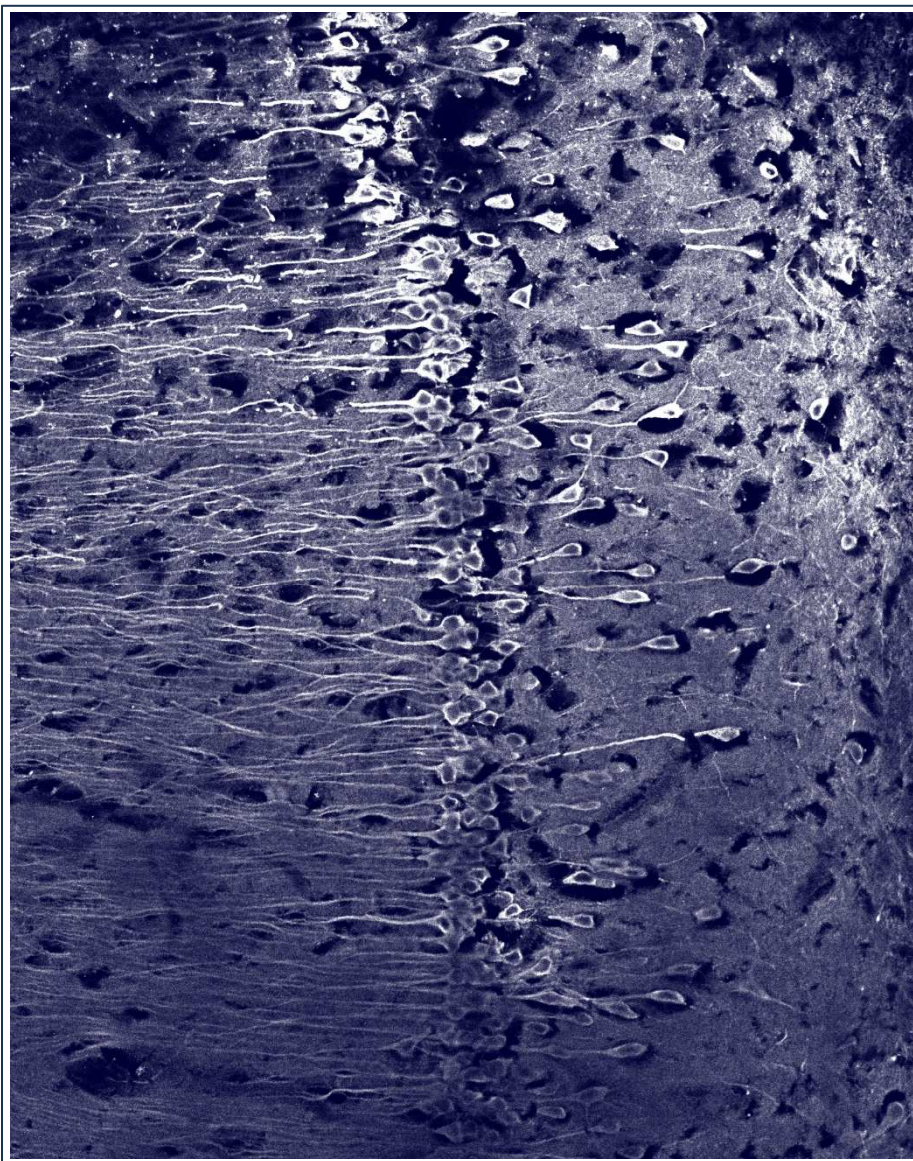


2025 VOLUME 31 ISSUE 3
e-ISSN 2363-7013

NEUROFORUM

Organ der
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

GERMAN NEUROSCIENCE SOCIETY

Herausgegeben von der
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

NEUROFORUM

2025 Volume 31 Issue 3

September 2025

e-ISSN 2363-7013

Herausgegeben von:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG),
Kontakt: Stefanie Korthals, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Robert-
Rössle-Straße 10, 13092 Berlin, Tel. +49 30 9406 3336, korthals@mdc-berlin.de,
www.nwg-info.de

Chefredaktion:

Prof. Dr. Tobias M. Böckers, DZNE Ulm, Translational Protein Biochemie, Universität
Ulm, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm,
Tel.: +49 731 500 23221, E-Mail: tobias.boeckers@uni-ulm.de

Redaktion:

Solveyg Blanke, Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG), Max-Delbrück-Centrum
für Molekulare Medizin, Robert-Rössle-Straße 10, 13092 Berlin,
Tel. +49 30 9406 3127, solveyg.blanke@mdc-berlin.de

Umschlagfoto:

Immunzytochemischer Nachweis von Tubulin alpha-4a in einem Hirnschnitt aus der
Großhirnrinde einer erwachsenen Maus (Torben J. Hausrat)

© 2025 Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V., Berlin

Vorstand der Amtsperiode 2025-2027

Präsident

Prof. Dr. Ansgar Büschges

Vizepräsident

Prof. Dr. Andreas Nieder

Generalsekretär

Prof. Dr. Gary Lewin

Schatzmeisterin

Prof. Dr. Christine R. Rose

Sektionssprecher

Computational Neuroscience

Prof. Dr. Tatjana Tchumatchenko

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik

Prof. Dr. Frank Bradke

jNWG (junge NWG)

Jonas Fisch

Klinische Neurowissenschaften

Prof. Dr. Sven Meuth

Kognitive Neurowissenschaften

Prof. Dr. Katharina von Kriegstein

Molekulare Neurobiologie

Prof. Dr. Tobias Böckers

Neuropharmakologie/-toxikologie

Prof. Dr. Franziska Richter Assencio

Systemneurobiologie

Prof. Dr. Ilka Diester

Verhaltensneurowissenschaften

Dr. Silke Sachse

Zelluläre Neurobiologie

Prof. Dr. Jochen Roeper

Ehrenpräsident

Prof. Dr. Frank Kirchhoff

Inhaltsverzeichnis

Editorial

- Neuronale Gesundheit und Degeneration: Molekulare Einblicke und neue Zielstrukturen 5
Prof. Dr. Tobias Böckers

Wissenschaftliche Beiträge

- Catrin Schweizer, Maria Andres-Alonso
Neuronale Autophagie – mehr als nur Abbau 6
- Christina Steffke, Alberto Catanese
Neuronale Pentraxine: eine Proteinfamilie von zunehmender
Bedeutung für neurodegenerative Erkrankungen 13
- Torben Johann Hausrat
Der „Tubulin-Code“ als Schlüssel zur Diversität und
Pathogenese des Mikrotubuli Zytoskeletts 20

Nachrichten aus der Gesellschaft

- Fortbildungsprogramme 28

Ehrungen – Preise – Würdigungen

- Volker Haucke erhielt den Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis 2025 31
- Prof. Cornelius Weiller mit der DGKN-Verdienstmedaille für sein Lebenswerk gewürdigt 31
- Auszeichnung für Forschung zu kindlicher erblicher Autismus-Erkrankung:
Tobias Böckers für Arbeiten zum Phelan-McDermid-Syndrom geehrt 31

Editorial

Neuronale Gesundheit und Degeneration: Molekulare Einblicke und neue Zielstrukturen

Liebe Leserinnen und Leser, liebe Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, liebe Kolleginnen und Kollegen,

Neurodegenerative Erkrankungen zählen zu den größten medizinischen Herausforderungen unserer Zeit. Wichtig ist es hier die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen besser zu verstehen. Dieses Wissen ist entscheidend, um neue therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren und verlässliche Biomarker für Diagnose, Verlaufskontrolle und Therapieansprechen zu entwickeln.

Die in dieser Neuroforum Ausgabe versammelten Beiträge widmen sich drei molekularen Prozessen, die eng mit neuronaler Funktion und Degeneration verknüpft sind: den neuronalen Pentraxinen, dem sogenannten „Tubulin-Code“ sowie der Autophagie. Gemeinsam eröffnen sie neue Perspektiven auf die funktionelle Komplexität von Nervenzellen – und darauf, wie deren Störung zur Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen beiträgt.

Christina Steffke und Alberto Catanese beleuchten die Rolle der [neuronal exprimierten Pentraxine](#) als potenzielle Biomarker bei neurodegenerativen Erkrankungen. Diese Proteinfamilie reflektiert synaptischen Schaden und zeigt nicht nur diagnostisches, sondern auch prognostisches Potenzial – ein wichtiger Schritt in Richtung individualisierter Therapien.

Torben Johann Hausrat stellt mit dem „[Tubulin-Code](#)“ ein komplexes Regelwerk vor, das die Diversität und Spezialisierung des Mikrotubuli-Zytoskeletts in Nervenzellen ermöglicht. Veränderungen in diesem Code können zentrale Transportprozesse stören und sind eng mit der Pathogenese verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen verknüpft. Der Tubulin-Code eröffnet somit neue Perspektiven für therapeutische Modulation auf zellulärer Ebene.

Catrin Schweizer und Maria Andres-Alonso werfen schließlich einen differenzierten Blick auf die neuronale Autophagie. Lange Zeit lediglich als Abbauweg verstanden, zeigt sich [Autophagie](#) heute als multifunktionaler Prozess, der weit über die Entsorgung zellulärer „Altlasten“ hinausgeht. Besonders im neuronalen Kontext ist Autophagie eng mit Synapsenfunktion, intrazellulärem Signaltransport und morphologischer Anpassung verknüpft.

Gemeinsam verdeutlichen diese Beiträge die enorme funktionelle Komplexität neuronaler Systeme – und wie molekulare Dysregulation zur neuronalen Degeneration führen kann. Gleichzeitig werden neue Zielstrukturen sichtbar, die zukünftig für Diagnostik und Therapie genutzt werden könnten. Die Erforschung dieser Mechanismen bleibt essenziell für das Verständnis neurodegenerativer Erkrankungen und die Entwicklung innovativer Interventionen.

Ich wünsche Ihnen viel Spaß beim Lesen!

Tobias Böckers



Prof. Dr. Tobias Böckers

Sektionssprecher „Molekulare Neurobiologie“

DZNE Ulm
Translational Protein Biochemie
Universität Ulm
Institut für Anatomie und Zellbiologie
Albert-Einstein-Allee 11
89081 Ulm
Tel.: +49 731 500 23221
tobias.boeckers@uni-ulm.de

Wissenschaftlicher Beitrag

Catrin Schweizer^{1,2,3}, Maria Andres-Alonso^{1,2,4*}

Neuronale Autophagie – mehr als nur Abbau

Abstract

Autophagy is a major cellular degradative pathway that plays a key role in maintaining proteostasis and ensuring cellular health. Given the long-lived nature of neurons, mechanisms that ensure timely removal of damaged proteins and organelles are essential to preserve neuronal health. In this context, current evidence suggests that autophagy in neurons has adopted distinct features that serve the needs imposed by a very complex cellular morphology and to overcome the challenges imposed by neurotransmission. Autophagy is a constitutive process in neurons, where autophagosome formation takes place most prominently at distal axons and this process is tightly linked to the turnover of axonal endoplasmic reticulum. In addition, recent studies indicate that different modes of autophagy exist in neurons and that synaptic activity can induce autophagy at presynaptic terminals. This process is tightly linked to the synaptic vesicle cycle and it likely requires the recruitment of autophagy machinery to presynapses for the formation of autophagosomes. Beyond its degradative role, autophagy in neurons also fulfills non-canonical functions: hybrid organelles from the autophagy pathway called amphisomes do not only mediate degradation but they are also endowed with signaling capacities by the incorporation of signaling receptors. Thereby autophagy also contributes to regulate synaptic and neuronal function.

Keywords: autophagy; amphisome; degradation; synapse; proteostasis

Zusammenfassung

Autophagie ist ein zentraler zellulärer Abbauweg, der wesentlich zur Aufrechterhaltung der Proteostase und der zellulären Integrität beiträgt. Aufgrund der Langlebigkeit von Neuronen, müssen beschädigte Proteine und Organellen effizient entfernt werden, um neuronale Funktion und Überleben zu sichern. Studien zeigen, dass Autophagie in Neuronen besondere Eigenschaften aufweist, um der komplexen Morphologie und den Anforderungen der Neurotransmission gerecht zu werden. In Neuronen ist Autophagie ein konstitutiver Prozess, bei dem Autophagosomen kontinuierlich in Axonen gebildet werden, eng verknüpft mit dem Umsatz des axonalen endoplasmatischen Retikulums. Darüber hinaus deuten neuere Studien darauf hin, dass es in Neuronen unterschiedliche Formen der Autophagie gibt und dass synaptische Aktivität Autophagie an präsynaptischen Endigungen induzieren kann. Dieser Prozess ist eng mit dem synaptischen Vesikelzyklus verknüpft und erfordert

wahrscheinlich die Rekrutierung der Autophagie-Maschinerie an präsynaptische Stellen zur Bildung von Autophagosomen. Über ihre klassische Abbaurole hinaus übernimmt Autophagie in Neuronen auch nicht-kanonische Funktionen: Amphisomen, hybride Organellen aus Autophagosomen und Endosomen, können mittels Aufnahme von Rezeptoren Signalfunktionen übernehmen. Damit übernimmt hier Autophagie nicht nur eine abbauende, sondern auch eine regulierende Rolle für synaptischen Funktion und neuronalen Plastizität.

Schlüsselwörter: Autophagie; Amphisome; Degradierung; Synapse; Proteostase

Proteostase in Neuronen

Neuronen sind postmitotische Zellen, sie durchlaufen keine Zellteilung und sind daher besonders sensibel für die Akkumulation fehlgefalteter oder aggregierter Proteine, ein zentrales Merkmal vieler neurodegenerativer Erkrankungen sowie des Alterungsprozesses (Liang & Sigrist, 2018). Die Regulierung von Proteinsynthese, -faltung und -abbau, ein Prozess, der als Proteostase bezeichnet wird, ist deshalb essenziell für die Aufrechterhaltung der neuronalen Integrität und Funktion. In diesem Zusammenhang spielt Autophagie eine entscheidende Rolle, da sie beschädigte Proteine, defekte Organellen und Aggregate abbaut und recycelt (Palmer et al., 2025; Smith et al., 2025). Unter pathologischen Bedingungen ist Autophagie besonders wichtig, weil sie toxische Proteinaggregate beseitigen kann, die sich mit der Zeit in Nervenzellen anreichern. Eine gestörte Autophagie wurde mit mehreren neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht, darunter unter anderem die Alzheimer-, Parkinson- und Huntington-Krankheit. In diesen Fällen beeinträchtigen Proteinablagerungen die Zellfunktion und führen letztlich zum Verlust von Neuronen (Metaxakis et al., 2018). Auch im generellen Alterungsprozess lässt die Effizienz von Autophagie nach. Dadurch sinkt die Fähigkeit zur Beseitigung zellulärer Abfallprodukte, und die Anfälligkeit gegenüber Stress steigt. Verschiedene Studien zeigen, dass eine gezielte Aktivierung der Autophagie neurodegenerative Prozesse verringern kann und somit als therapeutischer Ansatz attraktiv ist (Jin & Cai, 2023; Tan et al., 2014). Hier geben wir einen Einblick in unser derzeitiges Verständnis über Autophagie in Neuronen und beleuchten offene Fragen auf diesem Gebiet.

Autophagie als Degradationsprozess

Neuronen zeichnen sich durch eine komplexe Morphologie aus: Sie besitzen weit verzweigte Dendriten und ein Axon, das beim Menschen bis zu einem Meter lang werden kann. Diese Zellfortsätze sind mit zahlreichen Synapsen besetzt, hochspezialisierte Kontaktstellen, an denen die Kommunikation zwischen Neuronen stattfindet. In einigen Neuronen können sich bis zu 15.000 Synapsen ausbilden (Li et al., 1994). Synapsen befinden sich häufig weit entfernt vom Zellkörper (Soma), dem zentralen Ort der Proteinsynthese und des Proteinabbaus, daher ist ein zuverlässiger und rechtzeitiger Austausch synaptischer Proteine hier besonders schwierig. Diese Herausforderung wird durch synaptische Aktivität noch zusätzlich erschwert: Synaptische Signalübertragung ist energieintensiv und erfordert einen ständigen Proteinaustausch, insbesondere in der Präsynapse, welche die synaptische Funktion maßgeblich mitbestimmt (Rangaraju et al., 2014; Ziv, 2018). Da Neuronen sich nicht mehr teilen und oft über Jahrzehnte hinweg bestehen, sind präzise regulierte Prozesse notwendig, um beschädigte Proteine und

* Corresponding author: **Maria Andres-Alonso**

1 AG Kreutz, Leibniz Institut für Neurobiologie, Brenneckestr. 6, 39120 Magdeburg, Deutschland

2 Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg, Falkenried 94, 20251 Hamburg, Deutschland

3 catrin.schweizer@lin-magdeburg.de

4 maria.andres-alonso-ext@zmnh.uni-hamburg.de
 ORCID: 0000-0002-1585-539X

Organellen effizient zu erkennen und zu entsorgen. Nur so lässt sich die strukturelle und funktionelle Integrität von Nervenzellen langfristig sichern (Nixon & Rubinsztein, 2024).

Makroautophagie (im Folgenden Autophagie genannt) ist ein zentraler Abbauweg, über den zytosolische Bestandteile, beschädigte Organellen sowie fehlgefaltete und aggregierte Proteine erkannt, abgebaut und recycelt werden. Dies ist ein grundlegender Prozess in allen Zelltypen und spielt eine entscheidende Rolle für die zelluläre Homöostase (Stavoe & Holzbaur, 2019). Gemeinsam mit dem Proteasom und dem endolysosomalen System bildet die Autophagie eine Art zelluläres Überwachungssystem, das die strukturelle und funktionelle Integrität von Proteinen und Organellen sichert. Kennzeichnend für die Autophagie ist die Einschließung des abzubauenden Materials in einer bananenförmigen Doppelmembranstruktur, die letztendlich zu einem geschlossenen Organell, dem Autophagosom, maturiert (Abbildung 1; Andres-Alonso et al., 2021; Karpova et al., 2025)). An der Bildung der Vorläufermembran, auch Phagophor genannt, sind verschiedene zelluläre Membranquellen beteiligt. Darunter das endoplasmatische Retikulum (ER), ER-Ausgangsstellen, das ER-Golgi-Intermediärkompartiment, der Golgi-Apparat sowie Endosomen (Andres-Alonso et al., 2021; Karpova et al., 2025). Abschließend fusioniert das fertige Autophagosom mit dem Lysosom, einem Organell, das die notwendigen Enzyme für den Abbau von Proteinen und Lipiden bereitstellt. Die dabei freigesetzten Abbauprodukte, wie Aminosäuren und Lipide, werden recycelt und stehen der Zelle erneut zur Verfügung, dies bildet einen wichtigen Beitrag zur Aufrechterhaltung der Funktionalität und Gesundheit von Zellen. Die Biogenese von Autophagosomen ist ein streng regulierter, mehrstufiger Prozess, der durch eine Reihe evolutionär konservierter Autophagie-assoziiierter Proteine (Atg-Proteine) koordiniert wird (Farre & Subramani, 2016). Essentiell ist dabei die Rekrutierung von Proteinen der Atg8-Familie, einschließlich der LC3- und GABARAP-Unterfamilien, an die wachsende Membran (Mizushima, 2020). Diese Proteine sind nicht nur entscheidend für die Initiierung des Prozesses und Membranelongation, sondern auch für die gezielte Auswahl und Bindung der abzubauenden Proteine. Obwohl die Autophagie ein hochkonservierter Mechanismus ist, deuten zahlreiche Hinweise auf neuron-spezifische und möglicherweise sogar synapsen-spezifische Anpassungen des Prozesses hin (Andres-Alonso et al., 2021; Karpova et al., 2025; Wosnitzka et al., 2025).

Charakterisierung von Autophagie in Neuronen

Unser Verständnis der Autophagie in Neuronen zeigt zunehmend, dass dieser Prozess, ebenso wie die daran beteiligten Organellen, besondere Eigenschaften besitzt, die ihn klar von anderen Zelltypen unterscheiden. Bildgebende Studien an kultivierten Neuronen des Hippocampus aus dem Rattengehirn sowie in lebenden Fruchtfliegen verdeutlichen: Autophagosomen entstehen in Axonen an deren distalen Enden, weit entfernt vom Zellkörper (Maday & Holzbaur, 2014; Soukup et al., 2016; Stavoe & Holzbaur, 2019). Um das eingeschlossene Material effizient abzubauen, müssen sie retrograd in Richtung Soma transportiert werden. Dafür fusionieren sie zunächst mit Endosomen, um Motorproteine für den aktiven axonalen Transport zu rekrutieren. Im Soma erfolgt schließlich die Fusion mit lysosomalen Abbauorganellen, die sich überwiegend im Zellkörper befinden (Kargbo-Hill & Colon-Ramos, 2020). Ob funktionell aktive Lysosomen auch im Axon selbst existieren, ist bislang nicht abschließend geklärt und Gegenstand aktueller Forschung. Die kontinuierliche Entstehung von Autophagosomen im Axon und ihr gerichteter Rücktransport gelten heute als zentrale Merkmale neuronaler Autophagie. Wie wichtig dieser Mechanismus

wirklich ist, zeigte eine kürzlich veröffentlichte Studie. Die gezielte Ausschaltung eines essenziellen Autophagieproteins verhinderte die Bildung von Autophagosomen. In Neuronen ohne funktionierende Autophagie kam es zu einer massiven Anreicherung des endoplasmatischen Retikulums (ER) in den Axonen (Kuijpers et al., 2022). Daraus lässt sich auch schließen, dass die basale Autophagie entscheidend für den ER-Umsatz in Axonen ist (Abbildung 1). Gleichzeitig legen diese Ergebnisse nahe, dass, wie auch in anderen Zelltypen bereits gezeigt werden konnte, das ER die Hauptmembranquelle für die Autophagosomenbildung darstellt. Warum dieser Prozess bevorzugt im Axon stattfindet, obwohl das ER ebenfalls im Soma und in Dendriten vorhanden ist, bleibt bislang offen. Studien an Mausmodellen, in denen zentrale Autophagiekomponenten ausgeschaltet wurden, zeigen deutlich: Autophagie ist für die neuronale Gesundheit unverzichtbar. Ihr Ausfall führt zu fortschreitender Neurodegeneration und vorzeitigem Tod. Zugleich deuten die Befunde darauf hin, dass die Rolle der Autophagie vom Entwicklungsstadium abhängt und sich je nach Neuronentyp unterscheiden kann (Hara et al., 2006; Karpova et al., 2025; Komatsu et al., 2006; Komatsu et al., 2007).

Autophagie an Synapsen

Über die Rolle der basalen Autophagie hinaus ist bislang unklar, ob und unter welchen Bedingungen Autophagie in Neuronen gezielt aktiviert wird. Besonders umstritten ist, ob Nährstoffmangel, ein zentraler Auslöser der Autophagie in nicht-neuronalen Zellen, auch in Neuronen eine ähnliche Reaktion auslöst (Maday & Holzbaur, 2016; Mizushima et al., 2004). Im Einklang mit ihrer Funktion bei der Aufrechterhaltung der neuronalen und synaptischen Homöostase zeigen Studien, dass neuronale Aktivität selbst ein potenter Stimulus für die Autophagie sein kann. So wurde beobachtet, dass sowohl in Wirbellosen als auch im Hippocampus von Säugetieren synaptische Aktivität die Autophagie präsynaptisch verstärkt (Bademosi et al., 2023; Soukup et al., 2016; Wang et al., 2015). Wie genau diese Aktivierung vermittelt wird und die Biogenese von Autophagosomen an der Präsynapse reguliert ist, bleibt jedoch weitgehend ungeklärt. Aktuelle Forschungsergebnisse in *Drosophila* deuten darauf hin, dass Nährstoffmangel und neuronale Aktivität jeweils über unterschiedliche molekulare Signalwege zur Bildung von Autophagosomen an der Präsynapse führen (Hernandez-Diaz et al., 2023). Zudem scheint ein Kalziumeinstrom, ausgelöst durch synaptische Aktivität, essenziell für die Biogenese von Autophagosomen an präsynaptischen Boutons zu sein (Bademosi et al., 2023).

Zudem deuten verschiedene Hinweise auf eine enge Verknüpfung von präsynaptischer Funktion mit der Aktivierung von Autophagie (Abbildung 1). Besonders bemerkenswert ist dabei der Zusammenhang mit dem synaptischen Vesikelzyklus, einem hochdynamischen Prozess, durch den Neurotransmitter-haltige Vesikel (synaptische Vesikel) an der Präsynapse freigesetzt (Exozytose) und anschließend wieder aufgenommen (Endozytose) werden, um eine kontinuierliche neuronale Kommunikation zu ermöglichen (Chanaday et al., 2019). Dieser Zyklus ist nicht nur essenziell für die synaptische Übertragung, sondern auch mit einem intensiven Membranumsatz und erheblichem Energieverbrauch verbunden. Studien an *Drosophila* zeigen, dass die Bildung von Autophagosomen an präsynaptischen Endigungen auf mehrere Proteine angewiesen ist, die ursprünglich im Recycling synaptischer Vesikel identifiziert wurden, ein klarer Indikator für eine funktionelle Verbindung beider Prozesse (Bademosi et al., 2023; Soukup et al., 2016; Vanhauwaert et al., 2017). Auch Untersuchungen an Neuronen von Würmern und Mäusen stützen diese Annahme (Yang et al., 2022). Dabei zeigte

sich, dass Vesikel, die das Autophagie-Schlüsselprotein Atg9 enthalten. Dieses Protein wird vom Golgi-Apparatus zu distalen Axonen transportiert und ist entscheidend für den Lipidtransport und die Membranbildung während der Autophagosomenbiogenese. Es unterläuft an der Präsynapse Zyklen von Exozytose und anschließender Endozytose. Warum dieser Prozess, der dem Recycling synaptischer Vesikel bemerkenswert ähnelt, für die Funktion von Atg9 in der synaptischen Autophagie notwendig ist, bleibt bislang unklar. Es erscheint jedoch möglich, dass Atg9-tragende Vesikel durch diesen Zyklus Membranmaterial aus unterschiedlichen zellulären Quellen aufnehmen, das für die aktivitätsabhängige Autophagosomenbildung an der Präsynapse benötigt wird.

Der synaptische Vesikelzyklus ist dabei nicht das einzige funktionelle Bindeglied zwischen Autophagie und präsynaptischer Aktivität. Auch andere Proteine mit gut charakterisierter Rolle in der präsynaptischen Physiologie wurden als Regulatoren der Autophagosomenbiogenese identifiziert (dargestellt in Andres-Alonso et al., 2021). Besonders hervorzuheben ist Bassoon – ein großes Gerüstprotein, das nicht nur an der Kompartimentalisierung der Präsynapse beteiligt ist, sondern auch die Aktivität und den Abbau von Proteinen über das Proteasom und Autophagie

beeinflusst (Hoffmann-Conaway et al., 2020; Montenegro-Venegas et al., 2021). Interessanterweise führt die Deletion von Bassoon in Neuronen zu einer deutlichen Zunahme von Autophagie-Vesikeln an präsynaptischen Endigungen, was auf eine hemmende Rolle von Bassoon auf die basale Autophagie in diesen Kompartimenten hindeutet. Eine Studie zeigt zudem eine Interaktion von Bassoon mit dem Autophagieprotein ATG5, das für den Initiierungsprozess und die Bildung der Phagophore essentiell ist (Okerlund et al., 2017). Künftige Studien sollten klären, welche funktionellen Konsequenzen diese Regulation mit sich bringt, insbesondere, wie sich die Hemmung durch Bassoon auf den Umsatz präsynaptischer Proteine auswirkt und ob ein niedriges Grundniveau an Autophagie notwendig ist, um bei erhöhter synaptischer Aktivität eine kontrollierte Aktivierung dieser Prozesse zu ermöglichen.

Insgesamt zeichnet sich immer deutlicher ab, dass in Neuronen verschiedene Formen der Autophagie existieren, die durch unterschiedliche Mechanismen gesteuert werden, zur Bildung unterschiedlicher Autophagosomenpopulationen führen und spezifische funktionelle Aufgaben erfüllen. Während bei der basalen Autophagie das axonale endoplasmatische Retikulum (ER) als zentrale Membranquelle dient und gleichzeitig

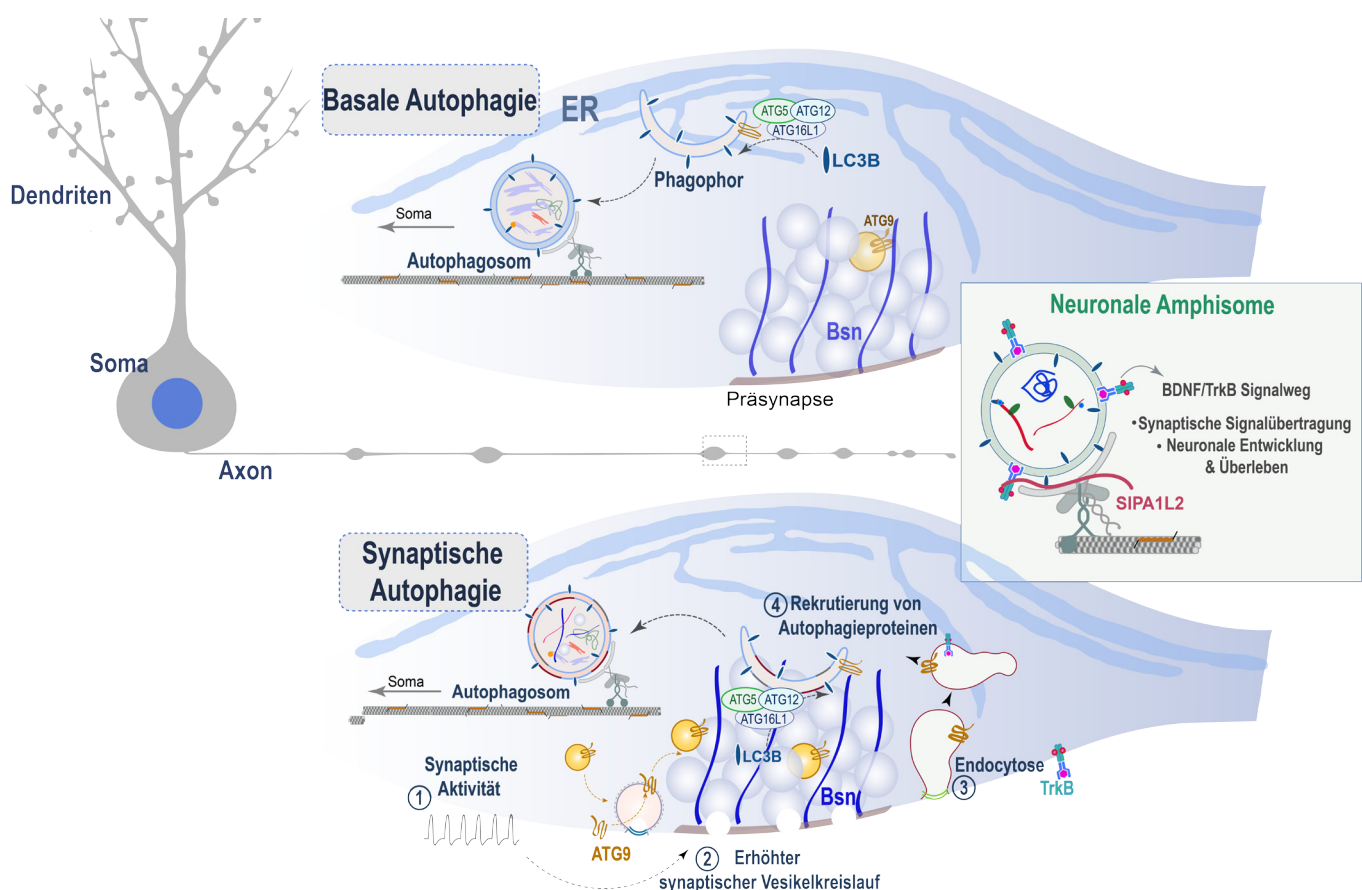


Abbildung 1: Neuronale Autophagie an der Präsynapse

Während basaler Autophagie dient in Axonen und an präsynaptischen Boutons hauptsächlich das glatte ER als Membranendonator für die Biogenese von Autophagosomen. Bei intensiver synaptischer Aktivität (1) verstärkt sich der Kreislauf an synaptischen Vesikeln (2), Endozytose für Membranrückgewinnung findet statt (3) und Autophagieproteine werden rekrutiert und helfen bei der Phagophorbildung (4). Nach der Fusionierung mit dem Endosom wird das maturierte Autophagosome mittels Motorproteinen retrograd zum Soma transportiert. Über diesen Signalweg entstehen auch neuronale Amphisome mit inkoooperiertem TrkB Rezeptor und er ist damit nicht nur wichtig für den Proteinabbau, sondern spielt eine wichtige Rolle für die synaptische Signalübertragung und Funktionalität der Neuronen selbst.

ER-assoziierte Proteine das Hauptmaterial ausmachen, reagiert die aktivitätsabhängige, synaptische Autophagie gezielt auf synaptische Signale und erzeugt Autophagosomen mit distinkten Eigenschaften. Es erscheint plausibel, dass bei dieser Form der Autophagie auch Membranen aus synaptischen Vesikeln sowie aus der Plasmamembran zur Biogenese beitragen. Entsprechend wird erwartet, dass das abzubauende Material dieser Organellen eine ausgeprägte synaptische Signatur trägt. Passend dazu wurde kürzlich gezeigt, dass Autophagosomen auch im somatodendritischen Kompartiment, insbesondere in Dendriten, nach spezifischer synaptischer Stimulation entstehen können. Dabei wurden postsynaptische Proteine als Fracht identifiziert, was auf zusätzliche, möglicherweise stimulus-spezifische Formen der Autophagie in diesem neuronalen Kompartiment hinweist (Kallergi et al., 2022; Shehata et al., 2012).

Nicht-kanonische Funktion der Autophagie in Neuronen

Forschungsergebnisse der letzten Jahre legen nahe, dass Autophagie in Neuronen über ihre klassische Funktion, den Abbau zellulärer Bestandteile, hinaus weitere, spezialisierte Aufgaben übernimmt. Diese zusätzlichen Funktionen scheinen eng mit den besonderen strukturellen und funktionellen Eigenschaften von Neuronen verknüpft zu sein, insbesondere mit ihrer komplexen Morphologie und der anspruchsvollen synaptischen Signalverarbeitung (Grochowska et al., 2022). Ein bemerkenswertes Beispiel dafür sind sogenannte Amphisomen, hybride Organellen, die durch die Fusion eines Autophagosoms mit einem späten Endosom, einer Einzelmembran-Organelle des endolysosomalen Systems, entstehen (Andres-Alonso et al., 2021). Während Amphisomen in nicht-neuronalen Zellen meist nur vorübergehend existieren und rasch mit Lysosomen fusionieren, um das gesammelte Material abzubauen, zeigen unsere und andere Arbeiten, dass diese Organellen in Neuronen deutlich stabiler sind und zusätzlich mit Signalfunktionen ausgestattet sein können (Andres-Alonso et al., 2019; Kononenko et al., 2017). So konnten wir nachweisen, dass neuronale Amphisomen aktivierte Rezeptoren der Tropomyosin-verwandten Kinase B (TrkB) aufnehmen, dem zentralen Rezeptor für den Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Die BDNF/TrkB-Signalachse ist essenziell für zahlreiche neuronale Prozesse, darunter die Neurotransmission, das neuronale Wachstum, synaptische Plastizität sowie Lern- und Gedächtnisfunktionen (Huang & Reichardt, 2001; Wang et al., 2022). Darüber hinaus spielt sie eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen (Wang et al., 2022). Nach der Bindung an BDNF werden aktive TrkB-Rezeptoren in signalfähige Organellen, sogenannte Signalendosomen, internalisiert. Diese werden retrograd von den distalen Stellen des Axons zum Soma transportiert, wo sie die Genexpression beeinflussen können (Huang & Reichardt, 2001). Zwei Studien legen nahe, dass Amphisomen eine zentrale Rolle bei diesem Prozess spielen: Sie sind wichtig für den weiträumigen Transport der BDNF/TrkB-Komplexe und die anschließende Regulation der Genexpression (Kononenko et al., 2017) sowie für die lokale TrkB-Signalgebung an en passant Boutons, die die Neurotransmission steuert (Andres-Alonso et al., 2019). Diese lokale Signalgebung wird durch das Protein SIPA1L2 vermittelt, das einerseits den Transport der Amphisomen vom distalen Axon zum Soma ermöglicht und andererseits die Aktivierung einer Signalkaskade direkt an den Präsynapsen erlaubt. Diese Kaskade verstärkt schließlich die Freisetzung von Neurotransmittern an den entsprechenden synaptischen Stellen (Andres-Alonso et al., 2019). Somit trägt die Autophagie in Neuronen durch die Bildung von TrkB-Amphisomen wesentlich zur synaptischen Plastizität sowie zur neuronalen Verzweigung

und zum Überleben bei. Darüber hinaus weisen diese Erkenntnisse darauf hin, dass Signalamphisomen in Neuronen stabile Strukturen sind, bei denen die Signalrezeptoren an der äußeren Membran lokalisiert und räumlich von der abbauenden Fracht in der inneren Membran getrennt sind. Diese Trennung könnte entscheidend sein, um die Signalstärke der Rezeptoren während des langen Axontransports aufrechtzuerhalten (Andres-Alonso et al., 2021).

Eine zunehmend erforschte, weitere, nicht-kanonische Funktion der Autophagie ist die gezielte Sekretion bestimmter zellulärer Komponenten. Jüngste Studien zeigen, dass in Neuronen von Mäusen das mit der Parkinson-Krankheit assoziierte Protein Alpha-Synuclein über sekretorische Autophagie aus der Zelle ausgeschleust wird, um schädliche intrazelluläre Akkumulationen zu verhindern (Nakamura et al., 2024). Daher bietet dieser Prozess eine potenziell protektive Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen hin. Ergänzend dazu liefert eine Studie in *Drosophila* Hinweise darauf, dass sekretorische Autophagie an aktivitätsabhängigen Umbauprozessen der synaptischen Proteinzusammensetzung beteiligt ist (Chang et al., 2024). Dabei wurden molekulare Komponenten, die die Fusion von Autophagosomen mit der Plasmamembran vermitteln, identifiziert. Ob ein vergleichbarer Mechanismus auch in Säugetierneuronen existiert und welche Bedeutung sekretorische Autophagie dort für die neuronale und synaptische Proteostase hat, bleibt bislang offen, stellt jedoch ein vielversprechendes Forschungsfeld mit weitreichenden Implikationen dar.

Abschließende Bemerkungen und offene Fragen

Der aktuelle Stand der Forschung legt nahe, dass Autophagie in Neuronen besondere, zelltypspezifische Eigenschaften aufweist. Diese scheinen eine direkte Folge der einzigartigen Herausforderungen zu sein, die sich aus der komplexen Morphologie und der hohen funktionellen Belastung durch die synaptische Aktivität ergeben. Zukünftige Studien sollten sich daher verstärkt mit bislang offenen Fragen beschäftigen, wie: Welche molekularen Mechanismen steuern die unterschiedlichen Formen der Autophagie in Neuronen? Wie erfolgt die Auswahl spezifischer Proteine zur Degradation? Inwieweit beeinflusst synaptische Autophagie die synaptische Funktion und Plastizität? Welche Rolle spielt die sekretorische Autophagie in Neuronen – sowohl in Bezug auf Funktion als auch zu degradierendem Material? Die Beantwortung dieser Fragen wird entscheidend dazu beitragen, die komplexe Rolle der Autophagie in der neuronalen Proteostase und Funktion besser zu verstehen und könnte neue therapeutische Ansätze für neurodegenerative Erkrankungen eröffnen.

Glossar

Amphisom:

Hybridvesikel aus Autophagosom und Endosom mit Signalkapazität

Autophagosom:

Doppelmembranvesikel, das beschädigte Organellen oder Proteinaggregate beinhaltet

Axon:

Fortsatz eines Neurons, der elektrische Signale vom Soma zu anderen Nervenzellen oder Muskeln leitet

BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor):

Für Wachstum und die Differenzierung von Neuronen; wirkt über den TrkB-Rezeptor

Endocytose:

Zellulärer Prozess, Material wird aus der Umgebung in die Zelle aufgenommen

Endoplasmatisches Retikulum (ER):

Membranöses Organell, für Proteinbiosynthese und Lipidproduktion

Endosom:

Membranvesikel, entsteht nach Endocytose; Sortieren und Transportieren von zellulärem Material

Exocytose:

Prozess, bei dem Vesikel mit der Plasmamembran verschmelzen und ihren Inhalt extracellulär abgeben

GABARAP (GABA Type A Receptor-Associated Protein):

Mitglied der Atg8-Protein-Familie, beteiligt an der Autophagosomenbildung und beim selektiven Abbau zellulärer Komponenten

Golgi-Apparat:

Organell, das Proteine modifiziert, sortiert und in Vesikel verpackt

LC3 (Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3):

Zentrales Autophagie-Protein der Atg8-Familie; Marker für Autophagosomen

Phagophor:

Membranstruktur bei Initiationsprozess von Autophagie

Präsynapse:

Vorderer Bereich einer Synapse und Teil des Axons; enthält synaptische Vesikel

Soma:

Zellkörper eines Neurons, enthält den Zellkern und biosynthetische Maschinerie

Abkürzungen

ATG: Autophagie-assoziiierter Proteine

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor

ER: Endoplasmatisches Retikulum

GABARAP: GABA Type A Receptor-Associated Protein

LC3: Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3

TrkB: Tropomyosin-verwandten Kinase B

References

- Andres-Alonso, M., Ammar, M. R., Butnaru, I., Gomes, G. M., Acuna Sanhueza, G., Raman, R., Yuanxiang, P., Borgmeyer, M., Lopez-Rojas, J., Raza, S. A., Brice, N., Hausrat, T. J., Macharadze, T., Diaz-Gonzalez, S., Carlton, M., Failla, A. V., Stork, O., Schweizer, M., Gundelfinger, E. D., . . . Kreutz, M. R. (2019). SIPA1L2 controls trafficking and local signaling of TrkB-containing amphisomes at presynaptic terminals. *Nat Commun*, 10(1), 5448. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13224-z>
- Andres-Alonso, M., Kreutz, M. R., & Karpova, A. (2021). Autophagy and the endolysosomal system in presynaptic function. *Cell Mol Life Sci*, 78(6), 2621-2639. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03722-5>
- Bademosi, A. T., Decet, M., Kuenen, S., Calatayud, C., Swerts, J., Gallego, S. F., Schoovaerts, N., Karamanou, S., Louros, N., Martin, E., Sibarita, J. B., Vints, K., Gounko, N. V., Meunier, F. A., Economou, A., Versees, W., Rousseau, F., Schymkowitz, J., Soukup, S. F., & Verstreken, P. (2023). EndophilinA-dependent coupling between activity-induced calcium influx and synaptic autophagy is disrupted by a Parkinson-risk mutation. *Neuron*, 111(9), 1402-1422 e1413. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.02.001>
- Chanaday, N. L., Cousin, M. A., Milosevic, I., Watanabe, S., & Morgan, J. R. (2019). The Synaptic Vesicle Cycle Revisited: New Insights into the Modes and Mechanisms. *J Neurosci*, 39(42), 8209-8216. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1158-19.2019>
- Chang, Y.-C., Gao, Y., Lee, J. Y., Peng, Y.-J., Langen, J., & Chang, K. T. (2024). Identification of secretory autophagy as a mechanism modulating activity-induced synaptic remodeling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(16), e2315958121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2315958121>
- Farre, J. C., & Subramani, S. (2016). Mechanistic insights into selective autophagy pathways: lessons from yeast. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 17(9), 537-552. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.74>
- Grochowska, K. M., Andres-Alonso, M., Karpova, A., & Kreutz, M. R. (2022). The needs of a synapse-How local organelles serve synaptic proteostasis. *EMBO J*, 41(7), e110057. <https://doi.org/10.15252/embj.2021110057>
- Hara, T., Nakamura, K., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakahara, Y., Suzuki-Migishima, R., Yokoyama, M., Mishima, K., Saito, I., Okano, H., & Mizushima, N. (2006). Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature*, 441(7095), 885-889. <https://doi.org/10.1038/nature04724>
- Hernandez-Diaz, S., Martinez-Olondo, P., Sanchez-Mirasierra, I., Montecinos, C., Ghimire, S., & Soukup, S.-F. (2023). Synaptogyrin regulates neuronal activity dependent autophagy to degrade synaptic vesicle components and pathological Tau. *bioRxiv*, 2023.2007.2004.547658. <https://doi.org/10.1101/2023.07.04.547658>
- Hoffmann-Conaway, S., Brockmann, M. M., Schneider, K., Annamneedi, A., Rahman, K. A., Bruns, C., Textoris-Taube, K., Trimbuch, T., Smalla, K. H., Rosenmund, C., Gundelfinger, E. D., Garner, C. C., & Montenegro-Venegas, C. (2020). Parkin contributes to synaptic vesicle autophagy in Bassoon-deficient mice. *Elife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.56590>
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 677-736. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
- Jin, M., & Cai, S.-Q. (2023). Mechanisms Underlying Brain Aging Under Normal and Pathological Conditions. *Neuroscience Bulletin*, 39(2), 303-314. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00969-9>
- Kallergi, E., Daskalaki, A. D., Kolaxi, A., Camus, C., Ioannou, E., Mercaldo, V., Haberkant, P., Stein, F., Sidiropoulou, K., Dalezios, Y., Savitski, M. M., Bagni, C., Choquet, D., Hosy, E., & Nikolettoulou, V. (2022). Dendritic autophagy degrades postsynaptic proteins and is required for long-term synaptic depression in mice. *Nat Commun*, 13(1), 680. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28301-z>
- Kargbo-Hill, S. E., & Colon-Ramos, D. A. (2020). The Journey of the Synaptic Autophagosome: A Cell Biological Perspective. *Neuron*, 105(6), 961-973. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.01.018>
- Karpova, A., Hiesinger, P. R., Kuijpers, M., Albrecht, A., Kirstein, J., Andres-Alonso, M., Biermeier, A., Eickholt, B. J., Mikhaylova, M., Maglione, M., Montenegro-Venegas, C., Sigrist, S. J., Gundelfinger, E. D., Haucke, V., & Kreutz, M. R. (2025). Neuronal autophagy in the control of synapse function. *Neuron*, 113(7), 974-990. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2025.01.019>
- Komatsu, M., Waguri, S., Chiba, T., Murata, S., Iwata, J., Tanida, I., Ueno, T., Koike, M., Uchiyama, Y., Kominami, E., & Tanaka, K. (2006). Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature*, 441(7095), 880-884. <https://doi.org/10.1038/nature04723>
- Komatsu, M., Wang, Q. J., Holstein, G. R., Friedrich, V. L., Jr.,

- Iwata, J., Kominami, E., Chait, B. T., Tanaka, K., & Yue, Z. (2007). Essential role for autophagy protein Atg7 in the maintenance of axonal homeostasis and the prevention of axonal degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(36), 14489–14494. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701311104>
- Kononenko, N. L., Classen, G. A., Kuijpers, M., Puchkov, D., Maritzen, T., Tempes, A., Malik, A. R., Skalecka, A., Bera, S., Jaworski, J., & Haucke, V. (2017). Retrograde transport of TrkB-containing autophagosomes via the adaptor AP-2 mediates neuronal complexity and prevents neurodegeneration. *Nat Commun*, 8, 14819. <https://doi.org/10.1038/ncomms14819>
- Kuijpers, M., Kochlamazashvili, G., Stumpf, A., Puchkov, D., Swaminathan, A., Lucht, M. T., Krause, E., Maritzen, T., Schmitz, D., & Haucke, V. (2022). Neuronal Autophagy Regulates Presynaptic Neurotransmission by Controlling the Axonal Endoplasmic Reticulum. *Neuron*, 110(4), 734. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.01.029>
- Li, X. G., Somogyi, P., Ylinen, A., & Buzsaki, G. (1994). The hippocampal CA3 network: an in vivo intracellular labeling study. *J Comp Neurol*, 339(2), 181–208. <https://doi.org/10.1002/cne.903390204>
- Liang, Y., & Sigrist, S. (2018). Autophagy and proteostasis in the control of synapse aging and disease. *Curr Opin Neurobiol*, 48, 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.12.006>
- Maday, S., & Holzbaur, E. L. (2014). Autophagosome biogenesis in primary neurons follows an ordered and spatially regulated pathway. *Dev Cell*, 30(1), 71–85. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.06.001>
- Maday, S., & Holzbaur, E. L. (2016). Compartment-Specific Regulation of Autophagy in Primary Neurons. *J Neurosci*, 36(22), 5933–5945. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4401-15.2016>
- Metaxakis, A., Ploumi, C., & Tavernarakis, N. (2018). Autophagy in Age-Associated Neurodegeneration. *Cells*, 7(5).
- Mizushima, N. (2020). The ATG conjugation systems in autophagy. *Curr Opin Cell Biol*, 63, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2019.12.001>
- Mizushima, N., Yamamoto, A., Matsui, M., Yoshimori, T., & Ohsumi, Y. (2004). In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol Biol Cell*, 15(3), 1101–1111. <https://doi.org/10.1091/mbc.e03-09-0704>
- Montenegro-Venegas, C., Fienko, S., Anni, D., Pina-Fernandez, E., Frischknecht, R., & Fejtova, A. (2021). Bassoon inhibits proteasome activity via interaction with PSMB4. *Cell Mol Life Sci*, 78(4), 1545–1563. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03590-z>
- Nakamura, Y., Sawai, T., Kakiuchi, K., & Arawaka, S. (2024). Neuronal activity promotes secretory autophagy for the extracellular release of α -synuclein. *Journal of Biological Chemistry*, 300(7), 107419. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107419>
- Nixon, R. A., & Rubinsztein, D. C. (2024). Mechanisms of autophagy-lysosome dysfunction in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(11), 926–946. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00757-5>
- Okerlund, N. D., Schneider, K., Leal-Ortiz, S., Montenegro-Venegas, C., Kim, S. A., Garner, L. C., Waites, C. L., Gundelfinger, E. D., Reimer, R. J., & Garner, C. C. (2017). Bassoon Controls Presynaptic Autophagy through Atg5. *Neuron*, 93(4), 897–913 e897. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.026>
- Palmer, J. E., Wilson, N., Son, S. M., Obrocki, P., Wrobel, L., Rob, M., Takla, M., Korolchuk, V. I., & Rubinsztein, D. C. (2025). Autophagy, aging, and age-related neurodegeneration. *Neuron*, 113(1), 29–48. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.09.015>
- Rangaraju, V., Calloway, N., & Ryan, T. A. (2014). Activity-driven local ATP synthesis is required for synaptic function. *Cell*, 156(4), 825–835. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.042>
- Shehata, M., Matsumura, H., Okubo-Suzuki, R., Ohkawa, N., & Inokuchi, K. (2012). Neuronal stimulation induces autophagy in hippocampal neurons that is involved in AMPA receptor degradation after chemical long-term depression. *J Neurosci*, 32(30), 10413–10422. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4533-11.2012>
- Smith, E. M., Coughlan, M. L., & Maday, S. (2025). Turning garbage into gold: Autophagy in synaptic function. *Curr Opin Neurobiol*, 90, 102937. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2024.102937>
- Soukup, S. F., Kuenen, S., Vanhauwaert, R., Manetsberger, J., Hernandez-Diaz, S., Swerts, J., Schoovaerts, N., Vilain, S., Gounko, N. V., Vints, K., Geens, A., De Strooper, B., & Verstreken, P. (2016). A LRRK2-Dependent EndophilinA Phosphomethyl Is Critical for Macroautophagy at Presynaptic Terminals. *Neuron*, 92(4), 829–844. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.037>
- Stavoe, A. K. H., & Holzbaur, E. L. F. (2019). Autophagy in Neurons. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 35, 477–500. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100818-125242>
- Tan, C.-C., Yu, J.-T., Tan, M.-S., Jiang, T., Zhu, X.-C., & Tan, L. (2014). Autophagy in aging and neurodegenerative diseases: implications for pathogenesis and therapy. *Neurobiology of Aging*, 35(5), 941–957. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.019>
- Vanhauwaert, R., Kuenen, S., Masius, R., Bademosi, A., Manetsberger, J., Schoovaerts, N., Bounti, L., Gontcharenko, S., Swerts, J., Vilain, S., Picillo, M., Barone, P., Munshi, S. T., de Vrij, F. M., Kushner, S. A., Gounko, N. V., Mandemakers, W., Bonifati, V., Meunier, F. A., . . . Verstreken, P. (2017). The SAC1 domain in synaptotagmin is required for autophagosome maturation at presynaptic terminals. *EMBO J*, 36(10), 1392–1411. <https://doi.org/10.15252/embj.201695773>
- Wang, C. S., Kavalali, E. T., & Monteggia, L. M. (2022). BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders. *Cell*, 185(1), 62–76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.003>
- Wang, T., Martin, S., Papadopoulos, A., Harper, C. B., Mavlyutov, T. A., Niranjan, D., Glass, N. R., Cooper-White, J. J., Sibarita, J. B., Choquet, D., Davletov, B., & Meunier, F. A. (2015). Control of autophagosome axonal retrograde flux by presynaptic activity unveiled using botulinum neurotoxin type a. *J Neurosci*, 35(15), 6179–6194. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3757-14.2015>
- Wosnitzka, E., Gambarotto, L., & Nikolettou, V. (2025). Macroautophagy at the service of synapses. *Curr Opin Neurobiol*, 93, 103054. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2025.103054>
- Yang, S., Park, D., Manning, L., Hill, S. E., Cao, M., Xuan, Z., Gonzalez, I., Dong, Y., Clark, B., Shao, L., Okeke, I., Almoril-Porras, A., Bai, J., De Camilli, P., & Colon-Ramos, D. A. (2022). Presynaptic autophagy is coupled to the synaptic vesicle cycle via ATG-9. *Neuron*, 110(5), 824–840 e810. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.12.031>
- Ziv, N. E. (2018). Maintaining the active zone: Demand, supply and disposal of core active zone proteins. *Neurosci Res*, 127, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2017.09.014>



Catrin Schweizer

AG Kreutz
Leibniz Institut für Neurobiologie
Brenneckestr. 6
39120 Magdeburg

Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg
Falkenried 94
20251 Hamburg
catrin.schweizer@lin-magdeburg.de

Catrin Schweizer stammt ursprünglich aus München und studierte Biomedical Neuroscience im Master an der Technischen Universität München. Seit August 2022 promoviert sie im Kreutz Lab – ‚Dendritische Organellen und synaptische Funktion‘ in einer Gastgruppe am ZMNH. Ihr wissenschaftlicher Fokus liegt auf der Autophagie in Neuronen – insbesondere auf der Charakterisierung von Hybridorganellen wie Amphisomen und deren nicht-kanonischer Biogenese. Zur Untersuchung dieser Prozesse nutzt sie vorrangig Immunzytochemie (Proteinmarkierung in fixierten Neuronen), Konfokalmikroskopie sowie die Bildanalyse-Software ImageJ.



Dr. Maria Andres-Alonso

AG Kreutz
Leibniz Institut für Neurobiologie
Brenneckestr. 6
39120 Magdeburg

Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg
Falkenried 94
20251 Hamburg
maria.andres-alonso-ext@zmnh.uni-hamburg.de
ORCID: 0000-0002-1585-539X

Maria Andres-Alonso studierte Biologie an der Universität von Navarre, Spanien. Sie absolvierte ihr Masterstudium in Neurowissenschaften am University College London in Großbritannien. Danach promovierte sie am Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magdeburg, wo sie sich zunehmend für die Biologie der Synapsen interessierte. Derzeit ist sie als Senior Postdoktorandin am Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH) tätig. Ihre Forschungsschwerpunkte konzentrieren sich auf die Mechanismen neuronaler Proteostase – insbesondere der neuronalen Autophagie und mikrosekretorischen Wege in Dendriten – sowie darauf, wie neuronale Organellen zur synaptischen Kommunikation beitragen.

Wissenschaftlicher Beitrag

Christina Steffke^{1,2*}, Alberto Catanese^{3*}

Neuronale Pentraxine: eine Proteinfamilie von zunehmender Bedeutung für neurodegenerative Erkrankungen

Abstract

The incidence of neurodegenerative diseases (ND) is steadily increasing due to the aging population. In 2019, dementia was already the fourth most common cause of death in Europe. Due to the fact that these diseases can still only be treated symptomatically and cannot be cured, they represent a major challenge for patients, relatives and the healthcare system. In order to better test new drug approaches, markers in the blood or cerebrospinal fluid are needed. These so-called biomarkers can provide information about the condition of the neurons and the course of the disease. Since synaptic changes are particularly prominent in ND, synaptic proteins are interesting candidates to be used as biomarkers. In this context, the protein family of neuronal pentraxins, which have already been investigated in various NDs in recent years, is of particular relevance. These proteins not only appear to be involved in disease development, but also provide a reliable indication of synaptic and neuronal damage through efficient measurements in blood and cerebrospinal fluid. In addition, the level correlate with the clinical status of patients and respond to therapeutic approaches that are thought to have a neuroprotective effect. In the following manuscript, we summarize the current literature highlighting the important role of neuropentraxins as biomarkers in ND.

Keywords: Neuropentraxins, Neurodegeneration, Biomarker

Zusammenfassung

Die Inzidenz von neurodegenerativen Erkrankungen (NE) steigt aufgrund der progredient alternden Population stetig an. Bereits 2019 repräsentierten allein Demenzen die vierthäufigste Todesursache in Europa. Durch die Tatsache, dass diese Krankheiten weiterhin nur symptomatisch behandelt werden können und nicht heilbar sind, stellen sie eine große Herausforderung für Patient, Angehörige und das Gesundheitssystem dar. Um neue Therapien besser testen zu können, benötigt man Marker im Blut oder Nervenwasser, die Hinweise über den Zustand der Nervenzellen und den Krankheitsverlauf liefern können, sogenannte Biomarker. Da insbesondere synaptische Veränderungen bei NE nachgewiesen werden können, bilden synaptische Proteine einen interessanten Ansatz, als solche Biomarker genutzt zu werden. In diesem Zusammenhang richtet sich der Fokus auf die Proteinfamilie der neuronalen Pentraxine, welche bereits in den letzten Jahren in diversen NE untersucht wurde. Dabei scheinen sie nicht nur an der Krankheitsentstehung beteiligt zu sein, sondern auch durch effiziente Messungen in Blut

und Liquor einen zuverlässigen Hinweis auf synaptische und neuronale Schäden zu geben. Darüber hinaus korrelieren die Level mit dem klinischen Status der Patienten und reagieren auf therapeutische Ansätze, denen eine neuroprotektive Wirkung nachgesagt wird. In der folgenden Arbeit fassen wir die aktuelle Literatur zusammen, die die wichtige Rolle der Neuropentraxine als Biomarker bei NE hervorhebt.

Schlüsselwörter: Neuropentraxine, Neurodegeneration, Biomarker

Familie der Neuropentraxine

Die neuronalen Pentraxine (NPTX) stellen eine Untergruppe der Pentraxine dar, welche sich durch die Ausprägung einer sogenannten Pentraxin-Domäne ausweisen (Wang et al., 2020). Diese Pentraxinfamilie beinhaltet drei Proteine: NPTX1, NPTX2 und den zugehörigen Rezeptor NPTXR, die zwischen 1995 und 1997 erstmals beschrieben wurden (Dodds et al., 1997; Hsu & Perin, 1995; Schlimgen et al., 1995).

Interessanterweise befinden sich alle drei Neuropentraxine vor allem an den synaptischen Kontakten zwischen Neuronen, und clustern dabei entweder miteinander in pentameren Strukturen oder mit Rezeptoren des Neurotransmitters Glutamat an der Postsynapse (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA)-R). Während der NPTXR hauptsächlich fest in der postsynaptischen Membran lokalisiert und mit AMPA-R gruppiert ist, befinden sich NPTX1 und NPTX2 in Vesikeln auf der präsynaptischen Seite, und werden unter bestimmten Bedingungen von der Nervenzelle sezerniert (Abbildung 1A).

Physiologische Funktionen von Neuropentraxinen

Aufgrund ihrer Position an den Kontaktpunkten zwischen Neuronen spielen neuronale Pentraxine eine sehr große Rolle bei der Entwicklung des neuronalen Netzwerkes, Ausbildung von Synapsen und Ausprägung der synaptischen Plastizität (O'Brien et al., 1999, 2002; Xu et al., 2003; Sia et al., 2007; Figueiro-Silva et al., 2015; Farhy-Tselnick et al., 2017). Hauptanteil an diesen Funktionen hat dabei die Clusterbildung zwischen dem NPTXR und AMPA-R am postsynaptischen Ende. Ist die neuronale Aktivität erhöht, kommt es zu einem Einstrom von Calcium auf der präsynaptischen Seite, sodass NPTX2 freigegeben wird. Folglich kommt es auf der postsynaptischen Seite zu einer vermehrten Rekrutierung und Dynamik von AMPA-Rezeptoren (Tsui et al., 1996; O'Brien et al., 1999). Dies ist notwendig, um synaptische Kontakte zu festigen oder neue Synapsen aufzubauen (beispielsweise während des Lernens). Zudem wird vermutet, dass die sekretorischen NPTXs und der Rezeptor aufgrund ihrer multimeren Struktur für mehr Stabilität an der Postsynapse sorgen und generell an der strukturellen Organisation der Prä- und Postsynapse beteiligt sind (Yuzaki, 2025). Die Sekretion von NPTX1 findet im Gegensatz dazu aktivitäts-unabhängig statt und unterstützt als Komplex mit NPTX2 das Clustering von AMPA-Rezeptoren (Xu et al., 2003) (Abbildung 1B). Jedoch gibt es auch Hinweise, dass NPTX1 bei artifiziell erzeugter Neurotoxizität mit erniedrigten Kalium-Level über Aktivierung der Glykogen Synthase Kinase 3 (GSK3) vermehrt in der Nervenzelle produziert und sezerniert wird, was schlussendlich zu einem programmierten Zelltod führt. Dies konnte durch eine Blockierung der NPTX1-mRNS und somit Reduktion der NPTX1-Level verhindert werden (DeGregorio-Rocasolano et al., 2001; Enguita et al., 2005) (Abbildung 1C).

* Corresponding authors: Christina Steffke, Alberto Catanese

1 Anatomie und Zellbiologie, Universität Ulm, Albert-Einstein-Allee 11, 89069 Ulm, Deutschland, christina.steffke@uni-ulm.de

2 Klinik für Neurologie, Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm, ORCID: 0000-0001-7539-6204

3 Neuroanatomie, Anatomie und Zellbiologie, Universität Freiburg, Albertstraße 23, 79104 Freiburg, Deutschland, alberto.catanese@anat.uni-freiburg.de, ORCID: 0000-0002-8266-4913

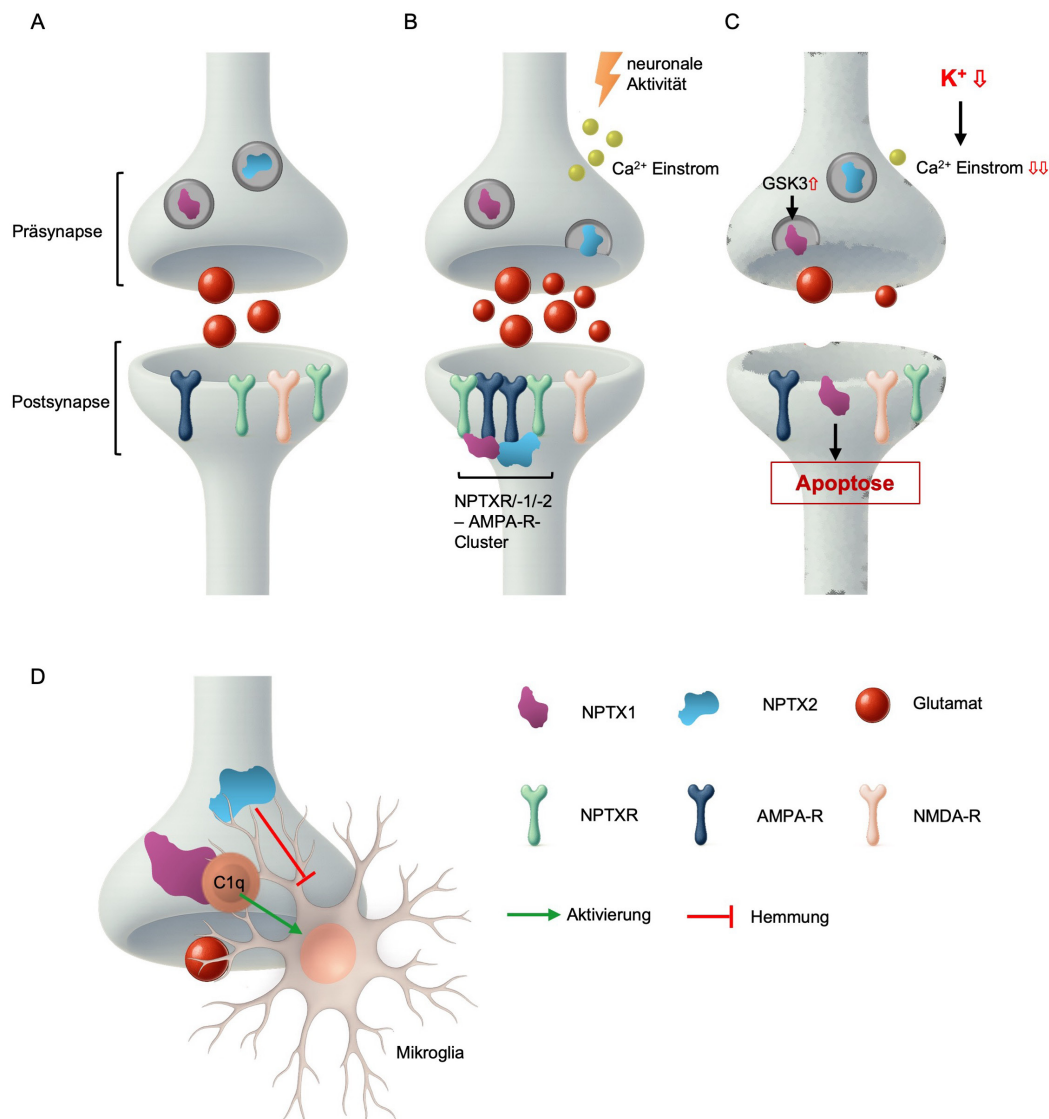


Abbildung 1: Physiologische Funktionen von Neuropeptaxinen

(A) Schematische Darstellung der Lokalisation von NPTX1, NPTX2 und NPTXR an der ruhenden Synapse. **(B)** Unter erhöhter neuronaler Aktivität kommt es zur Sekretion von NPTX2 und anschließender AMPA-R Rekrutierung und Clustering an der Postsynapse. **(C)** Unter artifizieller Hyperpolarisation durch Kalium-Deprivation kommt es über Aktivierung der GSK3 zu vermehrter Bildung und Sekretion von NPTX1 mit anschließender Einleitung von Apoptose. **(D)** Während NPTX1 den Komplementfaktor C1q bindet und so die Phagozytose der Synapse über Mikroglia einleitet, hat NPTX2 eine hemmende Wirkung auf diesen Prozess.

Abkürzungen: AMPA-R α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; C1q Komplementfaktor C1q; GSK3 Glykogen Synthase Kinase 3; NMDA-R N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor; NPTX neuronales Pentraxin

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der NPTXs mit anderen Pentraxinen, die maßgeblich an unserem Immunsystem und Entzündungsreaktionen beteiligt sind (C-reaktives Protein (CRP), Pentraxin 3 (PTX3) und Serum Amyloid P Component (SAP)), geht man davon aus, dass erstere auch eine Rolle bei Neuroinflammation spielen könnten. Tatsächlich wurde kürzlich gezeigt, dass NPTX1 einen direkten Bindungspartner des Komplementfaktors C1q an Synapsen darstellt. Dies dient als Signal für Mikroglia (Immunzellen des zentralen Nervensystems), diese Synapsen zu phagozytieren und abzubauen (Kovács et al., 2021). Darüber hinaus ist auch NPTX2 an der Regulation des Komplementsystems beteiligt. Schließlich führt eine Verringerung von NPTX2, wie es beispielsweise bei Alzheimer-Demenz der Fall ist (s.u.), zu einer Überaktivierung des Komplementsystems und somit zu einem vermehrten Abbau von Synapsen durch Mikroglia und erhöhter Neuroinflammation (Zhou et al., 2023) (Abbildung 1D).

Neuropeptaxin-assoziierte Erkrankungen

Grundsätzlich sind derzeit nur wenige Erkrankungen bekannt, welche in kausalem Zusammenhang mit Mutationen in den Genen für Neuropeptaxine stehen.

Dazu zählt zum einen die autosomal-dominante zerebelläre Ataxie. Tatsächlich führen verschiedene Missense-Varianten im *NPTX1*-Gen, charakterisiert durch eine Haploinsuffizienz des NPTX1-Proteins, zu einer vergleichsweise milden Form der Ataxie, wobei sich zusätzlich zu Ausfallerscheinungen des Kleinhirns auch kognitive Einschränkungen im Sinne von reduzierter Aufmerksamkeit und eingeschränkten exekutiven Funktionen (Arbeitsgedächtnis, zielgerichtete Steuerung von Verhalten) zeigen. Da NPTX1 in den Hauptnervenzellen des Kleinhirns (Purkinje-Zellen) exprimiert wird und dort mit dem endoplasmatischen Retikulum (ER) co-lokalisiert, überrascht es nicht, dass

die Mutationen nachweislich einen vom ER ausgehenden zellulären Stress verursachen, der schlussendlich zum Zelluntergang führt (Coutelier et al., 2022; Deppe et al., 2022). Zusätzlich zu den 3 gefundenen NPTX1-Varianten in erwachsenen Patienten wurde kürzlich in einem Report eine Neumutation, ebenfalls mit Missense-Mechanismus, bei einer 6-jährigen Patientin beschrieben, die das klinische Bild einer zerebellären Ataxie und zusätzlich epileptische Anfälle bot (Schöggel et al., 2022). Somit kann NPTX1 sowohl mit adulten als auch pädiatrischen Formen der Kleinhirnataxie in Verbindung gebracht werden.

In Bezug auf NPTX2 wird dagegen ein enger Zusammenhang mit unserem zirkadianen Rhythmus gesehen. Da NPTX2 abhängig von der neuronalen Aktivität an der Präsynapse ausgeschüttet wird, ist es nicht verwunderlich, dass dies eine Abhängigkeit von Schlaf-Wach-Phasen aufweist. In der Tat konnte sowohl innerhalb von Nervenzellen bei Mäusen als auch im Liquor von gesunden Menschen gezeigt werden, dass die Level von NPTX2 während des Schlafens (=geringere Aktivität) stark absinken, und anschließend in Wachphasen wieder ansteigen. Zusätzlich sorgt ein absichtlich induzierter Schlafmangel zu ebenfalls erhöhter Ausschüttung des neuronalen Pentraxins. In darauffolgenden Schlafphasen ist der Abfall des extrazellulären NPTX2-Spiegels umso drastischer (Xiao et al., 2021; Zhou et al., 2023). Bemerkenswerterweise ist NPTX2 auch in Liquor von Narkolepsie-Patienten reduziert, eine Erkrankung, die sich durch eine gestörte Wach-Schlaf-Regulation auszeichnet (Crocker et al., 2005). Hierbei wurde zunächst eine Korrelation zwischen dem "Schlafpeptid" Orexin A und NPTX2 vermutet. Jedoch konnte mit Hilfe einer NPTX2-knock-out (KO) Maus bewiesen werden, dass allein durch die Herunterregulation des neuronalen Pentraxins ohne Verlust von Orexin A eine Störung des zirkadianen Rhythmus hervorgerufen werden kann (Roh et al., 2023). Hinzu kommt, dass insbesondere ältere Menschen mit und ohne neurodegenerative Erkrankungen vermehrt an zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen leiden. Faszinierenderweise zeigen diese Personen reduzierte NPTX2-Level im Nervenwasser auf, sodass ein direkter Zusammenhang vermutet werden kann (s.u. "Potenzial als Biomarker"). Jedoch ist zu erwähnen, dass bis heute keine Mutation im NPTX2-Gen bekannt ist und kausal mit Schlafstörungen in Verbindung gebracht werden konnte.

Rolle von Neuropentraxinen in neurodegenerativen Erkrankungen

Der Begriff "neurodegenerative Erkrankungen" (NE) umfasst Krankheiten, in denen es insbesondere in späteren Stadien zu einem Absterben von Nervenzellen kommt. Die synaptische Dysfunktion ist eines der Hauptmerkmale, das verschiedene NE gemeinsam haben. Auffällig dabei ist die Dysregulation sowohl

zwischen neuronaler Erregung und Inhibition, also auch innerhalb der erregenden Glutamaterezeptoren (AMPA-R und N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor (NMDA-R)), die maßgeblich zu kognitiven Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten beitragen, ein Charakteristikum von einer Reihe von neurodegenerativen und psychiatrischen Störungen (Blum & Levi, 2024; Gasiorowska et al., 2021; Liu et al., 2021).

Aufgrund ihrer fundamentalen Funktion bei der Regulation von Glutamaterezeptoren ist es vorstellbar, dass die NPTXs direkt an der Entstehung der synaptischen Pathologie beteiligt sind. Schließlich wurden bereits für verschiedene NE Auffälligkeiten bei den neuronalen Pentraxinen entdeckt.

Die häufigste Krankheit dieser Art ist die Alzheimer-Demenz, bei der es progressiv zu einem Verlust der unterschiedlichen Gedächtnisleistungen kommt. Interessanterweise zeigten Analysen von postmortem Gewebe aus Alzheimer-Patienten, dass die Level von NPTX2 auf Protein und auf mRNA-Ebene signifikant reduziert waren. Dabei war die Verringerung von NPTX2 spezifisch für jene Individuen, die zu Lebzeiten kognitive Einschränkungen präsentierten, was eine Korrelation von NPTX2 mit der kognitiven Leistung vermuten lässt. Darüber hinaus deckte dieselbe Studie auf, dass ein genetischer KO von NPTX2 zusammen mit einer Akkumulation von Amyloid-beta für eine Übererregung des neuronalen Netzwerkes sorgte, was schlussendlich toxisch für die Nervenzellen wurde und zu ihrem Untergang führte (Xiao et al., 2017).

Bereits 2006 konnte nachgewiesen werden, dass im Vergleich zu der vermeintlich protektiven Wirkung von NPTX2 NPTX1 eine ganz gegensätzliche Rolle bei Alzheimer spielen könnte. So scheint es, dass die Ansammlung von toxischen A-Beta-Aggregaten zu einer Steigerung von NPTX1-Level führte, was einen programmierten Zelltod zur Folge hatte. Eine artifizielle Verringerung von NPTX1 konnte dagegen den Verlust von Synapsen und Nervenzellen aufhalten (Abad et al., 2006) (Abbildung 2A).

Auch für Morbus Parkinson, eine NE charakterisiert durch Bewegungsstörungen wie Hypokinese, Rigor und Tremor, wurden Veränderungen in Bezug auf NPTXs beschrieben. Im Gegensatz zur Alzheimer-Demenz findet sich hier eine massiv erhöhte Expression von NPTX2 in bestimmten Hirnarealen von Parkinson-Patienten. Zudem scheint das Protein in den für Parkinson typischen Aggregaten - Lewy Bodies - eingeschlossen zu sein (Moran et al., 2008). Faszinierenderweise präsentieren Schlafstörungen ein stereotypes Symptom für Parkinson, an welchen, wie oben beschrieben, NPTX2 entscheidend beteiligt sein könnte.

Abgesehen davon wird auch NPTX1 eine Rolle bei Morbus Parkinson zugeschrieben. In der Tat ist dieses Pentraxin im Spätstadium der Erkrankung deutlich reduziert, insbesondere dann, wenn eine Parkinson-assoziierte Demenz auftritt (Warth Perez Arias et al., 2023). Dies unterstreicht einmal mehr die mögliche

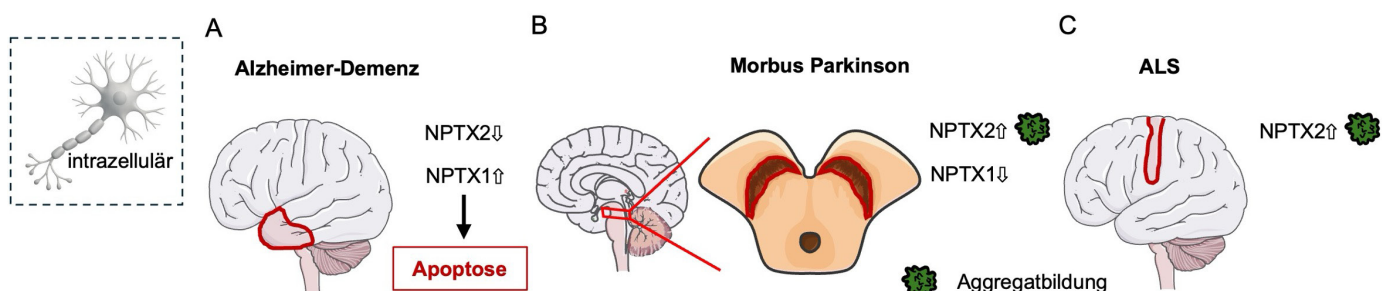


Abbildung 2: Veränderungen der neuronalen Pentraxine innerhalb der Nervenzelle bei unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen
(A) Bei Alzheimer-Demenz finden sich verringerte NPTX2-Level, während erhöhte NPTX1-Level zum Zelluntergang führen. **(B)** In Gehirnen von Morbus Parkinson Patienten lagert sich NPTX2 in Proteinaggregaten ab, während NPTX1 weniger exprimiert wird. **(C)** Bei der ALS co-lokalisiert NPTX2 mit TDP-43-Aggregaten und ist somit intrazellulär erhöht.

Abkürzungen: ALS Amyotrophe Lateralsklerose; NPTX neuronales Pentraxin; TDP-43 Transactive response DNA binding protein 43 kDa

Verknüpfung zwischen NPTXs, synaptischer Dysfunktion und kognitiven Einschränkungen (Abbildung 2B).

Abschließend sollten auch die Entdeckungen in Bezug auf Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), eine NE mit Untergang des ersten und zweiten Motorneurons, kurz erwähnt werden. Charakteristisch für die meisten Fälle der ALS ist eine Ausbildung von Aggregaten, die das bestimmte Protein "Transactive response DNA binding protein 43 kDa" (TDP-43) enthalten. Erst kürzlich wurde aufgezeigt, dass NPTX2 in diesen angehäuften Proteinclustern gefangen ist. Außerdem hatte eine künstlich erzeugte Überexpression von NPTX2 toxische Auswirkungen auf Nervenzellen, die durch die anschließende Reduktion von NPTX2 gerettet werden konnten (Hruska-Plochan et al., 2024) (Abbildung 2C).

Zusammenfassend ist den neuronalen Pentraxinen definitiv eine Beteiligung an der Entstehung oder zumindest dem Fortschreiten von NE aufgrund von synaptischen Ausfällen zuzuschreiben. Dennoch bleibt bis heute ungeklärt, ob die beobachteten Veränderungen Ursache oder Konsequenz der jeweiligen Krankheit darstellen. Schließlich ist bekannt, dass die Level von Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ein wichtiges Protein für die Entstehung und Entwicklung von Nervenzellen, bei verschiedenen NE reduziert sind, was folglich zu einer verminderten NPTX2-Synthese führen könnte, da BDNF nachweislich die NPTX2-Expression reguliert (Mariga et al., 2015; Lima Giacobbo et al., 2019). Andererseits werden die NPTX-Konzentrationen auch von neuronaler Aktivität beeinflusst, die bei NE durchaus verändert ist (Haddad et al., 2020). Dementsprechend könnten die NPTX-Level als Folge der alternierenden Aktivität im neuronalen Netzwerk bei NE beeinträchtigt sein.

Gleichzeitig sind die NPTXs jedoch auch an pathologischen Phänotypen beteiligt, wie beispielsweise NPTX2 an der TDP-43-Pathologie, NPTX1 an ER-Stress oder beide an der Komplementaktivierung und Verlust von Synapsen (s.o.) (Kovács et al., 2021; Coutelier et al., 2022; Zhou et al., 2023; Hruska-Plochan et al., 2024), sodass diese auch ursächlich zum Krankheitsprogress beitragen könnten.

Potenzial als Biomarker

Aufgrund ihrer wichtigen Rolle in der neuronalen (Patho-)Physiologie vor allem an der Synapse wurden die NPTX-Level als potenzielle Biomarker für oben erwähnte neurologische Erkrankungen untersucht. Dafür wurde ein Großteil der Messungen im Liquor durchgeführt, da dieser aufgrund seines direkten Kontaktes mit dem Gehirn höhere Konzentrationen der synaptischen Proteine aufweist.

Bezüglich NPTX1 und NPTXR finden sich die Liquorwerte in Phasen der leichten kognitiven Beeinträchtigung, sowie präsymptomatischen und frühsymptomatischen Stadien der Alzheimer-Erkrankungen deutlich erhöht, während sie mit dem Fortschreiten der Krankheit in späteren Stadien unter das Niveau von gesunden Probanden abfallen. Diese Beobachtungen verdeutlichen einen dynamischen Trend für diese beiden Marker in Bezug auf den Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung (Yin et al., 2009; Duits et al., 2018; Ma et al., 2018; Lim et al., 2020; Dulewicz et al., 2021, 2023).

Interessanterweise wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Demenzformen stets eine Verringerung der NPTX2-Konzentration im Nervenwasser verglichen mit nicht erkrankten Individuen festgestellt (Van Der Ende et al., 2020; Montoliu-Gaya et al., 2025). Dazu zählt nicht nur die häufigste Demenzform der Alzheimer-Erkrankung, sondern auch Frontotemporale Demenz (FTD) und Lewy-Body-Demenz (van der Ende et al., 2019;

Barschke et al., 2020; Remnestål et al., 2020; Boiten et al., 2021). Auch wenn bei allen drei Krankheiten unterschiedliche Hirnareale (zumindest initial) betroffen sind, zeichnen sich alle mit dem Verlust kognitiver Funktionen aus, die grundsätzlich mit synaptischer Funktionalität assoziiert werden.

Allerdings reicht auch schon eine leichte kognitive Beeinträchtigung in Abwesenheit einer Demenz-Diagnose aus, dass NPTX2 im Liquor verringert ist (Galasko et al., 2019) (Abbildung 3).

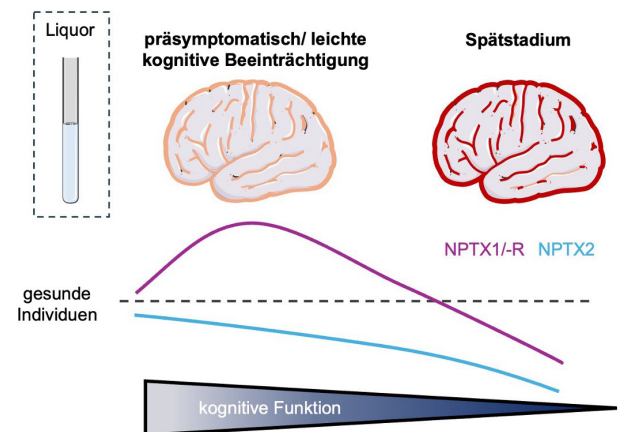


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Konzentrationen der NPTXs im Liquor in Abhängigkeit von der kognitiven Leistung

Während NPTX1 und NPTXR bei leichter kognitiver Beeinträchtigung weit über dem Normwert liegen, und bei anschließendem Fortschreiten der kognitiven Einschränkung erst unter die Level von gesunden Individuen fallen, liegen die Konzentrationen von NPTX2 im Nervenwasser bereits in den Anfangsphasen unterhalb des Normbereiches und sinken im Verlauf noch weiter ab.

Abkürzung: NPTX neuronales Pentraxin

Erstaunlich ist, dass die Liquorkonzentrationen von NPTX2 mit dem bei Alzheimer akkumulierten Protein Amyloid-Beta signifikant korrelieren (Nilsson et al., 2021). Zudem ist es äußerst bemerkenswert, dass sowohl bei der Alzheimer-Demenz, als auch bei der FTD die NPTX2-Level signifikant mit den klinischen Veränderungen der Patienten korrelierten (Xiao Mei-Fang et al., 2017; Van Der Ende et al., 2020). Doch nicht nur für dementielle Erkrankungen wurde dieses Phänomen beobachtet. Bei Patienten mit ALS deuteten erhöhte NPTX2-Level im Blut auf eine signifikant schnellere Krankheitsprogression und verkürzte Lebenszeit hin. Unter diesen Patienten waren auch Individuen, die keine dementielle Entwicklung aufzeigen, sodass diese Ergebnisse unabhängig von der kognitiven Verfassung zu sein scheinen (Alali et al., 2025). Darüber hinaus konnte kürzlich bewiesen werden, dass ALS-Patienten mit einer SOD1-Mutation unter der Behandlung mit dem Antisenseoligonukleotid Tofersen reduzierte NPTX2-Level im Liquor aufweisen, und dass diese Veränderungen signifikant mit der klinischen Verbesserung korrelierte (Steffke et al., 2025).

Diese Erkenntnisse machen NPTX2 zu einem bedeutenden Biomarker, dessen Messungen zur objektiven Beurteilung des Krankheitsverlaufs und gegebenenfalls auch zur Observierung von Medikamentenwirksamkeit verwendet werden könnten.

Danksagung

Alle Abbildungen wurden erstellt mit Hilfe von PowerPoint, Servier Medical Art (<https://smart.servier.com/>) - lizenziert unter CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) und Illustrae.co.

Glossar

Antisenseoligonukleotid – Kurze, synthetische, einzelsträngige Nukleotidsequenz, die komplementär an Ziel mRNS bindet und deren Expression moduliert.

Ataxie – Störung der Bewegungskoordination bei erhaltener Muskelkraft; führt zu unsicheren, ungezielten, überschießenden Bewegungen.

Haploinsuffizienz – Krankheitsmechanismus, bei dem eine funktionierende Genkopie nicht genug Protein erzeugt, um normale Zell- oder Organfunktion sicherzustellen.

Hypokinese – Verminderte Bewegungsamplitude oder Spontانبewegung; in der Neurologie oft reduzierte Willkürmotorik (z.B. bei Parkinson).

Missense-Mutation – Basenaustausch in der DNA, der zu Einbau einer anderen Aminosäure im Protein führt und dessen Funktion verändern kann.

Neuroinflammation – Entzündliche Reaktion innerhalb von Gehirn oder Rückenmark, vermittelt durch Gliazellen, Zytokine und eingewanderte Immunzellen.

Neurotoxizität – Schädigung von Struktur oder Funktion des Nervensystems durch chemische, biologische oder physikalische Einflüsse.

Rigor – Gleichmäßig erhöhter, passiv kaum nachlassender Muskeltonus mit Widerstand gegen passive Bewegung.

Tremor – Rhythmisches, unwillkürliches, hin- und herschwingendes Muskelzittern, das sichtbare Bewegungsschwankungen eines Körperteils verursacht.

Abkürzungen

ALS: Amyotrophe Lateralsklerose

AMPA-R: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor

CRP: C-reaktives Protein

FTD: Frontotemporale Demenz

GSK3: Glykogen Synthase Kinase 3

KO: knock-out

mRNS: messenger Ribonukleinsäure

ND: neurodegenerative disease

NE: neurodegenerative Erkrankung

NMDA-R: N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor

NPTX: neuronales Pentraxin

SOD1: Superoxid Dismutase 1

TDP-43: Transactive response DNA binding protein 43 kDa

References

- Abad MA, Enguita M, DeGregorio-Rocasolano N, Ferrer I, Trullas R. 2006. Neuronal pentraxin 1 contributes to the neuronal damage evoked by amyloid- β and is overexpressed in dystrophic neurites in Alzheimer's brain. *Journal of Neuroscience* 26:12735–12747.
- Alali S, Dubin J, Hobin F, Das S, Lambrechts C, Stoops E, Vanmechelen E, van Damme P, Poesen K. 2025. Serum neuronal

- pentraxin 2 levels are associated with shorter survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Barschke P, Oeckl P, Steinacker P, Al Shweiki MHDR, Weishaupt JH, Landwehrmeyer GB, Anderl-Straub S, Weydt P, Diehl-Schmid J, Danek A, Kornhuber J, Schroeter ML, Prudlo J, Jahn H, Fassbender K, Lauer M, Van Der Ende EL, Van Swieten JC, Volk AE, Ludolph AC, Otto M. 2020. Different CSF protein profiles in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia with C9orf72 hexanucleotide repeat expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91:503–511.
- Blum David, Levi Sabine. 2024. Targeting excitatory:inhibitory network imbalance in Alzheimer's disease. *Brain* 147:1931–1933.
- Boiten WA, van Steenoven I, Xiao M, Worley PF, Noli B, Cocco C, Ferri G, Lemstra AW, Teunissen CE. 2021. Pathologically decreased csf levels of synaptic marker nptx2 in dlb are correlated with levels of alpha-synuclein and vgf. *Cells* 10:1–13.
- Coutelier M, Jacoupy M, Janer A, Renaud F, Auger N, Saripella GV, Ancien F, Pucci F, Rooman M, Gilis D, Larivière R, Sgarito N, Valter R, Guillot-Noel L, Le Ber I, Sayah S, Charles P, Nümann A, Pauly MG, Helmchen C, Deininger N, Haack TB, Brais B, Brice A, Trgouët DA, El Hachimi KH, Shoubbridge EA, Durr A, Stevanin G. 2022. NPTX1 mutations trigger endoplasmic reticulum stress and cause autosomal dominant cerebellar ataxia. *Brain* 145:1519–1534.
- Crocker A, España RA, Papadopoulou M, Saper CB, Faraco J, Sakurai T, Honda M, Mignot E, Scammell TE. 2005. Concomitant loss of dynorphin, NARP, and orexin in narcolepsy. *Neurology* 65:1184–1188.
- DeGregorio-Rocasolano N, Gasull T, Trullas R. 2001. Overexpression of neuronal pentraxin 1 is involved in neuronal death evoked by low K⁺ in cerebellar granule cells. *Journal of Biological Chemistry* 276:796–803.
- Deppe J, Deininger N, Lingor P, Haack TB, Haslinger B, Deschauer M. 2022. A Novel NPTX1 de novo Variant in a Late-Onset Ataxia Patient. *Movement Disorders* 37:1319–1321.
- Dodds DC, Omeis IA, Cushman SJ, Helms JA, Perin MS. 1997. Neuronal pentraxin receptor, a novel putative integral membrane pentraxin that interacts with neuronal pentraxin 1 and 2 and taipoxin-associated calcium-binding protein 49. *Journal of Biological Chemistry* 272:21488–21494.
- Duits FH, Brinkmalm G, Teunissen CE, Brinkmalm A, Scheltens P, Van Der Flier WM, Zetterberg H, Blennow K. 2018. Synaptic proteins in CSF as potential novel biomarkers for prognosis in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 10.
- Dulewicz M, Kulczyńska-Przybyk A, Borawska R, Slowik A, Mroczko B. 2023. The neuronal pentraxin receptor (NPTXR) as a candidate biomarker of synaptic dysfunction in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia* 19.
- Dulewicz M, Kulczyńska-Przybyk A, Stowik A, Borawska R, Mroczko B. 2021. Neurogranin and neuronal pentraxin receptor as synaptic dysfunction biomarkers in Alzheimer's disease. *J Clin Med* 10.
- van der Ende EL, Meeter LH, Stingl C, van Rooij JGJ, Stoop MP, Nijholt DAT, Sanchez-Valle R, Graff C, Öijerstedt L, Grossman M, McMillan C, Pijnenburg YAL, Laforce R, Binetti G, Benussi L, Ghidoni R, Luijckx TM, Seelaar H, van Swieten JC. 2019. Novel CSF biomarkers in genetic frontotemporal dementia identified by proteomics. *Ann Clin Transl Neurol* 6:698–707.
- Van Der Ende EL, Xiao M, Xu D, Poos JM, Panman JL, Panman JL, Jiskoot LC, Jiskoot LC, Meeter LH, Doppe EGP, Pappa JM, Heller C, Convery R, Moore K, Bocchetta M, Neason M, Peakman G, Cash DM, Teunissen CE, Graff C, Graff C, Synofzik M, Synofzik M, Moreno F, Finger E, Sánchez-Valle R, Vandenberghe R, Laforce R, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Butler CR, Ducharme S, Gerhard A, Gerhard A, Danek A, Levin J, Levin J, Levin J, Pijnenburg YAL, Otto M, Borroni B,

- Tagliavini F, De Mendonca A, Santana I, Galimberti D, Galimberti D, Seelaar H, Rohrer JD, Worley PF, Worley PF, Van Swieten JC. 2020. Neuronal pentraxin 2: A synapse-derived CSF biomarker in genetic frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91:612–621.
- Enguita M, DeGregorio-Rocasolano N, Abad A, Trullas R. 2005. Glycogen synthase kinase 3 activity mediates neuronal pentraxin 1 expression and cell death induced by potassium deprivation in cerebellar granule cells. *Mol Pharmacol* 67:1237–1246.
- Farhy-Tselnicker I, van Casteren ACM, Lee A, Chang VT, Aricescu AR, Allen NJ. 2017. Astrocyte-Secreted Glypican 4 Regulates Release of Neuronal Pentraxin 1 from Axons to Induce Functional Synapse Formation. *Neuron* 96:428–445.e13.
- Figueiro-Silva J, Gruart A, Clayton KB, Podlesniy P, Abad MA, Gasull X, Delgado-García JM, Trullas R. 2015. Neuronal pentraxin 1 negatively regulates excitatory synapse density and synaptic plasticity. *Journal of Neuroscience* 35:5504–5521.
- Galasko D, Xiao M, Xu D, Smirnov D, Salmon DP, Dewit N, Vanbrabant J, Jacobs D, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Worley P. 2019. Synaptic biomarkers in CSF aid in diagnosis, correlate with cognition and predict progression in MCI and Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions* 5:871–882.
- Gasiorowska A, Wydrych M, Drapich P, Zadrozny M, Steczkowska M, Niewiadomski W, Niewiadomska G. 2021. The Biology and Pathobiology of Glutamatergic, Cholinergic, and Dopaminergic Signaling in the Aging Brain. *Front Aging Neurosci* 13.
- Haddad SMH, Scott CJM, Arnott SR, Ozoude M, Strother SC, Black SE, Borrie M, Finger E, Tartaglia MC, Kwan D, Beaton D, Symons S, Soddu A, Menon RS, Montero-Odasso M, Bartha R. 2020. Reduced neuronal activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment measured by resting state fMRI. *Alzheimer's & Dementia* 16:e046067. Available from: <https://doi.org/10.1002/alz.046067>
- Hruska-Plochan M, Wiersma VI, Betz KM, Mallona I, Ronchi S, Maniecka Z, Hock EM, Tantardini E, Laferriere F, Sahadevan S, Hoop V, Delvendahl I, Pérez-Berlanga M, Gatta B, Panatta M, van der Bourg A, Bohaciakova D, Sharma P, De Vos L, Frontzek K, Aguzzi A, Lashley T, Robinson MD, Karayannis T, Mueller M, Hierlemann A, Polymenidou M. 2024. A model of human neural networks reveals NPTX2 pathology in ALS and FTL. *Nature* 626:1073–1083.
- Hsu Yung-Chih, Perin Mark S. 1995. Human Neuronal Pentraxin II (NPTX2): Conservation, Genomic Structure, and Chromosomal Localization. *Genomics* 28:220227.
- Kovács RA, Vadaszi H, Bulyáki E, Török G, Tóth V, Mátyás D, Kun J, Hunyadi-Gulyás E, Fedor FZ, Csincsi A, Medzihradszky K, Homolya L, Juhász G, Kékesi KA, Józsi M, Györfi BA, Kardos J. 2021. Identification of Neuronal Pentraxins as Synaptic Binding Partners of C1q and the Involvement of NP1 in Synaptic Pruning in Adult Mice. *Front Immunol* 11.
- Lim B, Sando SB, Grøntvedt GR, Bråthen G, Diamandis EP. 2020. Cerebrospinal fluid neuronal pentraxin receptor as a biomarker of long-term progression of Alzheimer's disease: a 24-month follow-up study. *Neurobiol Aging* 93:97.e1–97.e7.
- Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. 2019. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol* 56:3295–3312. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>
- Liu Y, Ouyang P, Zheng Y, Mi L, Zhao J, Ning Y, Guo W. 2021. A Selective Review of the Excitatory-Inhibitory Imbalance in Schizophrenia: Underlying Biology, Genetics, Microcircuits, and Symptoms. *Front Cell Dev Biol* 9.
- Ma QL, Teng E, Zuo X, Jones M, Teter B, Zhao EY, Zhu C, Bilousova T, Gyls KH, Apostolova LG, LaDu MJ, Hossain MA, Frautschy SA, Cole GM. 2018. Neuronal pentraxin 1: A synaptic-derived plasma biomarker in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 114:120–128.
- Mariga A, Glaser J, Mathias L, Xu D, Xiao M, Worley P, Ninnan I, Chao MV. 2015. Definition of a Bidirectional Activity-Dependent Pathway Involving BDNF and Narp. *Cell Rep* 13:1747–1756. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.10.064>
- Montoliu-Gaya L, Bian S, Dammer EB, Alcolea D, Sauer M, Martí-Ariza M, Ashton NJ, Belbin O, Fuchs J, Watson CM, Ping L, Duong DM, Nilsson J, Barroeta I, Lantero-Rodriguez J, Videla L, Benejam B, Roberts BR, Blennow K, Seyfried NT, Levey AI, Carmona-Iragui M, Gobom J, Lleó A, Wisniewski T, Zetterberg H, Fortea J, Johnson ECB. 2025. Proteomic analysis of Down syndrome cerebrospinal fluid compared to late-onset and autosomal dominant Alzheimer's disease. *Nature Communications* 16.
- Moran LB, Hickey L, Michael GJ, Derkacs M, Christian LM, Kalitakis ME, Pearce RB, Graeber MB. 2008. Neuronal pentraxin II is highly upregulated in Parkinson's disease and a novel component of Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 115:471–478.
- Nilsson J, Gobom J, Sjödin S, Brinkmalm G, Ashton NJ, Svensson J, Johansson P, Portelius E, Zetterberg H, Blennow K, Brinkmalm A. 2021. Cerebrospinal fluid biomarker panel for synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring* 13.
- O'Brien R, Xu D, Mi R, Tang X, Hopf C, Worley P. 2002. Synaptically Targeted Narp Plays an Essential Role in the Aggregation of AMPA Receptors at Excitatory Synapses in Cultured Spinal Neurons. *The Journal of Neuroscience* 22:4487–4498.
- O'Brien RJ, Xu D, Petralia RS, Steward O, Huganir RL, Worley P. 1999. Synaptic Clustering of AMPA Receptors by the Extracellular Immediate-Early Gene Product Narp leads to receptor clustering by the membrane-associated protein rapsyn. In the CNS, ionotropic glutamate receptors are the major excitatory neurotransmitter receptors and are divided into three broad classes, termed AMPA-, NMDA-, traxin) may be an extracellular factor involved in the. *Neuron* 23:309–323.
- Remnestrål J, Öijersted L, Ullgren A, Olofsson J, Bergström S, Kultima K, Ingelsson M, Kilander L, Uhlén M, Månberg A, Graff C, Nilsson P. 2020. Altered levels of CSF proteins in patients with FTD, presymptomatic mutation carriers and non-carriers. *Transl Neurodegener* 9.
- Roh S-E, Xiao M, Delgado A, Kwak C, Savonenko A, Bakker A, Kwon H-B, Worley P. 2023. Sleep and circadian rhythm disruption by NPTX2 loss of function. *bioRxiv*. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37808783>
- Schlingens AK, Helms JA, Vogel H, Perin MS. 1995. Neuronal Pentraxin, a Secreted Protein with Homology to Acute Phase Proteins of the Immune System. *Neuron* 14:519–526.
- Schögl J, Siegert S, Boltshauser E, Freilinger M, Schmidt WM. 2022. A De Novo Missense NPTX1 Variant in an Individual with Infantile-Onset Cerebellar Ataxia. *Movement Disorders* 37:1774–1776.
- Sia GM, Béique JC, Rumbaugh G, Cho R, Worley PF, Huganir RL. 2007. Interaction of the N-Terminal Domain of the AMPA Receptor GluR4 Subunit with the Neuronal Pentraxin NP1 Mediates GluR4 Synaptic Recruitment. *Neuron* 55:87–102.
- Steffke C, Baskar K, Bachhuber F, Wiesenfarth M, Dorst J, Schuster J, Schöberl F, Reilich P, Regensburger M, German A, Günther R, Vidovic M, Petri S, Meyer T, Hagenacker T, Grosskreutz J, Weyen U, Weydt P, Haarmeier T, Lingor P, Wolf J, Hermann A, Prudlo J, Günther K, Knehr A, Elmas Z, Uzelac Z, Witzel S, Ruf WP, Freischmidt A, Ho R, Ludolph AC, Weisshaupt JH, Tumani H, Oeckl P, Brenner D, Catanese A. 2025. Targeted proteomics upon treatment with tofersen identifies novel response markers for SOD1-linked amyotrophic lateral

- sclerosis. Ann. Neurol. doi: 10.1002/ana.70025
- Tsui CC, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Barnes C, Worleys PF. 1996. Nap, a Novel Member of the Pentraxin Family, Promotes Neurite Outgrowth and Is Dynamically Regulated by Neuronal Activity. The Journal of Neuroscience 16:2483–2478.
- Wang Z, Wang X, Zou H, Dai Z, Feng S, Zhang M, Xiao G, Liu Z, Cheng Q. 2020. The Basic Characteristics of the Pentraxin Family and Their Functions in Tumor Progression. Front Immunol 11.
- Warth Perez Arias CC, Silbern I, Caldi Gomes L, Wartmann H, Dambeck V, Fanz J, Neuenroth L, Bähr M, Outeiro TF, Bonn S, Stadelmann-Nessler C, Rizzoli SO, Lenz C, Urlaub H, Lingor P. 2023. Proteomic analysis of the human hippocampus identifies neuronal pentraxin 1 (NPTX1) as synapto-axonal target in late-stage Parkinson's disease. J Neurochem 166:862–874.
- Xiao Mei-Fang, Xu Desheng, Craig Michael T, Pelkey Kenneth A, Chien Chun-Che, Shi Yanf, Zhang Juhong, Resnick Susan, Pletnikova Olga, Salmon David, Brewer James, Edland Steven, Wegiel Jerzy, Ticko Benjamin, Savonenko Alena, Reeves Roger H, Troncoso Juan C, McBain Chris J, Galasko Douglas, Worley Paul F. 2017. NPTX2 and cognitive dysfunction in Alzheimer's Disease. Elife . Available from: <https://elifesciences.org/articles/23798#abstract>
- Xiao M, Roh S, Zhou J, Chien C, Lucey B, Craig M, Hayes L, Coughlin J, Bewege FM, Jia M, Xu D, Zhou W, Conover Talbot Jr C, Arnold D, Staley M, Jiang C, Reti I, Sawa A, Pelkey K, McBain C, Savonenko A, Worley P. 2021. A biomarker-authenticated model of schizophrenia implicating NPTX2 loss of function. Sci Adv 7:6935. Available from: <https://schema.broadinstitute.org/>
- Xu D, Hopf C, Reddy R, Cho RW, Guo L, Lanahan A, Petralia RS, Wenthold RJ, O'brien RJ, Worley P. 2003. Narp and NP1 Form Heterocomplexes that Function in Developmental and Activity-Dependent Synaptic Plasticity. Neuron 39:513–528.
- Yin GN, Lee HW, Cho JY, Suk K. 2009. Neuronal pentraxin receptor in cerebrospinal fluid as a potential biomarker for neurodegenerative diseases. Brain Res 1265:158–170.
- Yuzaki M. 2025. Two Classes of Secreted Synaptic Organizers in the Central Nervous System. Annual Review of Physiology Downloaded from www.annualreviews.org Guest 10:19. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317->
- Zhou J, Wade SD, Graykowski D, Xiao M-F, Zhao B, A Giannini LA, Hanson JE, van Swieten JC, Sheng M, Worley PF, Dejanovic B. 2023. The neuronal pentraxin Nptx2 regulates complement activity and restrains microglia-mediated synapse loss in neurodegeneration. Sci Transl Med 15. Available from: <https://www.science.org>



Prof. Dr. Alberto Catanese

Neuroanatomie
 Anatomie und Zellbiologie
 Universität Freiburg
 Albertstraße 23
 79104 Freiburg
alberto.catanese@anat.uni-freiburg.de
 ORCID: 0000-0002-8266-4913

Nach Abschluss seines Studiums in Italien und seiner Promotion in Ulm gründete Prof. Catanese eine Nachwuchsgruppe am Institut für Anatomie und Zellbiologie der Universität Ulm. Im Jahr 2021 wurde er Mitglied der Junior Faculty der Medizinischen Fakultät Ulm und erhielt 2023 die Venia legendi für Anatomie und Zellbiologie. Im Jahr 2025 nahm er eine W3-Professur für Neuroanatomie am Institut für Anatomie und Zellbiologie der Universität Freiburg an. Das Forschungsziel des Catanese-Labors ist es, die Pathomechanismen zu untersuchen, die die Motoneuronen von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) charakterisieren, unter Verwendung modernster Modelle auf der Basis von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPSC).



Dr. Christina Steffke

Anatomie und Zellbiologie Universität Ulm Albert-Einstein-Allee 11 89069 Ulm christina.steffke@uni-ulm.de ORCID: 0000-0001-7539-6204	Klinik für Neurologie Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm Oberer Eselsberg 45 89081 Ulm
---	--

Dr. Steffke begann das Studium der Humanmedizin 2016 an der Universität Ulm. Schon während ihrer experimentellen medizinischen Doktorarbeit über Neurodegeneration unter postsynaptischer Instabilität 2020–2022 entwickelte sie ein großes Interesse für Neuroforschung. Seit erfolgreichem Abschluss des Studiums 2023 strebt sie einen PhD der molekularen Medizin (AG Catanese am Institut für Anatomie und Zellbiologie der Universität Ulm) an. Dabei fokussiert sie sich auf die Rolle von neuronalen Pentraxinen und Profilin1 bei der ALS unter Verwendung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPSC). Parallel dazu begann Dr. Steffke die Facharztausbildung in Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, eine einzigartige Möglichkeit, Patienten mit ALS auch klinisch zu erleben und zu versorgen.

Wissenschaftlicher Beitrag

Torben Johann Hausrat*

Der „Tubulin-Code“ als Schlüssel zur Diversität und Pathogenese des Mikrotubuli Zytoskeletts

Abstract

The „tubulin code“ refers to the combinatorial regulation of microtubule properties via tubulin isotypes, post-translational modifications (PTMs), and microtubule-associated proteins (MAPs). This molecular diversity enables a precise temporal-spatial control of microtubule dynamics and microtubule-based transport processes within different cell types, especially the highly differentiated and polarized neurons. Functional specialization arises through three regulatory levels: (1) differential expression of tubulin isotypes, (2) tubulin-PTMs such as polyglutamylation, acetylation, and detyrosination, and (3) interaction with MAPs like the tau protein. Disruptions of the tubulin code are linked to neurodegenerative diseases such as Alzheimer's Disease, frontotemporal dementia, and hereditary spastic paraplegia. Mutations in genes encoding tubulin isotypes and/or their associated proteins impair microtubule function and, consequently, contribute to cellular dysfunction. Thus, the tubulin code not only offers a conceptual framework for cellular complexity and functionality but also a potential avenue for therapeutic intervention in neurological disorders.

Keywords: Alzheimer's Disease; MAP Tau; Tuba4a; Tubulin-Code; Tubulin-Isotypen

Zusammenfassung

Der „Tubulin-Code“ beschreibt ein komplexes Regulationssystem mikrotubulärer Eigenschaften durch die Kombination von Tubulin-Isotypen, posttranslationalen Modifikationen (PTMs) und Mikrotubuli-assoziierten Proteinen (MAPs). Diese molekulare Vielfalt ermöglicht eine präzise, zeit- und ortsabhängige Steuerung der Mikrotubuli-Stabilität und Mikrotubuli-abhängigen Transportprozesse innerhalb unterschiedlicher Zellarten, insbesondere der stark differenzierten Neuronen. Auf drei Regulationsebenen – (1) die differenzielle Expression von Tubulin-Isotypen, (2) Tubulin-PTMs wie zum Beispiel der Polyglutamylierung, Acetylierung und Detyrosinierung, sowie (3) die Interaktion mit MAPs, wie dem Tau-Protein – wird ein hohes Maß funktioneller Spezialisierung des Mikrotubuli Zytoskeletts erreicht. Störungen im „Tubulin-Code“ sind mit neurologischen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, frontotemporaler Demenz und hereditärer spastischer Paraplegie assoziiert. Mutationen in Genen kodierend für Tubulin-Isotypen oder deren assoziierten Proteinen führen zu fehlerhaften Mikrotubuli-Funktionen und so zu einer zellulären Störung. Der

„Tubulin-Code“ bietet damit nicht nur ein Rahmenkonzept zur Erklärung zellulärer Komplexität und Funktionalität, sondern auch potenzielle Angriffspunkte für neue Therapien neurologischer Erkrankungen.

Schlüsselwörter: Alzheimer-Krankheit; MAP Tau; Tuba4a; Tubulin-Code; Tubulin-Isotypen

Das Konzept des „Tubulin-Codes“

Mikrotubuli sind zentrale Bestandteile des zellulären Zytoskeletts und übernehmen essenzielle Funktionen bei der Aufrechterhaltung der Zellform, der intrazellulären Organisation sowie der Regulation von Transportprozessen. In den hochgradig polarisierten und morphologisch komplexen Zellen des Nervensystems stellt die koordinierte Steuerung dieser Prozesse eine besondere Herausforderung dar. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, ist eine präzise, zeit- und ortsabhängige Regulation mikrotubulärer Eigenschaften erforderlich.

Analog zur epigenetischen Modifikation von zum Beispiel Histonen in der DNA postuliert das Konzept des sogenannten „Tubulin-Codes“, dass die funktionellen Eigenschaften von Mikrotubuli durch die Expression und den Einbau von unterschiedlichen Tubulin-Isotypen, ein Spektrum posttranslationaler Modifikationen (PTMs) sowie Mikrotubuli-assoziierte Proteine (MAPs) differenziert reguliert werden können. Zu den PTMs zählen unter anderem Acetylierung, Detyrosinierung und Polyglutamylierung. Diese Modifikationen in Kombination mit den exprimierten Tubulin-Isotypen beeinflussen sowohl die strukturelle Stabilität von Mikrotubuli als auch deren Interaktionsaffinität mit Motorproteinen (z. B. Kinesin und Dynein) und weiteren MAPs, was wiederum direkte Auswirkungen auf Transportdynamiken und zelluläre Organisationen hat (Janke & Magiera, 2020; Verhey & Gaertig, 2007).

Die Kombinatorik der Tubulin-Isotypen, der modifizierenden Enzyme und der bindenden MAPs ermöglicht hierbei eine hochgradig lokalisierte und dynamische Steuerung mikrotubulärer Eigenschaften. Insbesondere in Neuronen, in denen axonale und dendritische Bereiche unterschiedliche funktionelle Anforderungen stellen, ist diese Komplexität für die zelluläre Funktion essenziell (Janke & Kneussel, 2010). Das „Tubulin-Code“-Modell liefert somit ein theoretisches Rahmenwerk, um zu erklären, wie ein universelles, augenscheinlich homogenes, zytoskelettales System in der Lage ist, vielfältige, kontextabhängige Funktionen innerhalb einzelner Zellen zu erfüllen. Es bietet eine molekulare Grundlage für die funktionelle Spezialisierung mikrotubulärer Gerüstsysteme und deren dynamische Anpassung an sich verändernde zelluläre Bedingungen.

Einige Studien deuten darauf hin, dass Störungen in der Regulation des „Tubulin-Codes“ mit neurodegenerativen und neuroentwicklungsbedingten Erkrankungen wie zum Beispiel der Alzheimer-Krankheit und Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) sowie bestimmten Formen der hereditären spastischen Paraplegie assoziiert sind (Peris et al., 2022; Van Schoor et al., 2024). Die funktionelle Implementierung des „Tubulin-Codes“ ist daher nicht nur von fundamentaler Bedeutung für die neuronale Zellbiologie, sondern auch für das Verständnis pathophysiologischer Prozesse. Jüngste Fortschritte in der Massenspektrometrie, in bildgebenden Verfahren mit hoher Auflösung sowie in genomeditierenden Technologien ermöglichen zunehmend eine systematische Charakterisierung der Tubulin-basierter Modifikationsmuster (Viar & Pigino, 2024). Im Folgendem gebe ich einen Einblick in die Erforschung der „Tubulin-Code“ Hypothese (erste, zweite und dritte Regulationsebene) mit einem Ausblick

* Corresponding author: **Torben Johann Hausrat**

Institut für Molekulare Neurogenetik, Zentrum für Molekulare Neurobiologie (ZMNH), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Falkenried 94, 20251 Hamburg, Deutschland, torben.hausrat@zmnh.uni-hamburg.de
ORCID: 0000-0002-5900-0350

hinsichtlich der Rolle bei neurologischen Erkrankungen (z.B. Tubulinopathien).

Differentielle Expression von Tubulin-Isotypen: Feinregulation mikrotubulärer Eigenschaften und Funktionen – Erste Regulationsebene

Bisher wurden im menschlichen Genom neun Gene beschrieben, die für Alpha-Tubuline (Tuba) kodieren, sowie neun Gene, die für Beta-Tubuline (Tubb) kodieren (Hausrat et al., 2021; McKenna et al., 2023). In der Zelle bilden Alpha- und Beta-Tubuline Heterodimere, aus denen sich theoretisch 81 verschiedene Tubulin-Dimer-Konstellationen ergeben können, die durch Polymerisation zu potenziell stark heterogenen Mikrotubuli assemblieren (Abb. 1A, B).

Die Expression und der Einbau der unterschiedlichen Tubulin-Isotypen in Mikrotubuli-Filamente können zwei Konsequenzen haben: (i) Zum einen kann die Veränderung der evolutionär konservierten globulären Domäne verschiedener Alpha- oder Beta-Tubuline, die den Tubulinkörper bilden, die Assemblierung, Dynamik und mechanischen Eigenschaften der Mikrotubuli beeinflussen (Radwitz et al., 2022; Vemu et al., 2017) (Abb. 1B); (ii) zum anderen kann die Modifikation der stark variablen C-terminalen Tubulin-Enden, die an der Oberfläche der Mikrotubuli exponiert sind, die Interaktion des Mikrotubuli-Gerüsts mit MAPs modulieren (Roll-Mecak, 2015; Sirajuddin, Rice, & Vale, 2014) (Abb. 1C-E) – oder es kommt zu einer Kombination beider Effekte.

Zahlreiche Studien haben die Expression von Tubulin-Isotypen in verschiedenen Entwicklungsstadien untersucht (Guo, Qiang, & Luduena, 2011; Lewis, Lee, & Cowan, 1985). Die Entwicklung

von Neuronen ist hierbei gut charakterisiert (Grabrucker et al., 2009). Sie reicht von der Ausbildung kleiner Neurite über Axone, Dendriten und deren Verzweigungen bis hin zur Synapsenbildung. Proteinexpressionsdaten in neuronalen Kulturen zeigen, dass einige Tubulin-Isotypen in einem sehr engen Zeitfenster exprimiert werden, das einem bestimmten Entwicklungsstadium entspricht (Hausrat et al., 2021). So zeigt z.B. Tuba4a eine späte Expression ab Tag 7 *in-vitro* („days *in-vitro*“; DIV 7), mit einem Plateau bei DIV 14–20 (Synaptogenese), während Tubb5 früh bei DIV 3 (Neuritenwachstum, Axonbildung) ein Maximum erreicht, jedoch bis DIV 20 stark abnimmt. Andere Isotypen sind eher konstant oder wiederum überhaupt nicht exprimiert. Diese Beobachtungen legen nahe, dass bestimmte Isotypen in spezifische zytoskelettale Prozesse eingebunden sind, während andere eher generelle Funktionen zu erfüllen scheinen. Ein derzeit limitierender Faktor bei der Charakterisierung der Proteinexpression einzelner Tubulin-Isotypen ist die eingeschränkte Verfügbarkeit Isotyp-spezifischer Antikörper, was vor allem auf die hohe Sequenzkonservierung der Tubulin-Isotypen insbesondere im globulären Bereich zurückzuführen ist. („Tubulin-Body“, Abb. 1C). Die Alpha- und Beta-Tubuline, die in der Maus beschrieben sind, weisen eine Aminosäuresequenz-Identität von 76–99 % auf (Hausrat et al., 2021). Die größte Diversität findet sich hierbei in den C-terminalen Enden. Doch genau in diesem Bereich führen verschiedene PTMs zu einer hohen Epitopvariabilität, was die Entwicklung Isotyp-spezifischer und PTM-insensitiver Antikörper erheblich erschwert. Die Verwendung markierter Tubulin-Isotypen könnte hierbei eine vielversprechende alternative Herangehensweise darstellen (Xu et al., 2024). Jedoch stören sowohl N- als auch C-terminale Markierungen den korrekten Einbau des Tubulins in das Mikrotubuli-Filament (Sirajuddin, Rice, & Vale, 2014; Ti, 2022), was eine intra-molekulare Markierung favorisieren würde.

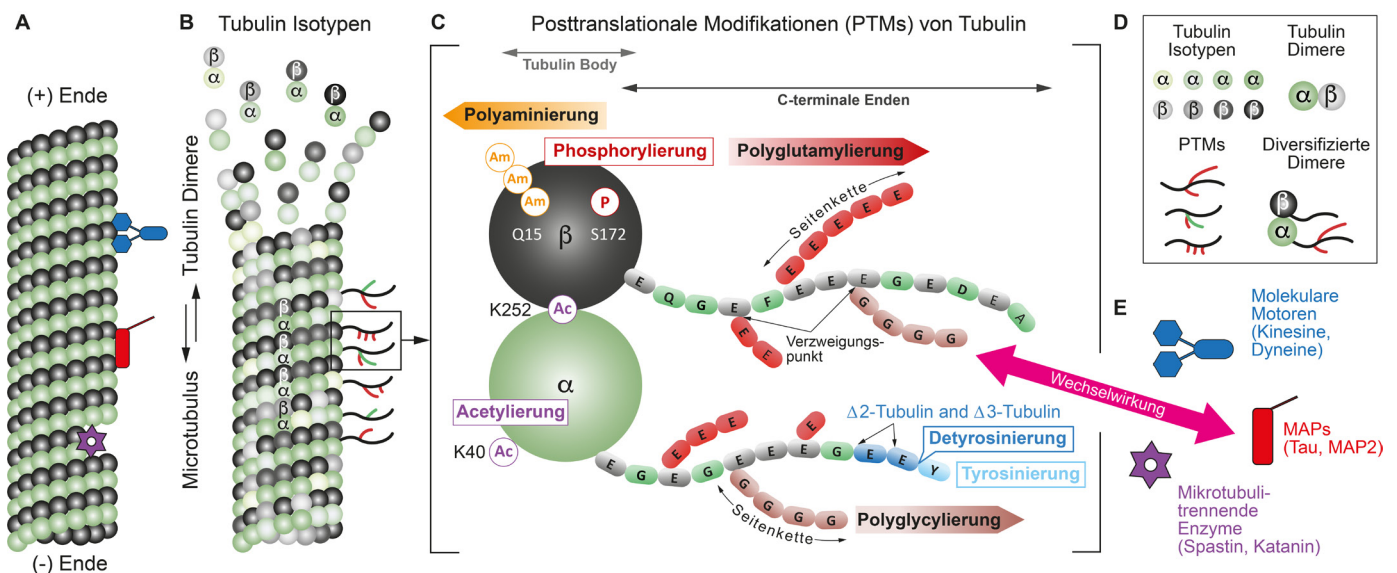


Abbildung 1: Die „Tubulin-Code“ Hypothese.

(A) Mikrotubuli (MT) polymerisieren durch die Anlagerung von Alpha/Beta-Tubulin-Dimeren am wachsenden Plus (+) Ende. MT dienen unter anderem als Schienensystem für Motorproteine (in Blau; Kinesine, Dyneine) die entlang dieser wandern und so gebundene Proteine transportieren. Die Interaktion mit MT-assoziierten Proteinen (in Rot; MAPs; z.B. Tau) und MT-spaltenden Proteinen (in Lila; z.B. Spastin) kann die Stabilität und Länge der MT regulieren. **(B)** Tubulin-Dimere können in Menschen aus bis zu neun verschiedenen Alpha- bzw. Beta-Tubulin-Isotypen gebildet werden, was theoretisch 81 Dimer-Kombinationen ergibt. **(C)** Der Großteil der primären Tubulin-Aminosäuresequenz bildet eine hoch homologe, globuläre Domäne („Tubulin-Body“), die den Kern des MT-Filaments bildet. Im Gegensatz hierzu ist das hoch heterologe C-terminale Ende der Tubulin-Isotypen an der Oberfläche der MT exponiert. Außerdem unterliegen die Tubulin-Isotypen – wie in der Abbildung illustriert –, verschiedenen posttranslationalen Modifikationen (PTMs). **(D)** Mögliche Diversifizierung von Tubulinen als Grundbausteine der Mikrotubuli. Die Variabilität der Tubulin-Isotypen ist durch Farbgradienten (grün; grau) illustriert. **(E)** Die „Tubulin-Code“ Hypothese schlägt vor, dass die Kombination von Tubulin-Isotypen und PTMs eine potenziell hohe Diversität von MT erzeugt und so die Interaktion mit Motorproteinen, MAPs und MT-spaltenden Proteinen reguliert, wodurch eine spezifische, zelluläre Funktionalität der MT gewährleistet wird. (modifiziert nach: [Janke & Magiera, 2020]).

In-vitro-Studien haben die Zusammensetzung definierter Isotyp-Dimere untersucht. So führt die Substitution von Tubb3 durch Tubb1 oder Tubb4 in Kombination mit Tuba1 zu einer erhöhten Wachstumsgeschwindigkeit der Mikrotubuli-Plus-Enden (Vemu et al., 2017), während Tubb2 die Polymerisationsrate verringert (Panda et al., 1994). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Überexpression von Tubb3 in Epithelzellen das Mikrotubuli-Wachstum hemmt (Wood & Moore, 2025). Konsistente Ergebnisse aus „Knockdown“-Experimenten belegen, dass eine Reduktion des Tubb3-Spiegels das Mikrotubuli-Wachstum in Axonen und Dendriten hingegen beschleunigt (Radwitz et al., 2022). Überraschenderweise war damit eine Hochregulation der Expression von Tubb4 verbunden, ohne andere Beta-Tubuline zu beeinflussen, was ein Hinweis auf eine Isotyp-spezifische Kompensationsreaktion gibt.

Obwohl diese Ergebnisse erste Hinweise auf die Bedeutung der Tubulin-Zusammensetzung für mikrotubuläre Dynamik liefern, sind weiterführende Studien notwendig, um die Rolle anderer Isotypen und ihre Wirkung auf Bindungsaffinitäten und Polymerisationsraten zu verstehen. Zudem beginnt die Forschung erst, die Regulation der Tubulin-Expression unter physiologischen Bedingungen zu entschlüsseln. Beispielsweise können neuronale Aktivitätsveränderungen das Mikrotubuli-Zytoskelett bzw. deren Aufbau beeinflussen (Radwitz et al., 2022).

Tubulin-spezifische posttranslationale Modifikationen: Modulare Steuerung von Mikrotubuli – Zweite Regulationsebene

Die zweite Ebene der „Tubulin-Code“-Hypothese bzw. ein zusätzliches Maß an Heterogenität wird durch verschiedene PTMs von Tubulin erzeugt (Abb. 1C). Diese umfassen zum Beispiel die Acetylierung, Tyrosinierung und Detyrosinierung sowie Polyglutamylierung (Hausrat et al., 2022; Janke & Kneussel, 2010; Peris et al., 2009). PTMs treten in einer Vielzahl von Proteinen auf und dienen meist der funktionellen Regulation. Per Definition verändern diese Modifikationen die primäre Aminosäuresequenz eines Proteins durch enzymatische Anfügung oder Entfernung kovalenter chemischer Gruppen oder durch proteolytische Spaltung – unabhängig von der ribosomalen Translation – und verändern dadurch die Eigenschaften des Proteins. Interessanterweise wurden mehrere PTMs erstmals an Tubulinen entdeckt, darunter die Tyrosinierung/Detyrosinierung und Glycylierung, was auf eine hohe Prävalenz von PTMs an Tubulin hindeutet (Janke & Magiera, 2020; Luduena, 1998).

Die Polyglutamylierung von Tubulin ist eine der häufigsten PTMs im Gehirn (Ping et al., 2023). Diese Modifikation entsteht durch die Anfügung von Glutamat an die Carboxylgruppe eines genetisch kodierten Glutamats innerhalb des C-terminalen Endes von Alpha- oder Beta-Tubulin-Isoformen und erhöht dadurch die negative Oberflächenladung der Mikrotubuli (Rudiger et al., 1992). Dieser Prozess wird von der TTL-„like“ (TTLL) Proteinfamilie katalysiert und führt zu Glutamyl-Seitenketten mit einer Länge von einem bis zu elf Glutamatresten (Mukai et al., 2009; Redeker, Rossier, & Frankfurter, 1998). Die reversible Entfernung dieser Modifikation kann durch De-Glutamylasen aus der CCP-Familie erfolgen (Chen et al., 2024; Rogowski et al., 2010). Aufgrund der Vielzahl an Isoformen mit unterschiedlichen Modifikationsstellen kann somit eine große Diversität an polyglutamyltierten Alpha- und Beta-Tubulinen erzeugt werden, die potenziell der funktionellen Feinabstimmung von Mikrotubulidienen könnte (Gavoci et al., 2025).

Die meisten Erkenntnisse über die molekulare Funktion der Tubulin-Polyglutamylierung basieren auf „Gain-of-Function“- und „Loss-of-Function“-Ansätzen, die auf die modifizierenden

Enzyme (TTLLs/CCPs) abzielen. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass der „Knockdown“ von PGs1, einer der Hauptuntereinheiten des neuronalen Polyglutamylase-Komplexes, eine Reduktion der Polyglutamylierung um etwa 50 % bewirkt (Maas et al., 2009). Zudem führt die Depletion von TTLL1 und TTLL7 in Mäusen zum Verlust von Tubulin mit besonders langen Glutam-Seitenketten (Genova et al., 2023). Die Interpretation dieser Daten ist jedoch eingeschränkt, da TTLLs auch andere Substrate modifizieren, wie z. B. das Kernprotein NAP1, das Mikrotubuli-assoziierte Plus-TIP-Protein EB1 und eine Kinase des Motorproteins Myosin (MLCK) (Miller & Heald, 2015; Rogowski et al., 2010; van Dijk et al., 2008). „Off-Target“-Effekte infolge dieser „Knockdown/out“-Ansätze zur Untersuchung der Funktion der Tubulin-Polyglutamylierung können daher nicht ausgeschlossen werden. Ebenso ist eine gezielte Erhöhung oder Reduktion der Polyglutamylierung bei diesem experimentellen Ansatz schwer auf eine bestimmte Tubulin-Isoform zu beschränken.

Um diese Limitationen zu umgehen, wurde kürzlich ein genetischer Ansatz gewählt und eine Tubulin-Isoform-spezifische „Knock-in“-Maus generiert. Tuba4a trägt die längsten Polyglutamyl-Seitenketten aller Tubulin-Isoformen im Gehirn (Redeker, Rossier, & Frankfurter, 1998). Bis zu elf Glutamatreste werden hierbei an das C-terminale Ende angefügt, was Tuba4a zu einem vielversprechenden Kandidaten macht, um die Funktion der Tubulin-Polyglutamylierung zu untersuchen. Gezielt eingeführte Punktmutationen in der C-terminalen Region von Tuba4a verhindern dessen Polyglutamylierung und führen zu einer etwa 60 %igen Reduktion der Tubulin-Polyglutamylierung im Gehirn (Hausrat et al., 2022). Diese Daten deuten darauf hin, dass Tuba4a eines der Hauptsubstrate der Glutamylasen im Gehirn darstellt. Eine „Live-Cell-Imaging“-Analyse in hippokampalen Neuronen aus diesem Mausmodell zeigt hierbei eine reduzierte Mikrotubuli-Wachstumsrate, was auf eine Regulation der Mikrotubuli-Dynamik durch Tuba4a-Polyglutamylierung hindeutet. Polyglutamylierung wurde als Regulator des Mikrotubuli-basierten Langstreckentransports in Neuronen vorgeschlagen (McKenney et al., 2016). In Übereinstimmung damit ergibt sich eine Reduktion des Motorprotein-vermittelten Transports eines synaptischen Gerüstproteins in Dendriten nach Erhöhung der Polyglutamylierung (Maas et al., 2009). Auch eine spätere Studie zeigt, dass der Transport von Mitochondrien entlang stark polyglutamylierter Mikrotubuli nach „Knockout“ von zwei De-Glutamylasen gestört ist (Magiera et al., 2018). Allerdings basieren alle diese Studien auf indirekten oder globalen Veränderungen der Polyglutamylierung. Weitergehende *in-vitro*-Studien mit synthetischen Glutamatketten zur Imitation der Polyglutamylierung zeigen differenzielle Effekte auf die Prozessivität von Motorproteinen. So wird die Motilität der Motorproteine Kinesin-1 und Kinesin-2 durch Polyglutamylierung stark gesteigert, während Kinesin-13 und Dynein gegenüber dieser Modifikation unempfindlich sind (Sirajuddin, Rice, & Vale, 2014). Andererseits zeigt ein Isoform-spezifischer Verlust der Tuba4a-Polyglutamylierung keinen Effekt auf die Laufweite von Kinesin-1 in Axonen und Dendriten hippokampaler Neurone (Hausrat et al., 2022). Dies deutet an, dass die Regulation der Kinesin-Mikrotubuli-Interaktion durch andere Tubulin-Isoformen vermittelt sein könnte. Weitere Studien auf der spezifischen Substratebene – der Tubuline – sind daher notwendig, um überlappende Effekte zu entflechten und mögliche Sekundäreffekte bei Depletion („Knockdown/out“) von Glutamylasen oder De-Glutamylasen auszuschließen. Die Verfügbarkeit synthetischer, definierter C-terminaler Alpha-Tubulin-Enden („Tubulin-Tails“) mit spezifischen PTMs, gekoppelt an rekombinante Tubulin-Dimere, könnte hierbei künftig helfen, die Funktion einzelner Modifikationen besser aufzuklären (Ebberink et al., 2023). Die meisten Mikrotubuli-*in-vitro*-Systeme vernachlässigen jedoch bislang

die wichtige Rolle von MAPs bei der funktionellen Umsetzung der Tubulin-Modifikationen.

Zusammenspiel von Tubulin-Isotypen und post-translationalen Modifikationen mit Mikrotubuli-assoziierten Proteinen – Dritte Regulationsebene

Frühe biochemische Arbeiten deuten darauf hin, dass Polyglutamylierung die Bindung von MAPs wie MAP2 und Tau an Mikrotubuli reguliert (Bonnet et al., 2001; Boucher et al., 1994). Mittels Kryo-Elektronenmikroskopie wurden verschieden verkürzte Tau-Konstrukte hinsichtlich ihrer Mikrotubuli-Affinität charakterisiert. Auf Basis dieser Daten wurde durch computergestützte Modellierung vorhergesagt, dass Tau über vier konservierte Tubulin-Bindemotive interagiert, die sich entlang von drei Tubulin-Monomeren in einem Protofilament erstrecken (Kellogg et al., 2018). Bemerkenswerterweise liegt das benachbarte C-terminale Ende von Alpha-Tubulin in perfekter Position, um diese Interaktion zu regulieren. In einer Isotyp-spezifischen „Knock-in“-Maus zeigt sich, dass der gezielte Verlust der C-terminalen Polyglutamylierung von Tuba4a die MAP2- und Tau-Bindung an Mikrotubuli reduziert, was die Polyglutamylierung als kritischen Regulator dieser Mikrotubuli-Interaktionen identifiziert. Im Gegensatz dazu ist die Bindung von MAP1 nicht beeinträchtigt, was die Hypothese stützt, dass Tubulin-Polyglutamylierung die Interaktion zwischen MAPs und Mikrotubuli differenziell reguliert (Genova et al., 2023; Hausrat et al., 2022).

Eigenschaften von Mikrotubuli werden auch durch Mikrotubuli-schneidende Enzyme wie Spastin, Katanin und Fidgetin reguliert (Lombino et al., 2019; Roll-Mecak & McNally, 2010). Diese Enzyme zerschneiden Mikrotubuli in kürzere Fragmente und beeinflussen so deren Anzahl, Mobilität und Dynamik (Lombino et al., 2024; Roll-Mecak & Vale, 2005). Spastin assembliert hierbei zu Hexameren, die an die Mikrotubuli binden und durch das Herausziehen des negativ geladenen C-terminalen Endes von Tubulin diese aus dem Mikrotubulus entfernen, was zum Zertrennen der Mikrotubuli führen kann (Roll-Mecak & Vale, 2005; Vemu et al., 2018). Ein Funktionsverlust von Spastin verursacht somit eine verringerte Mikrotubuli-Spaltung und infolgedessen längere Mikrotubuli (Brill et al., 2016; Lopes et al., 2020). Interessanterweise wird die Spastin-vermittelte Spaltungsaktivität von Mikrotubuli durch Tubulin-Polyglutamylierung reguliert: mittlere Polyglutamyl-Seitenketten fördern hierbei die Spaltung, sehr lange oder kurze Ketten wirken eher inhibierend (Valenstein & Roll-Mecak, 2016).

Wie oben schon angesprochen, beeinträchtigt eine starke Polyglutamylierung von Mikrotubuli die Prozessivität von Motorproteinen (Bodakuntla et al., 2020; Maas et al., 2009; Magiera et al., 2018). Unklar bleibt jedoch, wie die erhöhte negative Oberflächenladung polyglutamylierter Mikrotubuli biophysikalisch die Motorproteinprozessivität beeinflusst. Möglich ist sowohl eine direkte Beeinträchtigung der Motorbindung als auch eine indirekte Beeinflussung über die Regulation der Bindung der MAPs (Boucher et al., 1994; Monroy et al., 2018). Ob diese Effekte durch eine globale Polyglutamylierungszunahme oder Isotyp-spezifisch vermittelt werden, bleibt offen. Kreuzungen der unterschiedlichen, verfügbaren Mausmodelle für einzelne wichtige Akteure die an dem „Tubulin-Code“ beteiligt sind könnten hierbei weiteren Aufschluss geben.

Tubulinopathien: Erkrankungen durch Störungen im „Tubulin-Code“

Die allerersten Hinweise auf Isotyp-spezifische Funktionen stammen von Mutationen in einzelnen Tubulin-Genen, die mit

neurodegenerativen Erkrankungen oder Entwicklungsstörungen assoziiert sind. So führen zum Beispiel Mutationen im Neuronen-spezifischen *TUBB3* zu einer Beeinträchtigung der Augenbewegung und Defekten in der neuronalen Migration (Tischfield et al., 2010). Diese Erkrankung ist durch eine Unterentwicklung der Hirnnerven charakterisiert, was vermutlich auf eine gestörte Axonführung während der Entwicklung zurückzuführen ist (Mackey et al., 2002). Dies deckt sich mit dem frühzeitigen Expressionsmaximum von *TUBB3* in neuronalen Zellen (Hausrat et al., 2021). Zudem zeigt sich, dass die Expression von *Tubb3* die Prozessivität von Motorproteinen und den Transport von Vesikeln beeinflusst (Radwitz et al., 2022), was wiederum die neuronale Entwicklung und Synaptogenese reguliert (Heister et al., 2014) und so diese Entwicklungsstörung erklären könnte. Ein weiteres Beispiel sind Punktmutationen in *TUBB4* welche zu Dystonie führen, einer adult auftretenden neurodegenerativen Erkrankung mit ataktischem Gangbild („Hobby Horse“-Gang) (Hersheson et al., 2013). Einige der *TUBB4* Mutationen liegen an der Kontaktstelle zwischen den Tubulin-Dimeren und verändern ihre Oberflächenladung (Amos & Lowe, 1999; Nogales et al., 1999). Hierdurch kann es zu einer Beeinflussung der Mikrotubuli Dynamik und einer Störung der Motorproteinbindung und Prozessivität kommen (Niwa, Takahashi, & Hirokawa, 2013; Vulinovic et al., 2018). Das Auftreten differenzierter pathologischer Phänotypen in Abhängigkeit von Isotyp-spezifischen Mutationen verdeutlicht, dass bestimmte mikrotubuläre Funktionen nicht durch verwandte Isotypen kompensiert werden können – ein weiterer Hinweis auf Tubulin-Isotyp-spezifische Funktionen.

Zahlreiche neuroentwicklungsbedingte und neurodegenerative Erkrankungen lassen sich auf Mutationen zurückführen, die die Funktion von Tubulinen selbst – wie oben beschrieben – oder aber auch von Mikrotubuli-assoziierten Proteinen beeinträchtigen (Cushion, Leca, & Keays, 2023). Diese Krankheitsgruppe wird unter dem Begriff Tubulinopathien zusammengefasst (Goncalves et al., 2018). Dazu zählt auch *SPG4*, das Gen, das für Spastin kodiert und mit der hereditären spastischen Paraplegie (HSP) assoziiert ist (Hazan et al., 1999). Der klinisch auffälligste Phänotyp der HSP ist durch eine progressive Degeneration der kortikospinalen Bahnen gekennzeichnet, was zu Spastizität der unteren Extremitäten und motorischen Defiziten führt (Solowska & Baas, 2015).

Im Einklang mit dem klinischen Bild von Patienten mit *SPG4*-assoziierter HSP zeigt die Verhaltensanalyse von Spastin-„Knockout“-Mäusen (Lopes et al., 2020) im Alter ausgeprägte Koordinationsstörungen und unterstreicht so die zentrale Rolle von Spastin in der Pathogenese. Darüber hinaus zeigen einige Patienten auch kognitive Einschränkungen, die als komplizierte Formen der HSP klassifiziert werden (Uttner et al., 2007). Die molekularen Ursachen dieser kognitiven Defizite blieben jedoch lange unklar. Interessanterweise zeigen Spastin-„Knockout“-Mäuse spezifische Beeinträchtigungen des Arbeits- und Assoziationsgedächtnisses, die unabhängig von den motorischen Einschränkungen auftreten (Lopes et al., 2020). Zwar fehlt bisher ein direkter molekularer Nachweis, jedoch könnten der gestörte, Motorprotein-abhängige Transport von Neurotransmitterrezeptoren und die damit im Einklang stehende, veränderte Reizweiterleitung eine potenzielle Erklärung für die zentralnervösen Veränderungen darstellen. Diese Hypothese wird durch weitere genetische Daten gestützt: Auch Mutationen in Motorprotein-Genen wie *KIF1A* (*SPG30*; (Pennings et al., 2020)) und *KIF5C* (*SPG10*; (Sleigh et al., 2019)) sind mit HSP assoziiert, was auf eine zentrale Rolle Mikrotubuli-abhängiger Transportprozesse in der Krankheitsentstehung hinweist.

Das Mikrotubuli-assoziierte Protein Tau ist mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert, insbesondere der Alzheimer-Krankheit. In der Pathogenese kommt es zur

Hyperphosphorylierung von Tau was zu einer Ablösung von Tau von den Mikrotubuli und zur Ausbildung von Tau-Aggregaten, so genannter Alzheimer Fibrillen führt (Wang & Mandelkow, 2012). Kürzlich zeigte sich, dass die Tau-Bindung an Mikrotubuli Isotyp-spezifisch durch die Polyglutamylierung von Tuba4a reguliert ist (Hausrat et al., 2022). Ein Verlust dieser Modifikation an Tuba4a führt zu einer reduzierten Tau-Mikrotubuli-Interaktion – ein Szenario, das so auch pathophysiologisch auftritt. Überraschenderweise stellt sich heraus, dass unter denselben Bedingungen gleichzeitig aber eine reduzierte Tau-Phosphorylierung vorliegt. Dies weist darauf hin, dass Polyglutamylierung nicht nur die Tau-Mikrotubuli-Bindung reguliert, sondern unter Umständen auch Voraussetzung für die Phosphorylierung durch entsprechende Tau-Kinasen ist. Tatsächlich führt ein Verlust der Tuba4a-Polyglutamylierung in einem Alzheimer-Krankheitsmodell (Andorfer et al., 2003) zu einer Normalisierung sowohl der Hyperphosphorylierung als auch der Oligomerisierung von Tau (Hausrat et al., 2022). Diese Daten legen nahe, dass die Polyglutamylierung von Tuba4a eine Voraussetzung für die Rekrutierung von Tau und der Tau-Kinasen an Mikrotubuli darstellt und somit für eine effiziente Tau-Phosphorylierung bzw. Hyperphosphorylierung verantwortlich ist. Umgekehrt könnte der Verlust dieser Modifikation protektiv wirken, da die ineffiziente Phosphorylierung eine Hyperphosphorylierung und Oligomerisierung von Tau verhindern könnte. Bemerkenswert ist, dass jüngst auch *TUBA4A*-Mutationen bei Patienten mit frontotemporaler Demenz identifiziert wurden (Mol et al., 2021). Zudem werden PTMs von Tubulinen und die katalysierenden Enzyme wie zum Beispiel die Glutamylasen als potenzielle therapeutische Zielstrukturen für die Behandlung von Demenzerkrankungen vorgeschlagen (Santiago-Mujika et al., 2021). Die oben angesprochenen Ergebnisse unterstreichen hierbei die Relevanz der Tubulin-Polyglutamylierung als molekulares Ziel für zukünftige Therapieansätze bei der Alzheimer-Krankheit.

Die Vielzahl klinisch und molekular unterschiedlicher Erkrankungen, die durch Mutationen in Tubulin-Isotypen oder MAPs ausgelöst werden, stützt die Hypothese, dass ein Zusammenspiel aus Tubulin-Isotypen, MAPs und deren posttranslationalen Modifikationen die Bildung eines hochspezialisierten Mikrotubuli-Zytoskeletts reguliert (Abb. 1C-E). Für ein vollständiges Verständnis sind jedoch weitere *in-vivo*-Modelle erforderlich, um das Zusammenspiel von Tubulin-Isotypen, PTMs und MAPs hinsichtlich ihrer zellulären sowie systemischen Funktionen weiter aufzuklären. Dies würde nicht nur zu einem besseren Grundlagenverständnis des Mikrotubuli-Zytoskeletts führen, sondern auch helfen assoziierte neurologische Krankheiten besser zu verstehen und zu behandeln.

Danksagung:

Ich danke Sabine Wuttke (UKE) für die Unterstützung bei der Erstellung der Abbildung zur „Tubulin-Code“ Hypothese. Prof. Dr. Matthias Kneussel und PD Dr. Guido Hermey (ZMNH, UKE) danke ich für die kritische Durchsicht und ihre konstruktiven Kommentare zu dem Manuskript.

Glossar

Isotypen vs. Isoformen

Isotypen bezeichnen genetisch unterschiedliche Varianten eines Proteins, die von verschiedenen, aber eng verwandten Genen codiert werden – z. B. die verschiedenen Tubulin-Isotypen wie Tuba1a oder Tuba4a. Isoformen hingegen entstehen meist durch alternatives Spleißen desselben Gens und unterscheiden

sich strukturell oder funktionell, obwohl sie vom gleichen Gen abstammen.

„Loss of function“- und „Gain of function“-Ansatz

Experimentelle Strategien zur Untersuchung der Funktion eines Gens oder Proteins:

„Loss of function“ bedeutet, dass die Genfunktion gezielt ausgeschaltet oder reduziert wird (z. B. durch „Knockout“-Modelle). „Gain of function“ bezeichnet eine künstlich gesteigerte oder veränderte Genaktivität (z. B. durch „Knock-in“ von Mutationen oder Überexpression), um neue oder verstärkte Funktionen zu analysieren.

„Off-Target“-Effekte

Unerwünschte, unbeabsichtigte Wirkungen genetischer oder pharmakologischer Interventionen auf andere Gene oder Proteine als das Zielmolekül. Solche Effekte können die Interpretation experimenteller Ergebnisse verfälschen.

Hyperphosphorylierung

Übermäßige Anlagerung von Phosphatgruppen an ein Protein, typischerweise an Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten. In der Neurowissenschaft ist die Hyperphosphorylierung von Tau-Protein ein bekanntes Beispiel, das mit der Alzheimer-Krankheit assoziiert ist.

Abkürzungen

ALS: Amyotrophe Lateralsklerose
CCP: Cytosolic Carboxypeptidase
DIV: Days *in-vitro*
EB1: End-binding protein 1
HSP: Hereditäre Spastische Paraplegie
MAP: Mikrotubuli-assoziiertes Protein
MLCK: Myosin Light Chain Kinase
MT: Mikrotubulus / Mikrotubuli
NAP1: Nucleosome Assembly Protein 1
PTM: Posttranslationale Modifikation
TTLL: Tubulin-Tyrosin-Ligase-like Proteine
Tuba: Alpha-Tubulin
Tubb: Beta-Tubulin

References

- Amos, L. A., & Lowe, J. (1999). How Taxol stabilises microtubule structure. *Chem Biol*, 6(3), R65-69. [https://doi.org/10.1016/S1074-5521\(99\)89002-4](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(99)89002-4)
- Andorfer, C., Kress, Y., Espinoza, M., de Silva, R., Tucker, K. L., Barde, Y. A., Duff, K., & Davies, P. (2003). Hyperphosphorylation and aggregation of tau in mice expressing normal human tau isoforms. *J Neurochem*, 86(3), 582-590. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01879.x>
- Bodakuntla, S., Schnitzler, A., Villablanca, C., Gonzalez-Billault, C., Bieche, I., Janke, C., & Magiera, M. M. (2020). Tubulin polyglutamylation is a general traffic-control mechanism in hippocampal neurons. *J Cell Sci*, 133(3). <https://doi.org/10.1242/jcs.241802>
- Bonnet, C., Boucher, D., Lazereg, S., Pedrotti, B., Islam, K., Denoulet, P., & Larcher, J. C. (2001). Differential binding regulation of microtubule-associated proteins MAP1A, MAP1B, and MAP2 by tubulin polyglutamylation. *J Biol Chem*, 276(16), 12839-12848. <https://doi.org/10.1074/jbc.M011380200>
- Boucher, D., Larcher, J. C., Gros, F., & Denoulet, P. (1994). Polyglutamylation of tubulin as a progressive regulator of in vitro interactions between the microtubule-associated protein Tau

- and tubulin. *Biochemistry*, 33(41), 12471-12477. <https://doi.org/10.1021/bi00207a014>
- Brill, M. S., Kleele, T., Ruschkies, L., Wang, M., Marahori, N. A., Reuter, M. S., Hausrat, T. J., Weigand, E., Fisher, M., Ahles, A., Engelhardt, S., Bishop, D. L., Kneussel, M., & Misgeld, T. (2016). Branch-Specific Microtubule Destabilization Mediates Axon Branch Loss during Neuromuscular Synapse Elimination. *Neuron*, 92(4), 845-856. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.049>
- Chen, J., Zehr, E. A., Gruschus, J. M., Szyk, A., Liu, Y., Tanner, M. E., Tjandra, N., & Roll-Mecak, A. (2024). Tubulin code eraser CCP5 binds branch glutamates by substrate deformation. *Nature*, 631(8022), 905-912. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07699-0>
- Cushion, T. D., Leca, I., & Keays, D. A. (2023). MAPping tubulin mutations. *Front Cell Dev Biol*, 11, 1136699. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1136699>
- Ebberink, E., Fernandes, S., Hatzopoulos, G., Agashe, N., Chang, P. H., Guidotti, N., Reichart, T. M., Reymond, L., Velluz, M. C., Schneider, F., Pourroy, C., Janke, C., Gonczy, P., Fierz, B., & Aumeier, C. (2023). Tubulin engineering by semi-synthesis reveals that polyglutamylation directs detirosination. *Nat Chem*, 15(8), 1179-1187. <https://doi.org/10.1038/s41557-023-01228-8>
- Gavoci, A., Zhiti, A., Ruskova, M., Magiera, M. M., Wang, M., Ziegler, K. A., Hausrat, T. J., Ugwuja, A. I., Chakraborty, S., Engelhardt, S., Kneussel, M., Balastik, M., Janke, C., Misgeld, T., & Brill, M. S. (2025). Polyglutamylation of microtubules drives neuronal remodeling. *Nat Commun*, 16(1), 5384. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60855-6>
- Genova, M., Grycova, L., Puttrich, V., Magiera, M. M., Lansky, Z., Janke, C., & Braun, M. (2023). Tubulin polyglutamylation differentially regulates microtubule-interacting proteins. *EMBO J*, 42(5), e112101. <https://doi.org/10.15252/embj.2022112101>
- Goncalves, F. G., Freddi, T. A. L., Taranath, A., Lakshmanan, R., Goetti, R., Feltrin, F. S., Mankad, K., Teixeira, S. R., Hanagandi, P. B., & Arrigoni, F. (2018). Tubulinopathies. *Top Magn Reson Imaging*, 27(6), 395-408. <https://doi.org/10.1097/RMR.000000000000188>
- Grabrucker, A., Vaida, B., Bockmann, J., & Boeckers, T. M. (2009). Synaptogenesis of hippocampal neurons in primary cell culture. *Cell Tissue Res*, 338(3), 333-341. <https://doi.org/10.1007/s00441-009-0881-z>
- Guo, J., Qiang, M., & Luduena, R. F. (2011). The distribution of beta-tubulin isotypes in cultured neurons from embryonic, newborn, and adult mouse brains. *Brain Res*, 1420, 8-18. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.08.066>
- Hausrat, T. J., Janiesch, P. C., Breiden, P., Lutz, D., Hoffmeister-Ullerich, S., Hermans-Borgmeyer, I., Failla, A. V., & Kneussel, M. (2022). Disruption of tubulin-alpha4a polyglutamylation prevents aggregation of hyper-phosphorylated tau and microglia activation in mice. *Nat Commun*, 13(1), 4192. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31776-5>
- Hausrat, T. J., Radwitz, J., Lombino, F. L., Breiden, P., & Kneussel, M. (2021). Alpha- and beta-tubulin isotypes are differentially expressed during brain development. *Dev Neurobiol*, 81(3), 333-350. <https://doi.org/10.1002/dneu.22745>
- Hazan, J., Fonknechten, N., Mavel, D., Paternotte, C., Samson, D., Artiguenave, F., Davoine, C. S., Cruaud, C., Durr, A., Wincker, P., Brottier, P., Cattolico, L., Barbe, V., Burgunder, J. M., Prud'homme, J. F., Brice, A., Fontaine, B., Heilig, B., & Weissenbach, J. (1999). Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nat Genet*, 23(3), 296-303. <https://doi.org/10.1038/15472>
- Heisler, F. F., Lee, H. K., Gromova, K. V., Pechmann, Y., Schurek, B., Ruschkies, L., Schroeder, M., Schweizer, M., & Kneussel, M. (2014). GRIP1 interlinks N-cadherin and AMPA receptors at vesicles to promote combined cargo transport into dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(13), 5030-5035. <https://doi.org/10.1073/pnas.1304301111>
- Hersheson, J., Mencacci, N. E., Davis, M., MacDonald, N., Trabzuni, D., Ryten, M., Pittman, A., Paudel, R., Kara, E., Fawcett, K., Plagnol, V., Bhatia, K. P., Medlar, A. J., Stancu, H. C., Hardy, J., Kleta, R., Wood, N. W., & Houlden, H. (2013). Mutations in the autoregulatory domain of beta-tubulin 4a cause hereditary dystonia. *Ann Neurol*, 73(4), 546-553. <https://doi.org/10.1002/ana.23832>
- Janke, C., & Kneussel, M. (2010). Tubulin post-translational modifications: encoding functions on the neuronal microtubule cytoskeleton. *Trends Neurosci*, 33(8), 362-372. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.05.001>
- Janke, C., & Magiera, M. M. (2020). The tubulin code and its role in controlling microtubule properties and functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 21(6), 307-326. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0214-3>
- Kellogg, E. H., Hejab, N. M. A., Poepsel, S., Downing, K. H., DiMaio, F., & Nogales, E. (2018). Near-atomic model of microtubule-tau interactions. *Science*, 360(6394), 1242-1246. <https://doi.org/10.1126/science.aat1780>
- Lewis, S. A., Lee, M. G., & Cowan, N. J. (1985). Five mouse tubulin isotypes and their regulated expression during development. *J Cell Biol*, 101(3), 852-861. <https://doi.org/10.1083/jcb.101.3.852>
- Lombino, F. L., Muhia, M., Lopez-Rojas, J., Brill, M. S., Thies, E., Ruschkies, L., Lutz, D., Richter, M., Hausrat, T. J., Lopes, A. T., McNally, F. J., Hermans-Borgmeyer, I., Dunleavy, J. E. M., Hoffmeister-Ullerich, S., Frotscher, M., Misgeld, T., Kreutz, M. R., de Anda, F. C., & Kneussel, M. (2019). The Microtubule Severing Protein Katanin Regulates Proliferation of Neuronal Progenitors in Embryonic and Adult Neurogenesis. *Sci Rep*, 9(1), 15940. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52367-3>
- Lombino, F. L., Schwarz, J. R., Pechmann, Y., Schweizer, M., Jark, R., Stange, O., Glatzel, M., Gee, C. E., Hausrat, T. J., Gromova, K. V., & Kneussel, M. (2024). Functional Inhibition of Katanin Affects Synaptic Plasticity. *J Neurosci*, 44(13). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0374-23.2023>
- Lopes, A. T., Hausrat, T. J., Heisler, F. F., Gromova, K. V., Lombino, F. L., Fischer, T., Ruschkies, L., Breiden, P., Thies, E., Hermans-Borgmeyer, I., Schweizer, M., Schwarz, J. R., Lohr, C., & Kneussel, M. (2020). Spastin depletion increases tubulin polyglutamylation and impairs kinesin-mediated neuronal transport, leading to working and associative memory deficits. *PLoS Biol*, 18(8), e3000820. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000820>
- Luduena, R. F. (1998). Multiple forms of tubulin: different gene products and covalent modifications. *Int Rev Cytol*, 178, 207-275. [https://doi.org/10.1016/s0074-7696\(08\)62138-5](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(08)62138-5)
- Maas, C., Belgardt, D., Lee, H. K., Heisler, F. F., Lappe-Siefke, C., Magiera, M. M., van Dijk, J., Hausrat, T. J., Janke, C., & Kneussel, M. (2009). Synaptic activation modifies microtubules underlying transport of postsynaptic cargo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(21), 8731-8736. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812391106>
- Mackey, D. A., Chan, W. M., Chan, C., Gillies, W. E., Brooks, A. M., O'Day, J., & Engle, E. C. (2002). Congenital fibrosis of the vertically acting extraocular muscles maps to the FEOM3 locus. *Hum Genet*, 110(5), 510-512. <https://doi.org/10.1007/s00439-002-0707-5>
- Magiera, M. M., Bodakuntla, S., Ziak, J., Lacomme, S., Marques Sousa, P., Leboucher, S., Hausrat, T. J., Bosc, C., Andrieux, A., Kneussel, M., Landry, M., Calas, A., Balastik, M., & Janke, C. (2018). Excessive tubulin polyglutamylation causes neurodegeneration and perturbs neuronal transport. *EMBO J*, 37(23).

- <https://doi.org/10.15252/embj.2018100440>
- McKenna, E. D., Sarbanes, S. L., Cummings, S. W., & Roll-Mecak, A. (2023). The Tubulin Code, from Molecules to Health and Disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 39, 331–361. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-030123-032748>
- McKenney, R. J., Huynh, W., Vale, R. D., & Sirajuddin, M. (2016). Tyrosination of alpha-tubulin controls the initiation of processive dynein-dynactin motility. *EMBO J*, 35(11), 1175–1185. <https://doi.org/10.15252/embj.201593071>
- Miller, K. E., & Heald, R. (2015). Glutamylolation of Nap1 modulates histone H1 dynamics and chromosome condensation in *Xenopus*. *J Cell Biol*, 209(2), 211–220. <https://doi.org/10.1083/jcb.201412097>
- Mol, M. O., van Rooij, J. G. J., Wong, T. H., Melhem, S., Verkerk, A., Kievit, A. J. A., van Minkelen, R., Rademakers, R., Pottier, C., Kaat, L. D., Seelaar, H., van Swieten, J. C., & Dopper, E. G. P. (2021). Underlying genetic variation in familial frontotemporal dementia: sequencing of 198 patients. *Neurobiol Aging*, 97, 148 e149–148 e116. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.014>
- Monroy, B. Y., Sawyer, D. L., Ackermann, B. E., Borden, M. M., Tan, T. C., & Ori-McKenney, K. M. (2018). Competition between microtubule-associated proteins directs motor transport. *Nat Commun*, 9(1), 1487. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03909-2>
- Mukai, M., Ikegami, K., Sugiura, Y., Takeshita, K., Nakagawa, A., & Setou, M. (2009). Recombinant mammalian tubulin polyglutamylase TLL7 performs both initiation and elongation of polyglutamylation on beta-tubulin through a random sequential pathway. *Biochemistry*, 48(5), 1084–1093. <https://doi.org/10.1021/bi802047y>
- Niwa, S., Takahashi, H., & Hirokawa, N. (2013). beta-Tubulin mutations that cause severe neuropathies disrupt axonal transport. *Nat Commun*, 4(1), 1352–1364. <https://doi.org/10.1038/emboj.2013.59>
- Nogales, E., Whittaker, M., Milligan, R. A., & Downing, K. H. (1999). High-resolution model of the microtubule. *Cell*, 96(1), 79–88. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80961-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80961-7)
- Panda, D., Miller, H. P., Banerjee, A., Luduena, R. F., & Wilson, L. (1994). Microtubule dynamics in vitro are regulated by the tubulin isotype composition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(24), 11358–11362. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.24.11358>
- Pennings, M., Schouten, M. I., van Gaalen, J., Meijer, R. P. P., de Bot, S. T., Kriek, M., Saris, C. G. J., van den Berg, L. H., van Es, M. A., Zuidgeest, D. M. H., Elting, M. W., van de Kamp, J. M., van Spaendonck-Zwarts, K. Y., Die-Smulders, C., Brilstra, E. H., Verschuuren, C. C., de Vries, B. B. A., Bruijn, J., Sofou, K., . . . Kamsteeg, E. J. (2020). KIF1A variants are a frequent cause of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Eur J Hum Genet*, 28(1), 40–49. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0497-z>
- Peris, L., Parato, J., Qu, X., Soleilhac, J. M., Lante, F., Kumar, A., Pero, M. E., Martinez-Hernandez, J., Corrao, C., Falivelli, G., Payet, F., Gory-Faure, S., Bosc, C., Blanca Ramirez, M., Sproul, A., Brocard, J., Di Cara, B., Delagrè, P., Buisson, A., . . . Andrieux, A. (2022). Tubulin tyrosination regulates synaptic function and is disrupted in Alzheimer’s disease. *Brain*, 145(7), 2486–2506. <https://doi.org/10.1093/brain/awab436>
- Peris, L., Wagenbach, M., Lafanechère, L., Brocard, J., Moore, A. T., Kozielski, F., Job, D., Wordeman, L., & Andrieux, A. (2009). Motor-dependent microtubule disassembly driven by tubulin tyrosination. *J Cell Biol*, 185(7), 1159–1166. <https://doi.org/10.1083/jcb.200902142>
- Ping, Y., Ohata, K., Kikushima, K., Sakamoto, T., Islam, A., Xu, L., Zhang, H., Chen, B., Yan, J., Eto, F., Nakane, C., Takao, K., Miyakawa, T., Kabashima, K., Watanabe, M., Kahyo, T., Yao, I., Fukuda, A., Ikegami, K., . . . Setou, M. (2023). Tubulin Polyglutamylation by TLL1 and TLL7 Regulate Glutamate Concentration in the Mice Brain. *Biomolecules*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/biom13050784>
- Radwitz, J., Hausrat, T. J., Heisler, F. F., Janiesch, P. C., Pechmann, Y., Rubhausen, M., & Kneussel, M. (2022). Tubb3 expression levels are sensitive to neuronal activity changes and determine microtubule growth and kinesin-mediated transport. *Cell Mol Life Sci*, 79(11), 575. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04607-5>
- Redeker, V., Rossier, J., & Frankfurter, A. (1998). Posttranslational modifications of the C-terminus of alpha-tubulin in adult rat brain: alpha 4 is glutamylated at two residues. *Biochemistry*, 37(42), 14838–14844. <https://doi.org/10.1021/bi981335k>
- Rogowski, K., van Dijk, J., Magiera, M. M., Bosc, C., Deloulme, J. C., Bosson, A., Peris, L., Gold, N. D., Lacroix, B., Bosch Grau, M., Bec, N., Larroque, C., Desagher, S., Holzer, M., Andrieux, A., Moutin, M. J., & Janke, C. (2010). A family of protein-deglutamylating enzymes associated with neurodegeneration. *Cell*, 143(4), 564–578. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.10.014>
- Roll-Mecak, A. (2015). Intrinsically disordered tubulin tails: complex tuners of microtubule functions? *Semin Cell Dev Biol*, 37, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.09.026>
- Roll-Mecak, A., & McNally, F. J. (2010). Microtubule-severing enzymes. *Curr Opin Cell Biol*, 22(1), 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.11.001>
- Roll-Mecak, A., & Vale, R. D. (2005). The Drosophila homologue of the hereditary spastic paraplegia protein, spastin, severs and disassembles microtubules. *Curr Biol*, 15(7), 650–655. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.02.029>
- Rudiger, M., Plessman, U., Kloppel, K. D., Wehland, J., & Weber, K. (1992). Class II tubulin, the major brain beta tubulin isotype is polyglutamylated on glutamic acid residue 435. *FEBS Lett*, 308(1), 101–105. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(92\)81061-p](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)81061-p)
- Santiago-Mujika, E., Luthi-Carter, R., Giorgini, F., Kalaria, R. N., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2021). Tubulin and Tubulin Posttranslational Modifications in Alzheimer’s Disease and Vascular Dementia. *Front Aging Neurosci*, 13, 730107. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.730107>
- Sirajuddin, M., Rice, L. M., & Vale, R. D. (2014). Regulation of microtubule motors by tubulin isotypes and post-translational modifications. *Nat Cell Biol*, 16(4), 335–344. <https://doi.org/10.1038/ncb2920>
- Sleigh, J. N., Rossor, A. M., Fellows, A. D., Tosolini, A. P., & Schiavo, G. (2019). Axonal transport and neurological disease. *Nat Rev Neurol*, 15(12), 691–703. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0257-2>
- Solowska, J. M., & Baas, P. W. (2015). Hereditary spastic paraplegia SPG4: what is known and not known about the disease. *Brain*, 138(Pt 9), 2471–2484. <https://doi.org/10.1093/brain/awv178>
- Ti, S. C. (2022). Reconstituting Microtubules: A Decades-Long Effort From Building Block Identification to the Generation of Recombinant alpha/beta-Tubulin. *Front Cell Dev Biol*, 10, 861648. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.861648>
- Tischfield, M. A., Baris, H. N., Wu, C., Rudolph, G., Van Maldergem, L., He, W., Chan, W. M., Andrews, C., Demer, J. L., Robertson, R. L., Mackey, D. A., Ruddle, J. B., Bird, T. D., Gottlob, I., Pieh, C., Traboulsi, E. I., Pomeroy, S. L., Hunter, D. G., Soul, J. S., . . . Engle, E. C. (2010). Human TUBB3 mutations perturb microtubule dynamics, kinesin interactions, and axon guidance. *Cell*, 140(1), 74–87. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.011>
- Uttner, I., Baumgartner, A., Sperfeld, A. D., & Kassubek, J. (2007). Cognitive performance in pure and complicated here-

- ditary spastic paraparesis: a neuropsychological and neuroimaging study. *Neurosci Lett*, 419(2), 158-161. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.031>
- Valenstein, M. L., & Roll-Mecak, A. (2016). Graded Control of Microtubule Severing by Tubulin Glutamylation. *Cell*, 164(5), 911-921. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.019>
- van Dijk, J., Miro, J., Strub, J. M., Lacroix, B., van Dorsselaer, A., Edde, B., & Janke, C. (2008). Polyglutamylation is a post-translational modification with a broad range of substrates. *J Biol Chem*, 283(7), 3915-3922. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705813200>
- Van Schoor, E., Strubbe, D., Braems, E., Weishaupt, J., Ludolph, A. C., Van Damme, P., Thal, D. R., Bercier, V., & Van Den Bosch, L. (2024). TUBA4A downregulation as observed in ALS post-mortem motor cortex causes ALS-related abnormalities in zebrafish. *Front Cell Neurosci*, 18, 1340240. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1340240>
- Vemu, A., Atherton, J., Spector, J. O., Moores, C. A., & Roll-Mecak, A. (2017). Tubulin isoform composition tunes microtubule dynamics. *Mol Biol Cell*, 28(25), 3564-3572. <https://doi.org/10.1091/mbc.E17-02-0124>
- Vemu, A., Szczesna, E., Zehr, E. A., Spector, J. O., Grigorieff, N., Deaconescu, A. M., & Roll-Mecak, A. (2018). Severing enzymes amplify microtubule arrays through lattice GTP-tubulin incorporation. *Science*, 361(6404). <https://doi.org/10.1126/science.aau1504>
- Verhey, K. J., & Gaertig, J. (2007). The tubulin code. *Cell Cycle*, 6(17), 2152-2160. <https://doi.org/10.4161/cc.6.17.4633>
- Viar, G. A., & Pigino, G. (2024). Tubulin posttranslational modifications through the lens of new technologies. *Curr Opin Cell Biol*, 88, 102362. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2024.102362>
- Vulinovic, F., Krajka, V., Hausrat, T. J., Seibler, P., Alvarez-Fischer, D., Madoev, H., Park, J. S., Kumar, K. R., Sue, C. M., Lohmann, K., Kneussel, M., Klein, C., & Rakovic, A. (2018). Motor protein binding and mitochondrial transport are altered by pathogenic TUBB4A variants. *Hum Mutat*, 39(12), 1901-1915. <https://doi.org/10.1002/humu.23602>
- Wang, Y., & Mandelkow, E. (2012). Degradation of tau protein by autophagy and proteasomal pathways. *Biochem Soc Trans*, 40(4), 644-652. <https://doi.org/10.1042/BST20120071>
- Wood, L. M., & Moore, J. K. (2025). beta3 accelerates microtubule plus end maturation through a divergent lateral interface. *Mol Biol Cell*, 36(4), ar36. <https://doi.org/10.1091/mbc.E24-08-0354>
- Xu, K., Li, Z., Mao, L., Guo, Z., Chen, Z., Chai, Y., Xie, C., Yang, X., Na, J., Li, W., & Ou, G. (2024). AlphaFold2-guided engineering of split-GFP technology enables labeling of endogenous tubulins across species while preserving function. *PLoS Biol*, 22(8), e3002615. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002615>



Dr. Torben Johann Hausrat

Institut für Molekulare Neurogenetik
 Zentrum für Molekulare Neurobiologie (ZMNH)
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
 Falkenried 94
 20251 Hamburg
torben.hausrat@zmnh.uni-hamburg.de
 ORCID: 0000-0002-5900-0350

Torben Hausrat studierte Biologie an der Universität Münster und verfasste seine Diplomarbeit am Zentrum für Molekulare Neurobiologie der Entzündung (ZMBE) im Institut für Medizinische Biochemie. 2010 promovierte er am Zentrum für Molekulare Neurobiologie (ZMNH) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE). Im Rahmen seiner Promotion absolvierte er einen Forschungsaufenthalt am Institut für Verhaltensneurobiologie der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich (ETH). Seit 2016 ist er als wissenschaftlicher Mitarbeiter und seit 2024 als Projektleiter am Institut für Molekulare Neurogenetik des ZMNH am UKE tätig. Im Fokus seiner Forschung stehen posttranslationale Modifikationen von Tubulinen, die differenzielle Expression spezifischer Tubulin-Isotypen und ihre Interaktionen mit Mikrotubuli-assoziierten Proteinen insbesondere im Hinblick auf die Regulation des Mikrotubuli-Zytoskeletts, intrazelluläre Transportprozesse und deren Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen.

Nachrichten aus der Gesellschaft

Fortbildungsprogramme

Die Unterstützung der Fortbildung des neurowissenschaftlichen Nachwuchses sowie der Lehrer in den gymnasialen Oberstufen gehört zu den wichtigen Aufgabenbereichen der NWG. Sie fördert sie von Anbeginn durch finanzielle Unterstützung und Expertise aus den eigenen Reihen.



Lehrerfortbildung

Das neue Fortbildungsprogramm 2025/2026 für Lehrer der gymnasialen Oberstufe ist zusammengestellt und wird an den Schulen beworben. Auch im neuen Schuljahr können wir dank des Engagements auch von Mitgliedern unserer Gesellschaft interessante Vorträge anbieten: Herzlichen Dank dafür!

» <https://nwg-info.de/de/aktivitaeten/lehrerfortbildung/2026>

Im Oktober und November bieten wir die folgenden Fortbildungen an:

Hörforschung, Schwerhörigkeit und Hörprothesen

Stadt: Freiburg

Datum: 06. Oktober 2025

Veranstaltungsort:

Bernstein Center Freiburg
Hansastraße 9a
79104 Freiburg

Programm:

9:00 – 9:45 Prof. Dr. Christian Leibold, Fakultät für Biologie und Bernstein Center Freiburg: Einleitung, Binaurales Hören

9:45 – 11:00 Dr. Nicole Rosskoth-Kuhl, Universitätsklinikum Freiburg: Zentrale(re) auditorische Prothesen – Vom Cochlea-Implantat zum Auditorischen Mittelhirn-Implantat

11:00 – 11:30 Kaffee-Pause

11:30 – 12:00 Dr. Sebastian Spreizer, Universität Trier und FZ Jülich: Erfahrungsbericht eines CI Trägers in Schule und Studium

12:00 – 12:45 Dr. Thomas Wesarg, Universitätsklinikum Freiburg: Erfassung des Sprachverstehens und der Höranstrengung unter alltagsrelevanten Bedingungen

12:45 – 13:30 Mittagspause

13:30 – 14:00 Transfer zum Klinikum

14:00 – 15:30 Demo

15:30 – 16:15 PD Dr. Till Fabian Jakob, Universitätsklinikum

Freiburg: Hörstörung im Alter, Diagnostik und Therapie

16:15 – 17:00 Prof. Dr. Susanne Arndt, Universitätsklinikum Freiburg: Was tun, wenn Luftleitungshörgeräte nicht möglich sind und eine Ohr- OP keine Verbesserung bringt?

Kontakt: Volker Dihlmann, E-Mail: volker.dihlmann@zsl-rsfr.de

Neues aus der Neurobiologie: Rostige Neurone? – Altern und Degeneration im noradrenergen und dopaminergen System

Stadt: Berlin

Bemerkungen: Anmeldung erforderlich über Planetarium

Datum: 07. Oktober 2025

Veranstaltungsort:

Zeiss-Großplanetarium, Kinosaal
Prenzlauer Allee 80
10405 Berlin
ticket@planetarium.berlin

Programm:

Programm folgt

Kontakt: Helga Fenz, Landesvorsitzende VBIO Berlin-Brandenburg, c/o Gläsernes Labor, Campus Berlin-Buch GmbH, Robert-Rössle-Straße 10, 13125 Berlin, Tel.: 030 9489 2931, E-Mail: h.fenz@campusberlinbuch.de

Neurobiologie – Forschung und neue Therapieansätze

Stadt: Berlin

Bemerkungen: Anmeldung erforderlich über Helga Fenz

In Zusammenarbeit mit VBIO, dem Gläsernen Labor, dem MDC und dem FMP

Datum: 05. November 2025

Veranstaltungsort:

Berlin Bio Cube
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
www.mdc-berlin.de

Programm:

14:00 – Begrüßung

14:05 – Prof. Dr. Michael Bader: Das „Glückshormon“ Serotonin

15:00 – Dr. Matthias Prigge: Rostige Neurone? Altern und Degeneration im noradrenergen und dopaminergen System

15:45 – Kaffeepause

16:00 – Prof. Dr. Ralf Schüle: Die CRISPR/Cas-Methode: Chancen und Risiken für die Medizin

16:45 – Dr. Martin Lehmann: Führung FMP „Fluoreszenzmikroskopie – Zellbiologie in strahlenden Farben“

17:30 – Ende

Kontakt: Helga Fenz, Landesvorsitzende VBIO Berlin-Brandenburg, c/o Gläsernes Labor, Campus Berlin-Buch GmbH, Robert-Rössle-Straße 10, 13125 Berlin, Tel.: 030 9489 2931, E-Mail: h.fenz@campusberlinbuch.de

Neurowissenschaften

Stadt: Göttingen

Bemerkungen: Findet am 26. und 27. November 2025 mit jeweils dem gleichen Programm statt

Datum: 26. November 2025 / 27. November 2025

Veranstaltungsort:

Deutsches Primatenzentrum GmbH
Leibniz-Institut für Primatenforschung
Kellnerweg 4
37077 Göttingen

Programm:

09:30 - Begrüßung und Einführung (Dr. Sylvia Ranneberg, Stabsstelle Kommunikation)

10:00 - Gehirnorganoide – Neue Modelle zur Erforschung von Gehirnentwicklung, -evolution und -fehlbildungen (Dr. Michael Heide, Forschungsgruppe Gehirnentwicklung und -evolution)

11:00 - Hören mit Licht – von elektrischer Robotersprache zu optischem Musikgenuss bei Taubheit (Prof. Marcus Jeschke, Forschungsgruppe Kognitives Hören in Primaten)

12:00 - Mittagspause

13:00 - Führung durch die Tierhaltung (Dr. Sylvia Ranneberg)

14:00 Uhr – Vom Sehen zum Handeln – Wie wir flexibel auf Reize reagieren (Prof. Alexander Gail, Forschungsgruppe Sensomotorik)

15:00 - Kaffeepause

15:30 - Neurowissenschaft anschaulich vermitteln – Praktische Anwendungen für die Schule (Jessica Grunwald und Jannis Hainke, Forschungsgruppe Sensomotorik)

16:30 - Abschluss und Feedback (Dr. Sylvia Ranneberg)

Kontakt: Dr. Sylvia Ranneberg, Stabsstelle Kommunikation, Tel.: 0551 3851-163, E-Mail: sranneberg@dpz.eu

Methodenkurse



Die jNWG ruft ihre Mitglieder und alle an Methodenkursen Interessierte zur Teilnahme an einer Umfrage auf, um den weiteren Bedarf an Methodenkursen zu ermitteln. Das Ergebnis wird den Mitgliedern anschließend als Grundlage zur Verfügung gestellt, um das Portfolio der Methodenkurse zu ergänzen.

» <https://www.umfrageonline.com/c/aavikqa3>

Darüberhinaus können wir Neuauflagen gestandener und regelmäßig nachgefragter Kurse der vergangenen Jahre auch 2026 wieder anbieten:

- [Behavior testing in rodents: from cognition, motor function, emotion, anxiety and pain. A hands-on course](#) (Heidelberg, February 26 - 27, 2026)
- [Comparative Anatomy and Pathology of the Rodent and Human Brain](#) (Ulm, March 9 - 11, 2026)
- [Pathoanatomy of the Human Central Nervous System](#) (Ulm, March 12 - 13, 2026)
- [Introducing transcranial brain stimulation and neurofeedback in research and in clinical practice](#) (Göttingen, March 25 - 26, 2026)

» https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2026



Schuljahr

**2025
2026**

NEURO WISSEN SCHAFTEN

in der
gymnasialen
Oberstufe

NWVG

NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

GERMAN NEUROSCIENCE SOCIETY

> PROGRAMMÜBERSICHT

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG) bietet bundesweit kostenlose Fortbildungsveranstaltungen für (Oberstufen-)LehrerInnen an, die herzlich zur Teilnahme eingeladen sind.

Für die Anmeldung zur jeweiligen Veranstaltung wenden Sie sich bitte an den lokalen Kontakt.



Informationsmaterial
für LehrerInnen finden
Sie auf der Homepage
der NWG.

nwg-info.de

Neurowissenschaftliche
Gesellschaft e.V.

Geschäftsstelle
Max Delbrück Centrum für
Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch
Robert-Rössle-Str.10
13125 Berlin

Tel.: +49 30 9406 3336

Fax: +49 30 9406 2813

E-Mail: susanne.hannig@mdc-berlin.de

06. OKTOBER 2025 | FREIBURG
**HÖRFORSCHUNG, SCHWERHÖRIGKEIT
UND HÖRPROTHESEN**

Kontakt: Volker Dihlmann,
volker.dihlmann@zsl-rsfr.de

07. OKTOBER 2025 | BERLIN
**NEUES AUS DER NEUROBIOLOGIE:
ROSTIGE NEURONE? — ALTERN UND
DEGENERATION IM NORADRENERGEN
UND DOPAMINERGEN SYSTEM**

Kontakt: Helga Fenz,
h.fenz@campusberlinbuch.de,
Telefon: 030 9489 2931
Anmeldung: ticket@planetarium.berlin

05. NOVEMBER 2025 | BERLIN
**NEUROBIOLOGIE — FORSCHUNG
UND NEUE THERAPIEANSÄTZE**

Kontakt: Helga Fenz,
h.fenz@campusberlinbuch.de,
Telefon: 030 9489 2931

26. NOVEMBER 2025 | GÖTTINGEN
NEUROWISSENSCHAFTEN

Kontakt: Dr. Sylvia Ranneberg,
sranneberg@dpz.eu,
Telefon: 0551 3851 163

27. NOVEMBER 2025 | GÖTTINGEN
NEUROWISSENSCHAFTEN

Kontakt: Dr. Sylvia Ranneberg,
sranneberg@dpz.eu, Telefon: 0551 3851 163

02. DEZEMBER 2025 | BERLIN
**DIE HEIMLICHEN HELFER DES
GEHIRNS — WELCHE ROLLE SPIELEN
MIKROGLIAZELLEN BEI PSYCHIA-
TRISCHEN ERKRANKUNGEN?**

Kontakt: Helga Fenz,
h.fenz@campusberlinbuch.de,
Telefon: 030 9489 2931
Anmeldung: ticket@planetarium.berlin

10. DEZEMBER 2025 | ONLINE via Zoom
**KALTER SCHNEE, HEISSE SCHOKOLADE –
WIE ERKENNT UNSER KÖRPER TEMPERATUR?**

Kontakt: Labor trifft Lehrer*in,
labortrifftlehrerin@mdc-berlin.de,
Telefon: 030 9406 2512

06. JANUAR 2026 | BERLIN
**WENN DAS IMMUNSYSTEM DAS GEHIRN
ANGREIFT — AUTOIMMUNERKRANKUNGEN
DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS**

Kontakt: Helga Fenz, h.fenz@campusberlinbuch.de,
Telefon: 030 9489 2931
Anmeldung: ticket@planetarium.berlin

28. JANUAR 2026 | ONLINE via Zoom
**WIE HIRNORGANOIDE HELFEN
THERAPIEN FÜR NEUROENTWICKLUNGS-
KRANKHEITEN ZU ENTWICKELN**

Kontakt: Labor trifft Lehrer*in,
labortrifftlehrerin@mdc-berlin.de,
Telefon: 030 9406 2512

11. FEBRUAR 2026 | SAARBRÜCKEN
**VOM LERNEN UND VERGESSEN –
NEURONALE PROZESSE IM KONTEXT
DER ALZHEIMER-DEMENTZ**

Kontakt: Stefan Kins,
kins@rptu.de, Telefon: 0631 205 2106

26. FEBRUAR 2026 | TÜBINGEN
**MOLEKULAR- UND ZELLBIOLOGISCHE
METHODEN IN DEN KLINISCHEN
NEUROWISSENSCHAFTEN**

Kontakt: Uwe Ilg, uwe.ilg@uni-tuebingen.de,
Telefon: 07071 29 82377

27. MAI 2026 | ONLINE via Zoom
**RETINALE BILDGEBUNG:
DAS AUG ALS FENSTER ZUM GEHIRN**

Kontakt: Labor trifft Lehrer*in,
labortrifftlehrerin@mdc-berlin.de,
Telefon: 030 9406 2512

Ehrungen – Preise – Würdigungen

Volker Haucke erhielt den Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis 2025

Prof. Dr. Volker Haucke, Direktor des Leibniz-Forschungsinstituts für Molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin, Professor für Molekulare Pharmakologie an der Freien Universität Berlin und Mitglied der NWG, ist einer der zehn Preisträger des Leibniz-Preises 2025 der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

Die Auszeichnung, eine der wichtigsten Ehrungen in der deutschen Wissenschaftslandschaft, würdigt seine Beiträge zum Verständnis der Lipidsignalisierung und der synaptischen Signalübertragung im Nervensystem. Volker Haucke wurde aus 142 Nominierungen ausgewählt, die vom zuständigen Auswahlkomitee eingereicht worden waren. Der mit jeweils 2,5 Millionen Euro dotierte Preis wird für weitere Forschungsarbeiten verwendet.

März 2025

Prof. Cornelius Weiller mit der DGKN-Verdienstmedaille für sein Lebenswerk gewürdigt

Prof. Cornelius Weiller, ehemaliger Direktor der Klinik für Neurologie und Neurophysiologie am Universitätsklinikum Freiburg (2005-2024), wurde auf dem Kongress für Klinische Neurowissenschaften mit der DGKN-Verdienstmedaille für sein Lebenswerk ausgezeichnet. Der renommierte Neurologe und Neurophysiologe, der auch als Präsident der DGKN von 2018 bis 2019 tätig war, hat maßgeblich zum Verständnis von Hirnfunktionen beigetragen. Seine interdisziplinäre Forschung, die Schlaganfallforschung mit Bildgebung, Linguistik und Computational Neuroscience verknüpft, hat die Neurophysiologie nachhaltig geprägt. Prof. Weiller erforschte als einer der Pioniere die Grundlagen, wie sich das Gehirn vom Schlaganfall erholt, als Basis für viele neue Rehabilitationsansätze. In den letzten 15 Jahren entwickelte er mit dem Zweischleifenmodell eine anatomische Grundlage zur Erklärung von Sprache, Motorik und Kognition bei Gesunden sowie bei Patientinnen und Patienten.

März 2025

Quelle: DGKN

Auszeichnung für Forschung zu kindlicher erblicher Autismus-Erkrankung: Tobias Böckers für Arbeiten zum Phelan-McDermid-Syndrom geehrt

Der Ulmer Neurowissenschaftler erhielt den „Lab of the Year“-Award 2025 der Organisation CureSHANK

Die US-amerikanische gemeinnützige Organisation CureSHANK hat Prof. Tobias Böckers, Forschungsgruppenleiter am DZNE-Standort Ulm und Leiter des Instituts für Anatomie und Zellbiologie an der Universität Ulm, kürzlich mit dem „Lab of the Year“-Award 2025 ausgezeichnet. Die Ehrung wurde beim

2nd Annual Phelan-McDermid Syndrome Drug Development Symposium in Barcelona vergeben und würdigt die wegweisende Forschung von Prof. Böckers und seinem Team zum Phelan-McDermid-Syndrom (PMS) – einer seltenen genetischen Erkrankung, die durch Mutationen in einem bestimmten Gen, dem sogenannten SHANK3-Gen, entsteht und schon kleine Kinder betrifft. CureSHANK wurde von Eltern gegründet, deren Kinder selbst vom PMS betroffen sind und die sich weltweit für mehr Forschung und die Entwicklung von Therapien einsetzen.

Forschung an SHANK3 bringt Licht ins Dunkel einer seltenen Erkrankung

Im Zentrum von Böckers' Forschung stehen sogenannte Shank-Proteine, insbesondere SHANK3. Dieses Protein spielt eine Schlüsselrolle an den Verbindungsstellen zwischen Nervenzellen – den Synapsen. Dort sorgt es dafür, dass Nervenzellen richtig miteinander vernetzt sind, was für die Signalübertragung im Gehirn eine zentrale Rolle spielt. Gibt es im SHANK3-Gen einen erblichen Defekt – wie beim PMS – ist dieser Vorgang gestört: Das SHANK3-Protein wird entweder falsch oder nur in geringer Menge gebildet, mit schwerwiegenden Folgen für die Signalübertragung im Gehirn. Beim PMS treten bereits im Kindesalter typische Symptome auf – darunter Verhaltensweisen aus dem Autismus-Spektrum, schwere geistige Behinderung, mangelnde oder fehlende Sprachentwicklung, epileptische Symptome, Schlafstörungen und ausgeprägte Muskelschwäche.

Das Team um Böckers fand heraus, dass das SHANK3-Protein nicht nur im Gehirn, sondern auch in Motoneuronen (sie steuern Muskelzellen) und dem Skelettmuskel vorkommt. Das könnte erklären, warum viele Betroffene unter Muskelschwäche leiden. Außerdem konnten sie zeigen, dass bei Menschen mit PMS die weiße Substanz im Gehirn deutlich verändert ist. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei PMS nicht nur die Entwicklung des Gehirns gestört ist, sondern auch gestörte Abbauprozesse eine Rolle spielen, wie man sie von anderen neurodegenerativen Erkrankungen kennt.

Therapeutische Hoffnung und übergreifende Bedeutung

Einen möglichen zukünftigen Behandlungsansatz erforscht das Team um Böckers mit einem neuartigen, experimentellen Wirkstoff: Dieses sogenannte Antisense-Oligonukleotid (ASO) soll gezielt dabei helfen, die Herstellung des SHANK3-Proteins im Körper zu beeinflussen – und so die Ursache vom PMS direkt anzugehen.

Böckers' Forschung liefert somit nicht nur Aussichten auf neue Behandlungsmöglichkeiten, sondern auch wichtige Erkenntnisse über weitere neurodegenerative Erkrankungen, die durch Synaptopathien (Störungen der Signalübertragung zwischen Nervenzellen) gekennzeichnet sind, etwa für Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), an der sein Team ebenfalls intensiv forscht.

Juli 2025

Quelle: DZNE

Call for Symposia

Symposia dealing with all areas of neuroscience research are invited. Applicants should submit a proposal containing the title of the planned symposium, the name(s) and address(es) of the organizer(s), a short description of the aims of the symposium and the names, addresses and topics of the speakers to be invited. The NWG strives for diversity and inclusion. Gender balance within each proposal will therefore be one selection criterion.

**Deadline
for submission
of symposium
proposals:
February 17, 2026**

For more information please
visit the Society's website:
www.nwg-info.de



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

GERMAN NEUROSCIENCE SOCIETY

Program Committee:

Prof. Dr. Ansgar Büschges (Chair)
Prof. Dr. Tobias Böckers
Prof. Dr. Frank Bradke
Prof. Dr. Ilka Diester
Jonas Fisch
Prof. Dr. Eckart Gundelfinger
Prof. Dr. Frank Kirchhoff
Prof. Dr. Katharina von Kriegstein
Prof. Dr. Gary Lewin
Prof. Dr. Sven Meuth
Prof. Dr. Andreas Nieder
Prof. Dr. Franziska Richter
Assencio
Prof. Dr. Jochen Roeper
Prof. Dr. Christine R. Rose
Prof. Dr. Silke Sachse
Prof. Dr. Tatjana Tchumatchenko

Local Organizer:

Prof. Dr. Martin Göpfert
Cellular Neurobiology
Schwann-Schleiden-
Forschungszentrum
Julia-Lermontowa-Weg 3
37077 Göttingen
E-Mail: mgoepfe@gwdg.de

Organization:

Neurowissenschaftliche
Gesellschaft e.V.
Max Delbrueck Center for
Molecular Medicine (MDC)
Berlin-Buch
Robert-Rössle-Str. 10
13092 Berlin
Phone: +49 30 9406 3336
E-Mail: korthals@mdc-berlin.de
Homepage: www.nwg-info.de

17th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society March 17–20, 2027

Stipends: The German Neuroscience Society
will provide stipends for young qualified researchers.
Details will be announced at www.nwg-goettingen.de/2027

The programs of the last meetings are available at
www.nwg-info.de/meetings/jahrestagung/archive

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG) - Beitrittserklärung -

Hiermit erkläre ich meinen Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. (NWG).

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name

Vorname

Titel

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma

Straße

PLZ/Ort

Land

Telefon/Email

Privatadresse

Straße

PLZ/Ort

Telefon

Rechte und Pflichten der Mitgliedschaft siehe Satzung (nwg-info.de/de/ueber_uns/satzung).
Mit meiner Unterschrift bestätige ich, dass ich die Satzung sowie die Datenschutzrichtlinie
(nwg-info.de/de/datenschutz) zur Kenntnis genommen habe und diese anerkenne.

Datum/Unterschrift

Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur NWG e.V.

Datum/Unterschrift des Mitglieds

Datum/Unterschrift des Mitglieds

Bitte senden Sie Ihren Antrag an die Geschäftsstelle der NWG:

Stefanie Korthals
Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
MDC
Robert-Rössle-Str. 10
13092 Berlin

Email: korthals@mdc-berlin.de
Tel.: +49 30 9406 3336

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

- ☐ Computational Neuroscience
- ☐ Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik
- ☐ Klinische Neurowissenschaften
- ☐ Kognitive Neurowissenschaften
- ☐ Molekulare Neurobiologie
- ☐ Neuropharmakologie und -toxikologie
- ☐ Systemneurobiologie
- ☐ Verhaltensneurowissenschaften
- ☐ Zelluläre Neurobiologie

Ich optiere für die junge NWG (jNWG):

- ☐ ja ☐ nein

Ich bin Student ☐ ja ☐ nein

Ich bin ☐ weiblich ☐ männlich ☐ divers

Geburtsjahr _____

☐ Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Daten zum Zwecke wissenschaftlicher Informationsvermittlung (z.B. **FENS-Mitgliedschaft**) weitergegeben werden.
Diese Entscheidung kann jederzeit über die Geschäftsstelle oder das Mitgliederportal auf der Website widerrufen werden.

Jahresbeitrag (bitte ankreuzen):

- ☐ 100,- €/Jahr Seniors (Prof., PD, Pl, etc.)
- ☐ 80,- €/Jahr Postdocs (PhD, Dr., etc.)
- ☐ 40,- €/Jahr Studenten, Doktoranden, Mitglieder in Elternzeit oder im Ruhestand, Arbeitslose

Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG
IBAN: DE55 1007 0848 0463 8664 05
BIC: DEUTDE33HAN

SEPA-Lastschriftmandat:

(Gläubiger-IdentNr: DE64NWG00001110437)

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem Konto

bei der Bank: _____

IBAN: _____

BIC: _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen und weise mein Kreditinstitut an, die von der NWG auf mein Konto gezogenen Lastschriften einzulösen.

Ort, Datum: _____

Unterschrift: _____

Kontoinhaber: _____

Anschrift: _____

oder Einzug über Kreditkarte (VISA/Mastercard):

Kartennr.: _____

gültig bis: _____ Betrag: _____

Dreistellige Sicherheitsnr.: _____

Karteninhaber: _____

Unterschrift: _____

FENS Forum 2026



Save the Date!

6-10 July 2026 | Barcelona, Spain



fensforum.org | [#FENS2026](https://twitter.com/FENS2026)

FENS

Federation of
European
Neuroscience
Societies

**se
ne** SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
NEUROCIENCIA

