

Paper of the Quarter – QII/2025 – [TreatHSP.net](https://treathsp.net)

Microglia activation orchestrates CXCL10-mediated CD8⁺ T cell recruitment to promote aging-related white matter degeneration

Nat Neurosci. 2025 Jun. Epub 2025 May 22. [>>PubMed-Link<<](#)

Janos Groh, Ruqing Feng, Xidi Yuan, Lu Liu, Dennis Klein, Gladis Hutahaeen, Elisabeth Butz, Zhen Wang, Lisa Steinbrecher, Jonas Neher, Rudolf Martini, Mikael Simons

Das Altern ist der wichtigste Risikofaktor für Neurodegeneration. Die weiße Substanz des Gehirns, die hauptsächlich aus myelinisierten Axonen besteht, ist besonders anfällig für altersbedingte Veränderungen. Mit zunehmendem Alter nimmt das Volumen der weißen Substanz ab, ihre mikrostrukturellen Eigenschaften degradieren und es entstehen geschädigte Regionen. Dazu gehört die Bildung von fragmentiertem und redundantem Myelin sowie Schäden und Degeneration der Axone. Die genauen Mechanismen und deren Einfluss auf die alternde weiße Substanz sind noch nicht vollständig verstanden. Daher konzentrierte sich diese Studie auf einen dieser Prozesse – die Untersuchung der Rolle von Mikroglia bei altersbedingten Veränderungen der myelinisierten Axone.

Wir verwendeten pharmakologische und genetische Ansätze bei alternden Mäusen, um unterschiedliche Populationen von Gliazellen und deren Interaktion mit peripheren Immunzellen zu untersuchen. Wir charakterisierten die Gliazellheterogenität und altersbedingte Veränderungen in der weißen Substanz mittels Einzelzell- und räumlicher Transkriptomik (einschließlich MERFISH). Durch die Integration traditioneller neurobiologischer und immunologischer Techniken mit hochauflösender Genexpressionsanalyse untersuchten wir die Mechanismen, wie das Altern zu einem Verfall der weißen Substanz bei Mäusen und Menschen führen kann.

Wir fanden komplexe Interaktionen zwischen Unterstützungszellen und Immunzellen – Glia-Immun Interaktionen – in der alternden weißen Substanz. Bemerkenswerterweise fanden wir, dass die chronische Aktivierung von Mikroglia maladaptiv und nachteilig wird, anstatt hilfreich zu sein, und zur Anreicherung schädlicher zytotoxischer CD8⁺ T-Zellen führt. Dadurch degenerieren myelinisierte Axone, was zu einer Beeinträchtigung der Gehirnfunktion führt. Besonders wichtig ist dabei, dass CXCL10, ein Interferon-stimuliertes Chemokin für CXCR3⁺ Zellen, in diesem Prozess eine entscheidende Rolle spielt: Es rekrutiert und hält die CD8⁺ T Zellen im Gewebe zurück. Wir postulieren, dass altersbedingte Schäden an Oligodendrozyten und Myelin sowie die anschließende Reaktivität der Mikroglia eine Reaktion der Astrozyten provozieren, was zu erhöhter CXCL10-Expression und der Anreicherung von CD8⁺ T-Zellen in der weißen Substanz führt.

Interaktionen zwischen reaktiven Gliazellen und deren Hochregulation von CXCL10 sind gemeinsame Merkmale in verschiedenen neurologischen Erkrankungen und im Alterungsprozess und stehen im Zusammenhang mit der Akkumulation von CD8⁺ CXCR3⁺ residenten Gedächtnis-T-Zellen. Die Hemmung der Rekrutierung oder Retention dieser CD8⁺ T-Zellen könnte ein vielversprechender Behandlungsansatz für maladaptive Immunreaktionen im Alter, bei neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Erkrankungen sein. Zudem könnte die systemische Analyse spezifischer Mediatoren im Zusammenhang mit ihrer Rekrutierung und Aktivierung potenzielle Biomarker für neuroinflammatorische Prozesse bieten.

Autor: Janos Groh

Kontakt: janos.groh@tum.de

Paper of the Quarter – QII/2025 – [TreatHSP.net](https://treathsp.net)

Microglia activation orchestrates CXCL10-mediated CD8⁺ T cell recruitment to promote aging-related white matter degeneration

Nat Neurosci. 2025 Jun. Epub 2025 May 22. [>>PubMed-Link<<](#)

Janos Groh, Ruoping Feng, Xidi Yuan, Lu Liu, Dennis Klein, Gladis Hutahaeen, Elisabeth Butz, Zhen Wang, Lisa Steinbrecher, Jonas Neher, Rudolf Martini, Mikael Simons

Aging is the primary risk factor for neurodegeneration. The white matter of the brain, which is mainly composed of myelinated axons, is especially susceptible to aging-related changes. As we age, white matter decreases in volume, loses its microstructural properties, and develops areas of damage. This includes the formation of fragmented and redundant myelin, as well as damage and degeneration of axons. The precise mechanisms and their impact on aging white matter are not completely understood. Therefore, in this study, we focused on one of these processes – investigating the role of microglia in aging-associated changes of myelinated axons.

We used pharmacological and genetic approaches in aging mice to target distinct populations of glial cells and their interaction with peripheral immune cells. We characterized glial heterogeneity and aging-related changes in white matter using single-cell and spatial transcriptomics (incl. MERFISH). By integrating traditional neurobiological and immunological techniques with high-resolution gene expression analysis, we investigated the mechanisms of how aging may result in white matter decline in mice and humans.

We found elaborate interactions between support cells and immune cells – glial-immune interactions – in the aging white matter. Notably, we found that the chronic activation of microglia becomes maladaptive and damaging instead of helpful and leads to the accumulation of harmful cytotoxic CD8⁺ T cells. As a result, myelinated axons degenerate leading to a loss of brain function. In particular, we found that CXCL10, an interferon-stimulated chemokine for CXCR3⁺ cells, is crucial in this process: it recruits and retains the CD8⁺ T cells. We propose that aging-related damage of oligodendrocytes and myelin and the subsequent reactivity of microglia provoke a response from astrocytes, leading to elevated CXCL10 levels and the accumulation of CD8⁺ T cells in white matter.

Interactions between reactive glia and their upregulation of CXCL10 are common features in various neurological disorders and aging and are associated with increased numbers of CD8⁺ CXCR3⁺ tissue-resident memory T cells. Targeting the recruitment or retention of these CD8⁺ T cells could be a promising treatment approach for maladaptive immune responses in aging, neuroinflammatory, and neurodegenerative diseases. Moreover, systemic assessment of specific mediators related to their recruitment and activation might offer feasible biomarkers of neuroinflammatory processes.

Author: Janos Groh

Contact: janos.groh@tum.de