

## Schützender Mikroglia-Subtyp bietet potenziellen neuen Therapieansatz bei Alzheimer-Erkrankung

**Wissenschaftler haben einen bisher unbekanntem schützenden Zustand der Mikroglia, der Immunzellen des Gehirns, identifiziert, der neue Wege für die Behandlung von Alzheimer eröffnen könnte.**

Bei der Alzheimer-Krankheit, der häufigsten Ursache für Demenz, können Mikroglia – die Immunabwehrzellen des Gehirns – sowohl schützend als auch krankheitsfördernd wirken und somit den Krankheitsverlauf beeinflussen. Forschende des Max-Planck-Instituts für Biologie des Alterns in Köln und der Icahn School of Medicine am Mount Sinai in New York haben in enger Zusammenarbeit mit der Rockefeller University, der City University of New York und mehreren internationalen Partnern eine bestimmte Population neuroprotektiver Mikroglia identifiziert. Diese könnte einen neuen therapeutischen Ansatz für die Alzheimer-Krankheit aufzeigen. In einer in „Nature“ veröffentlichten Studie berichtet das Team, dass Mikroglia mit reduzierter Expression des Transkriptionsfaktors PU.1 und gleichzeitiger Expression des lymphoidähnlichen Rezeptors CD28 die entzündliche Reaktion im Gehirn (Neuroinflammation) begrenzen und die Bildung von Amyloid-Plaques sowie die Ausbreitung des neurotoxischen Tau-Proteins verlangsamen. Dies sind die wichtigsten Kennzeichen der Alzheimer-Erkrankung.

Die Forschenden konnten anhand von Alzheimer-Mausmodellen, menschlichen Zellen und menschlichem Hirngewebe nachweisen, dass eine Senkung von PU.1 die Expression von Rezeptorproteinen des lymphoiden Immunsystems auf Mikroglia fördert. Obwohl sie nur in geringer Anzahl vorhanden sind, üben diese neuroprotektiven Mikroglia eine schützende Wirkung auf das Gehirn aus und helfen so, die kognitiven Funktionen und das Überleben von Mäusen zu erhalten. Die Entfernung von CD28 aus dieser kleinen Untergruppe von Mikroglia verstärkte die Entzündung und beschleunigte das Plaquewachstum. Dies unterstreicht die Schlüsselrolle von CD28 bei der schützenden Wirkung der Mikroglia.

„Mikroglia sind nicht einfach nur zerstörerische Gegenspieler bei der Alzheimer-Krankheit – sie können zu Beschützern des Gehirns werden“, sagte Anne Schaefer, leitende Autorin der Studie und Leiterin des Projekts. „Dieses Erkenntnis erweitert unsere früheren Beobachtungen zur bemerkenswerten Plastizität der Mikroglia-Zustände und ihrer wichtigen Rolle bei verschiedenen Gehirnfunktionen. Sie unterstreicht auch die entscheidende Bedeutung der internationalen Zusammenarbeit für den wissenschaftlichen Fortschritt.“

„Es ist bemerkenswert, dass Moleküle, die Immunologen seit langem mit B- und T-Lymphozyten in Verbindung bringen, auch die Mikroglia-Aktivität regulieren“, fügte Alexander Tarakhovsky hinzu. „Diese Entdeckung kommt zu einer Zeit, in der regulatorische T-Zellen als Hauptregulatoren der Immunität große Aufmerksamkeit erfahren und eine gemeinsame Logik der Immunregulation über verschiedene Zelltypen hinweg deutlich wird. Sie ebnet auch den Weg für immuntherapeutische Strategien zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit.“

Die Studie baut auf der bahnbrechenden genetischen Arbeit von Alison Goate auf. Sie ist eine der leitenden Mitautorinnen der Studie. Sie hat eine häufige Variante des Gens SPI1 identifiziert, das das Protein PU.1 kodiert. Diese Variante steht mit einem verringerten Alzheimer-Risiko in

Verbindung. „Diese Ergebnisse liefern eine mechanistische Erklärung dafür, warum niedrigere PU.1-Spiegel mit einem verringerten Alzheimer-Risiko verbunden sind“, sagte Goate.

Die Entdeckung der PU.1-CD28-Achse schafft einen molekularen Rahmen für das Verständnis schützender Mikroglia-Zustände und unterstreicht das Potenzial mikrogliagerichteter Immuntherapien, den Verlauf der Alzheimer-Krankheit zu verändern.

**Originalpublikation:**

Ayata, Crowley, Challman et al., Lymphoid gene expression supports neuroprotective microglia function. *Nature*, DOI: 10.1038/s41586-025-09662-z.