

## Neuroinflammation

# Wie Tau die Reaktionen von Mikroglia in Tauopathien beeinflusst

JANA CAROLINE HOLLENBECK, CHRISTINA ISING  
CECAD FORSCHUNGSZENTRUM, MEDIZINISCHE FAKULTÄT UND UNIKLINIK KÖLN,  
UNIVERSITÄT ZU KÖLN

**Neuroinflammation and tau aggregation are hallmarks of tauopathies. Microglial NLRP3 inflammasome activation, initiated by tau, is a key mediator in these diseases, resulting in the release of pro-inflammatory IL-1 $\beta$  and neuronal damage. However, microglia can also present with other disease-associated states such as cellular senescence, which can be driven by tau. Senescent microglia are characterized by a sustained cytokine release, exacerbating disease progression.**

DOI: 10.1007/s12268-025-2526-5  
© The Author(s) 2025

■ Mikroglia sind residente Makrophagen des zentralen Nervensystems, die vor allem bei der Aufrechterhaltung der Homöostase sowie in entzündlichen Erkrankungen des Gehirns eine große Rolle spielen. Als Phago-

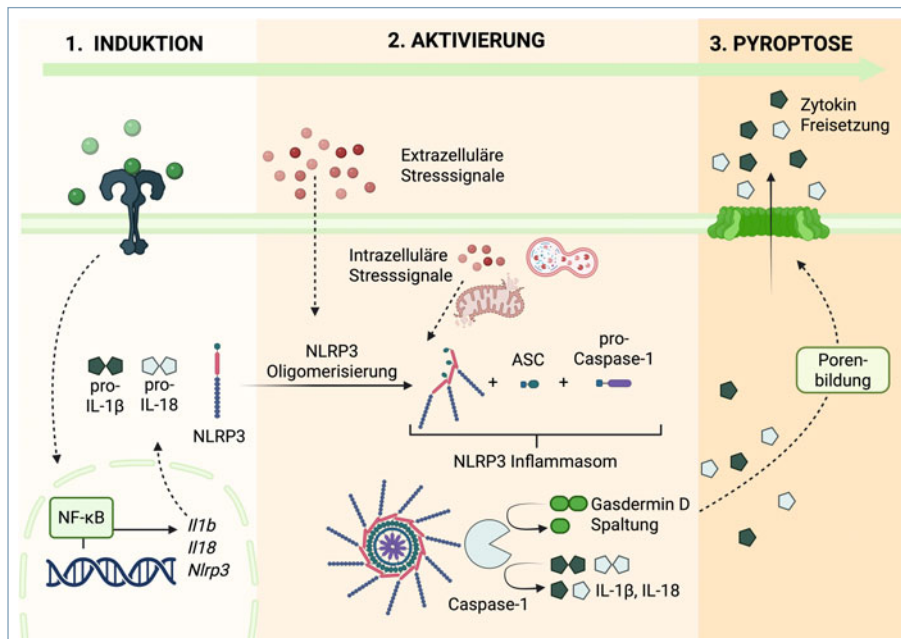
zyten sind sie u. a. für das Umwandeln von Synapsen, den Abbau apoptotischer Zellen sowie für die Verteidigung gegen Pathogene essenziell. Mikroglia können, ähnlich wie andere gewebespezifische Makrophagen,

unterschiedliche Aktivierungsstadien annehmen, welche entweder pro- oder antiinflammatorische Reaktionen begünstigen. Im Ruhezustand weisen Mikroglia eine Vielzahl an Fortsätzen auf mit welchen sie das Hirnmilieu überwachen können. Als Reaktion auf eine Aktivierung verändern sie ihre Morphologie hin zu einer amöboiden Form, was meist mit einer Freisetzung von Zytokinen assoziiert ist. Besonders im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen bilden sich bestimmte Aktivierungsstadien, welche die Erkrankung begünstigen können [1].

### Kanonische NLRP3-Inflammasom-Aktivierung

Proinflammatorische Aktivierungsstadien von Mikroglia können durch verschiedene Signalwege vermittelt werden. Ein wichtiger Signalweg, der auch in peripheren Makrophagen aktiv sein kann, betrifft die Bildung des NLRP3-Inflammasoms, welches durch Pathogen-assoziierte oder Schaden-assoziierte molekulare Muster (PAMPs und DAMPs) ausgelöst werden kann. Für die vollständige Aktivierung sind zwei Stimuli erforderlich (**Abb. 1**). Im ersten Schritt erfolgt die Induktion der Genexpression (*Priming*), vermittelt über Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRRs), deren prominenteste Vertreter wohl die Toll-like-Rezeptoren (TLRs) sind. Die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B führt dann zur Transkription des Inflammasom-Proteins *Nlrp3* sowie der proinflammatorischen Zytokine *Il1b* und *Il18*.

Anschließend führt ein Aktivierungssstimulus zur Oligomerisierung von NLRP3 und Bildung des Inflammasom-Proteinkomplexes durch Rekrutierung von ASC und pro-Caspase-1. Im Zuge dessen findet eine Autoaktivierung durch Selbstspaltung der noch inaktiven pro-Caspase-1 zu Caspase-1 statt, sodass anschließend die proinflammatorischen Zytokine IL-1 $\beta$  und IL-18 aus ihren Pro-Formen gespalten werden können. Zusätzlich spaltet die aktive Caspase-1 das Protein Gasdermin D (GSDMD). Der N-terminale Teil von GSDMD kann nun in die Plasmamembran integrieren



▲ **Abb. 1:** Induktion und Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms in Mikroglia. Pathogen- und Schaden-assoziierte molekulare Muster (PAMPs und DAMPs) führen zur transkriptionellen Regulation von Inflammasom-Komponenten. Anschließend leitet ein Aktivierungssignal die Bildung des NLRP3-Inflammasoms ein, welches dann die Zytokine IL-18 und IL-1 $\beta$  in ihre aktiven Formen spaltet. Durch die Bildung der Gasdermin-D-Pore in der Plasmamembran werden diese Zytokine ausgeschüttet. Zusätzlich führt die Ausbildung dieser Pore schlussendlich zum pyroptotischen Zelltod. Erstellt in BioRender: <https://BioRender.com/07nfxsz>.

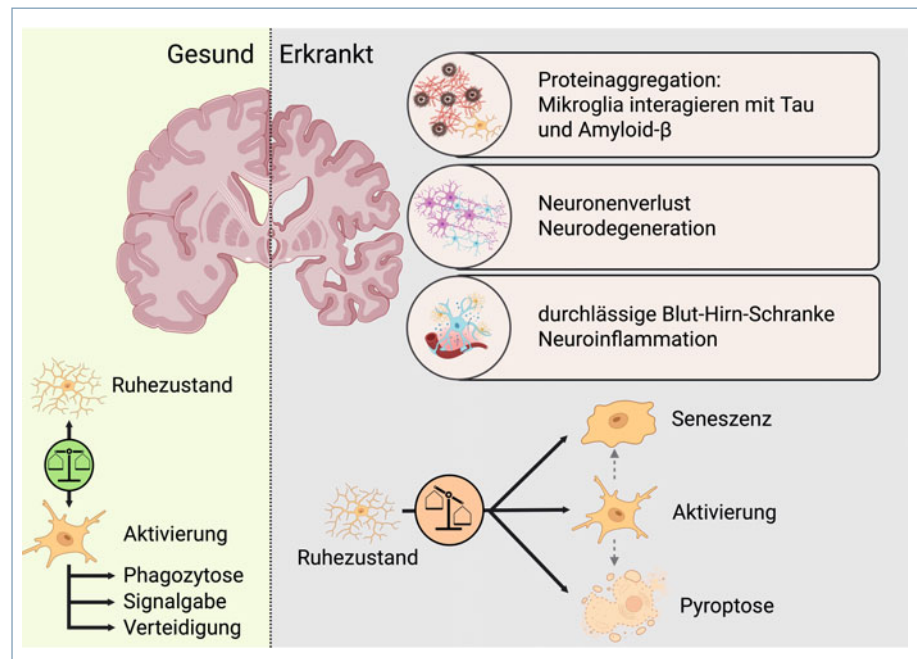
und bildet eine Pore mit einem Durchmesser von ca. 22 nm, die schlussendlich durch den nicht selektiven Einstrom von Ionen zum Zelltod führt. Durch diese Pore können aber auch kleinere zytosolische Biomoleküle, wie z. B. aktives IL-1 $\beta$  und IL-18, ausgeschüttet werden [2, 3]. Somit ist dieser lytische Zelltod, die Pyroptose, hoch inflammatorisch, da die ausgeschütteten Zytokine wiederum zur Rekrutierung und Aktivierung weiterer Immunzellen beitragen. Die Erkennung der freigesetzten Proteine von anderen Immunzellen sorgt schlussendlich für die Beseitigung des schädlichen Stimulus und hat damit die Auflösung der Immunreaktion zur Folge.

### Chronische Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms in der Alzheimer-Erkrankung

Das NLRP3-Inflammasom kann allerdings nicht nur durch (externe) Pathogene, sondern auch durch bestimmte körpereigene Substanzen aktiviert werden. Vor allem in neurodegenerativen Erkrankungen, in denen sich oftmals toxische Proteinaggregate bilden, spielt die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms in Mikroglia eine bedeutende Rolle für die Pathologie. Ein wichtiges Beispiel hierfür ist die Alzheimer-Erkrankung, in der sich das Amyloid- $\beta$ -Peptid (A $\beta$ ) im Extrazellulärraum in Amyloidplaques ablagert. Zusätzlich bildet das Tau-Protein in Neuronen intrazelluläre neurofibrilläre Bündel. Dies wirkt sich zunächst negativ auf die Funktion der Neuronen aus und führt schlussendlich zu deren Tod und damit einhergehender Freisetzung des Tau-Proteins. Studien aus den letzten Jahren zeigen, dass in der Alzheimer-Erkrankung das NLRP3-Inflammasom in Mikroglia aktiviert ist, ein Vorgang, der u. a. durch A $\beta$  vermittelt wird [4, 5]. Dies ist problematisch, da diese Aktivierung und die daraus resultierende Entzündungsreaktion nicht aufgelöst werden kann, da weiter A $\beta$  gebildet und abgelagert wird. Somit entsteht eine chronische Neuroinflammation (Abb. 2).

### NLRP3-Inflammasom-Aktivierung fördert Tauopathien

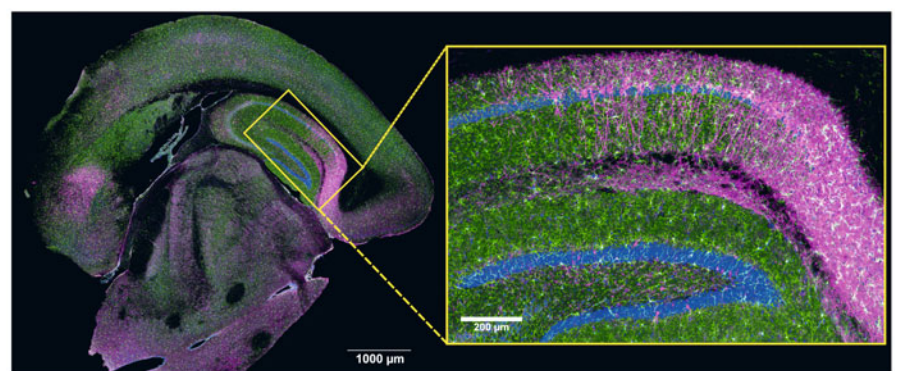
Zusätzlich ist aber auch das Tau-Protein in der Lage, das NLRP3-Inflammasom zu aktivieren [6]. Dies ist besonders relevant, da es abgesehen von der Alzheimer-Erkrankung noch einige weitere Tauopathien gibt, in denen sich, unabhängig vom Vorhandensein von Amyloidplaques, Tau-Ablagerungen in



▲ **Abb. 2:** Die Rolle von Mikroglia in neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Erkrankung und anderen Tauopathien. In der Alzheimer-Erkrankung lagern sich Amyloid- $\beta$  und Tau im Gehirn ab, was schlussendlich zum Neuronenverlust führt. Außerdem ist die Erkrankung, wie auch anderen Tauopathien, von einer neuroinflammatorischen Komponente gekennzeichnet. Mikroglia werden z. B. durch das Tau-Protein aktiviert, was zur NLRP3-Inflammasom-vermittelten Pyroptose, aber auch zur zellulären Seneszenz führen kann. Erstellt in BioRender: <https://BioRender.com/zkajspo>.

Neuronen sowie eine erhöhte Tau-Konzentration im Extrazellulärraum finden. In diesem Zusammenhang konnten wir beispielsweise für eine spezifische Tauopathie, die Frontotemporale Demenz, die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms im Gehirn nachweisen [6]. Bestimmte Formen der Frontotemporalen Demenz sind bedingt durch Mutationen im Tau-codierenden *MAPT*-Gen. Mithilfe eines Mausmodells, in dem humanes

Tau mit FTD-relevanten Mutationen in Neuronen exprimiert wird (Abb. 3), konnten wir durch die Kombination mit einem *Nlrp3*-Knockout dann nachweisen, dass das NLRP3-Inflammasom die Ablagerung von neuronalen Tau-Fibrillen begünstigt. Mechanistisch ist dies u. a. durch das von Mikroglia-freigesetzte IL-1 $\beta$  vermittelt, das an IL-1-Rezeptoren auf Neuronen bindet und dort zur Dysregulation von Tau-Kinasen und -Phosphata-



▲ **Abb. 3:** Färbung von Tau-Ablagerungen. In 12 Monate alten Tauopathie-Mäusen findet sich hyperphosphoryliertes, abgelagertes Tau (magenta, gefärbt mit dem Antikörper AT8) vor allem im Hippocampus (Vergrößerung). Gefärbt sind außerdem Mikroglia in Grün (Iba1) und Zellkerne in Blau (DAPI).

sen beitragen kann, was schlussendlich zu einer pathologischen Tau-Hyperphosphorylierung und -Ablagerung führt [6].

### Seneszenz von Mikroglia

Das Tau-Protein scheint jedoch nicht nur bei der Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms und daraus resultierender Pyroptose für Mikroglia relevant zu sein. Vor kurzem konnten wir nachweisen, dass Tau in der Lage ist, in Mikroglia einen normalerweise altersabhängigen Stresszustand auszulösen, die zelluläre Seneszenz. Seneszente Mikroglia verändern ihre Morphologie, können ihrer wichtigen phagozytischen Funktion nicht mehr in ausreichender Form nachgehen und sezernieren eine Vielzahl an proinflammatorischen Faktoren [7], die negative Auswirkungen auf das umgebende Gewebe haben können [8]. Interessanterweise hat die Eliminierung von seneszenten Mikroglia einen positiven Effekt auf die Tau-Pathologie und assoziierte kognitive Defizite in Mäusen [9], was zeigt, dass ein besseres Verständnis dieser Zellen wichtig ist, um damit die mögliche Entwicklung neuer Therapieansätze für Tauopathien zu unterstützen. Eine für uns langfristig wichtige Fragestellung ist allerdings auch, welche weiteren Faktoren darüber entscheiden, ob das Tau-Protein in Mikroglia zur Seneszenz oder zur Pyroptose führt (**Abb. 2**). Die Wirkung von Tau auf mikrogliale Aktivierungsstadien und deren Regulation genauer zu untersuchen kann dazu beitragen, die Erkrankung besser zu verstehen und somit

zukünftig wirksame Therapien entwickeln zu können. ■

### Literatur

- [1] Heneka MT, van der Flier WM, Jessen F et al. (2024) Neuroinflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Immunol* 25: 321–352
- [2] Newton K, Dixit VM, Kayagaki N (2021) Dying cells fan the flames of inflammation. *Science* 374: 1076–1080
- [3] Xia S, Zhang Z, Magupalli VG et al. (2021) Gasdermin D pore structure reveals preferential release of mature interleukin-1. *Nature* 593: 607–611
- [4] Halle A, Hornung V, Petzold GC et al. (2008) The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat Immunol* 9: 857–865
- [5] Heneka MT, Kummer MP, Stutz A et al. (2013) NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature* 493: 674–678
- [6] Ising C, Venegas C, Zhang S et al. (2019) NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology. *Nature* 575: 669–673
- [7] Karabag D, Scheiblich H, Griep A et al. (2023) Characterizing microglial senescence: Tau as a key player. *J Neurochem* 166: 517–533
- [8] Karabag D, Heneka MT, Ising C (2024) The putative contribution of cellular senescence to driving tauopathies. *Trends Immunol* 45: 837–848

- [9] Bussian TJ, Aziz A, Meyer CF et al. (2018) Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline. *Nature* 562: 578–582

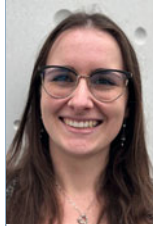
**Funding:** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Open Access:** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Christina Ising  
CECAD Forschungszentrum  
Universitätsklinikum Köln  
Joseph-Stelzmann-Straße 26  
D-50931 Köln  
[christina.ising@uk-koeln.de](mailto:christina.ising@uk-koeln.de)

### AUTORINNEN



#### Jana Hollenbeck

2016–2020 Bachelor-Studium der Angewandten Biologie. 2020–2023 Biomedizin-Masterstudium an der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg. Seit 2023 Doktorandin im Bereich Biologie an der Universität zu Köln unter Anleitung von Dr. C. Ising.



#### Christina Ising

2005–2009 Studium der Molekularen Biomedizin, Universität Bonn. 2014 Promotion in Genetik, Universität zu Köln, Prof. Dr. T. Benzing. 2014–2017 PostDoc an der Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA, Prof. Dr. D. Holtzman. 2017–2021 PostDoc an der Uniklinik Bonn/DZNE Bonn, Prof. Dr. M. Heneka. Seit 2022 Gruppenleiterin im SFB1403 und CECAD, Universität zu Köln.