

ROLE OF NEUROINFLAMMATION IN NEURODEGENERATION DEVELOPMENT, A REVIEW

Zhangt et al 2023.

Kleiner Überblick – Was will uns das Paper sagen?

- Neuroinflammation als aktiver Treiber der Neurodegeneration
- Positiver Feedback-Loop
 - *Aggregation -> Entzündung -> vermehrte Aggregation*
- Entzündung als primärer Auslöser für Aggregation
- Therapiemöglichkeiten für Entzündung statt Ablagerung

Konzept und Hintergrund

- „Neurodegeneration“ = pathologischer Zustand, der primär **Neurone** betrifft
 - *Alzheimer*
 - *Parkinson*
 - *Amyotrophe Lateral-sklerose*
 - *Frontotemporale Demenz*
 - *Huntington*
- Historischer Shift: von „Entzündung = Nebenrolle“ zu „Entzündung = Hauptrolle“

Entzündung des ZNS

■ Faktoren:

- *Endogene Faktoren (v.a. Proteinaggregate)*
- *Umweltfaktoren / systemische Einflüsse*
- *Genetische Suszeptibilität*
- *Fehlerhafte Auflösung von Entzündung*

■ Immunsignale

- *Normalerweise zeitlich begrenzt*
- *Pathologisch: Entzündung kann nicht „abgeschaltet“ werden*

Endogene Faktoren

- Proteinaggregate
 - *Mikroglia-/Astrozyten-Aktivierung*
 - *Neuronenschädigende Entzündung als Immunreaktion*
- Astrozyten:
 - *Produzieren proinflammatorische Mediatoren*
- Periphere Immunzellen:
 - *Verstärken im Gehirn den inflammatorischen Zustand*

Beispiel Alzheimer

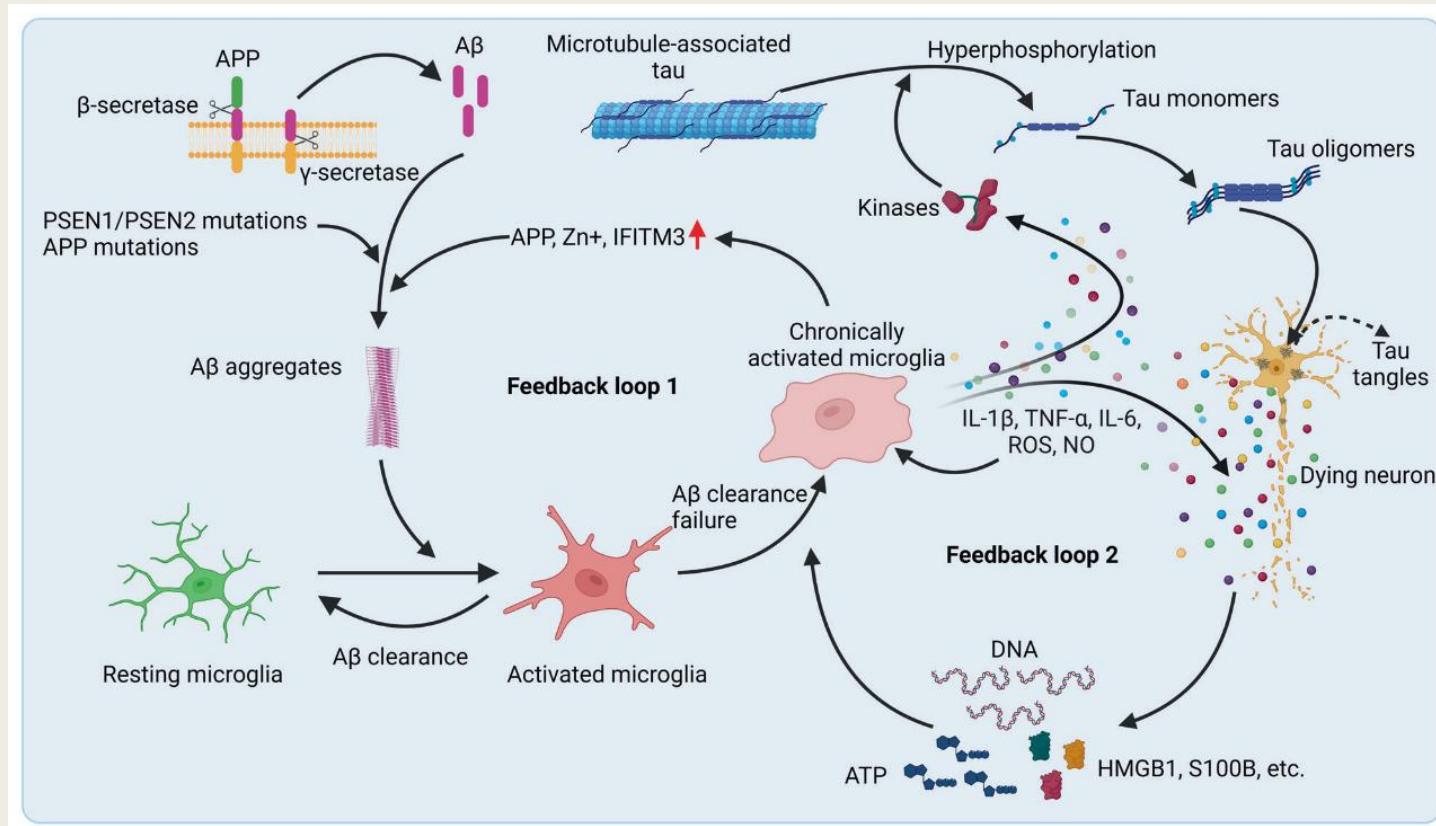


Fig.2, Seite 3

- Proteinaggregate
 - Amyloid- β (A β) Plaques & Tau-Neurofibrillen als PAMPs
 - Mikroglia-Antwort -> Immunreaktion (Neuroinflammation)
- Folge:
 - *synaptische Dysfunktion*
 - *axonaler Schaden*
 - *Neuronuntergang*

Genetische Disposition

„Actually, inflammation even happens earlier than protein aggregation.“

- APOE4 → stärkere Neuroinflammation, schlechtere A β -Clearance
- TREM2-Risikovarianten
- Mutationen in PINK1 und PRKN → gestörte Mitophagie
- LRRK2-Mutationen → überaktive Mikroglia

Therapie

- anti-inflammatorische Strategien
 - *TLR4-Inhibitoren*
 - *Modulation der adaptiven Immunität (T-Zellen / Tregs)*
- Proteinaggregate immunologisch angreifen
 - *Passive Antikörpertherapie*
 - *Aktive und passive Immunisierung gegen Tau*
- Mikroglia & angeborene Immunität modulieren
- Breite Anti-Entzündungs- und Immunmodulatoren
- Metabolische und systemische Ansätze
- Darmmikrobiom & periphere Immunantwort

Conclusion/ Learnings

- Proteinaggregate wegputzen reicht nicht
- Inflammation ist doppelschneidig
- Viele gezielte Entzündungstherapien sind in Trials