

## 5 DISKUSSION

Mikrogliazellen und Makrophagen spielen eine entscheidende Rolle bei Schadensmechanismen im zentralen Nervensystem (ZNS) und werden durch sämtliche Arten der Gehirnläsion aktiviert (Miller et al., 1995). Aktivierte Makrophagen und Mikrogliazellen wandern daraufhin zum Ort der Läsion und der axonalen Degeneration (Bechmann und Nitsch, 1997). Dort proliferieren sie (Hailer et al., 1999) und übernehmen wichtige immunologische Funktionen wie die Phagozytose von axonalem Debris (Bechmann und Nitsch, 1997; Kluge et al., 1998) und die Prozessierung und Präsentation von Antigenen (Bechmann et al., 2001). Ob diese Mechanismen überwiegend protektiv oder doch vorwiegend schädigend wirken ist bisher nicht eindeutig zuzuordnen. Aktivierte Mikroglia und Makrophagen werden sowohl im Läsionsareal selbst als auch in den angrenzenden Gebieten, in denen im Verlauf der charakteristische und ausgeprägte sekundäre Zellschaden auftritt, beobachtet und sezernieren dort verschiedene inflammatorische Zytokine (Mabuchi et al., 2000). Proinflammatorische Zytokine wie der Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  und Interleukin-1 könnten entweder direkt oder durch die Induktion neurotoxischer Mediatoren wie Stickstoffmonoxid (NO) zum sekundären Zellschaden beitragen, die Inflammation ist andererseits aber immer mit der vorteilhaften schnellen Entfernung des Debris und mit Reparaturprozessen verbunden (Stoll et al., 1998). Trotz intensiver Forschung bleibt das Verständnis der komplexen potentiell schützenden und auch schädigenden Funktion aktivierter Mikrogliazellen und Makrophagen im ZNS auf molekularer Ebene lückenhaft.

Wie in Kapitel 1.3 näher beschrieben, werden die verschiedenen Zellpopulationen des Monozyten-Makrophagensystems im Gehirn (Mikroglia, perivaskuläre Makrophagen, meningeale Makrophagen) vor allem durch ihre Morphologie und Lokalisation unterschieden. Es gibt bisher keinen Marker, der Makrophagen und Mikroglia voneinander differenziert. Ich habe in dieser Arbeit deshalb nicht zwischen Mikroglia und Makrophagen unterschieden und mich für den Gebrauch des Terminus Makrophage/Mikroglia entschieden.

Auf der Suche nach bisher unbekanntem Molekülen zur Neuroregeneration und -degeneration wurde in Vorarbeiten zu dieser Arbeit eine differentielle mRNA-

Expressionsanalyse von lädierten versus unlädierten Hippocampi nach entorhinaler Kortexläsion (ECL) durchgeführt (Brauer et al., 2003). Der Makrophagen Aktivierungsfaktor (MAF) zeigte hierbei eine konsistente Hochregulation nach Läsion (Brauer et al., 2004). MAF wurde erstmals in einem „differential display“ von mRNA zur Ermittlung der differentiellen Genexpression in Monozyten aus dem peripheren Blut gegen die in ausdifferenzierten Makrophagen identifiziert (Rehli et al., 1995). Blut-Monozyten unterscheiden sich als Makrophagen-Vorläuferzellen von ausdifferenzierten Makrophagen in wesentlichen Gesichtspunkten. Erst nach Differenzierung zum Makrophagen erlangt die Zelle die volle Fähigkeit zur Phagozytose, zur Antigenprozessierung und -präsentation, typische immunmodulatorische Zytokine und Faktoren werden sezerniert und die zentrale Rolle des Makrophagen im Immunsystem wird übernommen. Gene, die erst nach dieser Differenzierung exprimiert werden, spielen mit großer Wahrscheinlichkeit eine Rolle bei diesen neu erlangten Funktionen der Makrophagen. Die Untersuchung von MAF im ZNS verspricht ein weitergehendes Verständnis der komplexen Funktionen von Makrophagen und Mikrogliazellen im gesunden Abwehrsystem des Gehirns, sowie bei Erkrankungen, bei denen diese Zellpopulationen eine wichtige Rolle spielen.

Ziel und Fragestellung der vorliegenden Arbeit war dementsprechend die Charakterisierung der Regulation und des Expressionsmusters des Makrophagen Aktivierungsfaktor (MAF) nach Hirnläsion. In der vorliegenden Arbeit konnte ich zeigen, dass (i) MAF differenzierungsabhängig nur in ausdifferenzierten Makrophagen exprimiert wird, (ii), die Hochregulation von MAF CD11b-abhängig gesteuert wird, (iii) dass MAF auf Proteinebene in Makrophagen/Mikroglia läsionsassoziiert und auf den deafferenzierenden Hippocampus beschränkt exprimiert wird, (iv) dass MAF in murinen Mikrogliazellen *in vitro* und *in vivo* ein intrazellulär vesikuläre Expressionsmuster aufweist, (v) dass MAF hämolytische Eigenschaften besitzt und (vi) beim Menschen auf Chromosom 17 lokalisiert ist sowie strukturell einer neuartigen hochkonservierten Proteinfamilie zuzuordnen ist, die sich durch ein gemeinsames Motiv von sieben transmembranären Spannen auszeichnet.

Um die Differenzierungsabhängigkeit der MAF Expression zu überprüfen,

wurden Zellen der humanen Monozyten-Zelllinie U937 untersucht. U937 Zellen differenzieren nach Inkubation mit TPA zu Makrophagen (Hass et al., 1989). Eine solche Differenzierung entlang des Monozyten/Makrophagen Weges ist generell von einer Zell-Zell- oder Zell-Substrat-Adhäsion begleitet (Tushinski et al., 1982). Eine besondere Rolle hierbei spielt das Integrin CD11b, welches auf Zellen der myeloiden Reihe wie Makrophagen und Mikroglia konstitutiv exprimiert wird. CD11b ist auch bekannt als üblicher Makrophagen/Mikroglia marker (Antikörper), der diese Zellen im gesamten Gehirn markiert (Htain et al., 1995). Das funktionell wichtige CD11b/CD18 Heterodimer bezeichnet man als Mac-1 Rezeptor. Mac-1 vermittelter Zellkontakt ist von besonderer Relevanz, um intrazelluläre Signale zu induzieren, die zu einer Monozyten/Makrophagen Differenzierung führen (Prudovsky et al., 2002). Die Blockade von Mac-1 mittels eines CD11b-Antisensekonstrukts verhindert die TPA induzierte Differenzierung zum Makrophagen (Prudovsky et al., 2002).

In einer Northern Blot Analyse von differenzierten und undifferenzierten U937 Zellen konnte ich zunächst die differenzierungsabhängige Hochregulation von MAF in Makrophagen bestätigen. Ich konnte darüber hinaus zeigen, dass die MAF-Expression von der kontaktinduzierten, CD11b vermittelten Differenzierung der U937 Zellen abhängig ist. Wird CD11b durch ein Antisense-Konstrukt geblockt, wird MAF durch die TPA Inkubation nicht induziert. Die MAF-Expression ist also abhängig vom CD11b-vermittelten Zell-Zell-Kontakt und der folgenden Differenzierung.

Ausgehend von den Ergebnissen zur CD11b-gesteuerten Expression von MAF in differenzierten Makrophagen/Mikroglia, war ein wesentlicher Bestandteil meiner Arbeit die Charakterisierung des MAF-Expressionsprofils auf Proteinebene im ZNS. Bisher waren weder die Expressionslokalisierung noch immundominante Epitope von MAF bekannt. Es sind keine MAF-spezifischen Antikörper kommerziell erhältlich. Daher habe ich polyklonale, MAF-spezifische Antikörper generiert. Die Spezifität der Antikörper wurde in mehreren Systemen (Dot Blots, Western Blot, Immunohistochemie mit Peptidinhibition) überprüft und bestätigt (s. Kap. 3.3).

Bisher war MAF auf Zellebene nur in Makrophagen gezeigt worden. Um zu untersuchen, ob MAF auch in Mikrogliazellen exprimiert wird, wurden BV-2 Zellen gefärbt. BV-2 Zellen sind primäre Maus Mikrogliazellen, die durch eine stabile Transfektion mit einem v-raf/v-myc rekombinanten Retrovirus immortalisiert wurden und sich sehr leicht in Kultur halten lassen (Blasi et al., 1990). Es konnte gezeigt werden, dass diese konstitutiv aktivierte Zelllinie MAF ohne jede weitere Aktivierung exprimiert. BV-2 Zellen sind insbesondere auch für Transfektionsexperimente und *in vitro* Versuche geeignet und bilden insofern ein weiteres gut geeignetes Zellmodell zur fortgesetzten Untersuchung von MAF. Natürlich ist eine Expression in immortalisierten, transfizierten Zellen *in vitro* immer nur sehr bedingt auf primäre Mikrogliazellen *in vivo* übertragbar. Deshalb wurden im Anschluss auch Makrophagen/Mikrogliazellen in ihrer *in vivo*-Umgebung im Gewebe untersucht. Zuerst wurden aber, um die Exklusivität der MAF-Expression auf Makrophagen/Mikroglia zu testen, gemischte Neuronen/Glia Kulturen mit Antikörpern gegen MAF mit Neurofilament als Marker für Neurone, mit GFAP als Marker für Astrozyten und/oder mit CD11b als Marker für Makrophagen/Mikroglia Zellen untersucht. Nur CD11b-positive Zellen, also nur Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems koexprimieren MAF. Auch in BV-2 Zellen und im ZNS wird MAF mit den konventionellen Mikroglia markern IB4 und CD11b koexprimiert. MAF wird also exklusiv von Makrophagen/Mikrogliazellen exprimiert.

Im nächsten Schritt wurden Gehirnschnitte nach entorhinaler Kortexläsion (ECL) gefärbt und damit primäre Makrophagen/Mikroglia in ihrer *in vivo* Umgebung. Das standardisierte Modell der ECL ermöglicht die reproduzierbare Untersuchung von Makrophagen und Mikrogliazellen nach traumatischer Hirnläsion. Bei der ECL wird der Tractus perforans, die wichtigste afferente Projektion vom entorhinalen Kortex zum Hippocampus, *in vivo* durchtrennt. Es folgt eine anterograde Degeneration der Axone des Tractus perforans und eine unmittelbare und ausgeprägte Aktivierung von Mikrogliazellen im deafferenzierenden Gyrus dentatus (Bechmann und Nitsch, 2000; Kwidzinski et al., 2003). Überraschenderweise ist die MAF-Expression nach ECL auf Makrophagen/Mikrogliazellen in der deafferenzierenden Hippocampus Region und rundum die Läsion im entorhinalen Kortex begrenzt. Dagegen gibt es keine

MAF-Expression im kontralateralen Hippocampus und entorhinalen Kortex oder im sonstigen Gehirn. Dieses Expressionsmuster steht im Kontrast zur Expression der klassischen Mikroglia marker CD11b und IB4. Nach ECL wird zwar eine erhöhte Anzahl von IB4-positiven Makrophagen/Mikrogliazellen im Deafferenzierungsgebiet und lädierten entorhinalen Kortex gefunden (Hailer et al., 1999). Die CD11b- und IB4-Expression ist aber nicht auf die Läsionseite beschränkt und wird auf den Makrophagen/Mikrogliazellen im gesamten Gehirn gefunden (Htain et al., 1995; Htain et al., 1997). MAF-positive Zellen sind also zwar auch CD11b- bzw. IB4-positiv, aber viele CD11b- bzw. IB4- positive Zellen sind MAF-negativ. MAF ist demnach ein neuer Marker für eine Subpopulation von läsionsassoziierten Makrophagen und/oder Mikrogliazellen. Sämtliche bisher übliche Mikroglia marker wie CD11b und IB4 (ausführlich, s. Kap. 1.6) färben auch hämatogene Makrophagen und unterscheiden im ZNS nicht zwischen den unterschiedlichen myeloiden Zellpopulationen von meningealen Makrophagen, perivaskulären Makrophagen, dendritischen Zellen und residenten Mikrogliazellen (Platten und Steinman, 2005; Raivich und Banati, 2004). Es gibt einen konstanten Austausch von myeloiden CD11b-positiven ZNS-Zellen zwischen ZNS und systemischer Zirkulation und diese funktionelle und morphologische Plastizität machen es äußerst schwierig, Mikroglia klar zu definieren (Platten und Steinman, 2005). Die Unterscheidung der verschiedenen Gruppen erfolgt morphologisch und nach ihrer Lokalisation, die Grenzen sind wegen des konstanten Austauschs aber fließend. MAF-positive Makrophagen/Mikroglia stellen eine neue Subpopulation der myeloiden Zellen im ZNS dar. Um diese Zellen genauer zu untersuchen, wurden MAF-positive Zellen im Gewebe und BV-2 Zellen konfokal mikroskopiert. Diese konfokale Mikroskopie zeigte eine intrazelluläre zytoplasmatische, vesikuläre Expression von MAF in den IB4-positiven läsionsassoziierten Makrophagen/Mikrogliazellen wie auch in BV-2 Zellen. In parallelen Versuchen wurde durch unser Labor gezeigt, dass MAF eGFP-gekoppelt in COS-7 Zellen eine lysosomen-assoziierte Expression zeigt (Brauer et al., 2004). In diesem Zusammenhang konnte ich in Zusammenarbeit mit Oliver Ullrich vom Institut für Immunologie der Otto-von-Guericke-University Magdeburg kürzlich in funktionellen Experimenten zeigen, dass die Unterdrückung der MAF-Expression durch ein

Antisense-Konstrukt in U937 Zellen tatsächlich auch die TPA induzierte Differenzierung der monozytären Zelllinie zu Makrophagen inhibiert (Lünemann, 2005). Darüber hinaus zeigte sich interessanterweise eine deutlich reduzierte Phagozytose von Dextran Beads von BV-2 Mikrogliazellen nach Suppression der MAF-Expression (Lünemann, 2005). Die MAF-Expression ist für den phagolysosomalen Abbau demnach zumindest teilweise notwendig und ist während der Differenzierung vom Monozyten zum phagozytierenden Phänotyp von Bedeutung und spielt damit vermutlich eine entscheidende Rolle bei Gewebsschädigungen im ZNS.

Es ist interessant, wieso MAF nur läsionsassoziiert exprimiert wird. MAF könnte an speziellen Aufgaben von Makrophagen/Mikroglia im Läsionsgebiet beteiligt sein, wofür auch die Beteiligung am phagolysosomalen Abbau spricht. Es könnte sich um ein bisher nicht definiertes Übergangsstadium von Makrophagen und Mikroglia handeln, MAF könnte auch spezifisch neu eingewanderte Makrophagen anfärben, die sich in einem bestimmten Entwicklungsstadium befinden, in dem MAF benötigt wird. Bisher bleiben diese Überlegungen Spekulation, MAF ist durch seine exklusive läsionsassoziierte Expression aber in jedem Fall ein interessanter Kandidat für weiterführende Untersuchungen. So wäre es beispielsweise sinnvoll, in einem Anschlussprojekt die genaue Identität der MAF-positiven Zellen durch Doppelfärbungen mit sämtlichen verfügbaren Mikroglia markern und das Potential als Marker für läsionsassoziierte Makrophagen/Mikrogliazellen auch in humanen Gewebekulturen und Hirnschnitten bei verschiedenen ZNS-Erkrankungen weiter zu charakterisieren. Letzteres ist dadurch möglich, dass die Sequenzhomologie zwischen humanen und murinen MAF hoch ist und der von mir generierte Antikörper auch humanes MAF bindet, wie im Western Blot der U937 Zellen bestätigt werden konnte.

In fernerer Zukunft könnte auch die therapeutische Modulation von MAF erfolgsversprechend sein. Der Aktivierung von Mikrogliazellen werden in bei verschiedenen Erkrankungen, wie der Multiplen Sklerose (MS), dem Morbus Alzheimer, dem Morbus Parkinson und der AIDS-assoziierten Demenz wichtige auslösende und krankheitserhaltende Funktionen zugeschrieben (Antel und Owens, 1999; Benveniste, 1997; Gartner und Liu, 2002; Gonzalez-Scarano und

Baltuch, 1999; McGeer und McGeer, 1998; Wullner und Klockgether, 2003) und die Beeinflussung der Immunantwort im ZNS mit dem Ziel der Neuroprotektion ist eine therapeutische Strategie bei diesen Erkrankungen. Die Inhibition der Aktivierung von Mikrogliazellen nach ECL oder in mit den Exzitotoxinen Glutamat oder Kainat behandelten neuronalen Mischkulturen hat einen schützenden Effekt auf Neurone. Es überleben mehr Nervenzellen, und es lässt sich mehr regeneratives axonales Wachsen zeigen (Eyupoglu et al., 2003; Tikka und Koistinaho, 2001). Speziell die Inhibition von Mechanismen der Phagozytose wie beispielsweise das selektive Ausschalten lysosomal aktiver Mikrogliazellen in komplexen organotypischen entorhino-hippocampalen Gehirnschnittkulturen durch das Zellgift L-Leucin-Methyl-Ester kann sekundären neuronalen Zellschaden verhindern (Eyupoglu et al., 2003). CD11b selbst ist darüber hinaus *in vivo* bereits erfolgreich mit monoklonalen Antikörpern moduliert worden, um die Experimentelle Autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) zu beeinflussen (Brocke et al., 1999; Gordon et al., 1995; Miller et al., 2003). EAE ist das experimentelle Tiermodell für die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung des ZNS, die Multiple Sklerose (MS). Kürzlich wurde jetzt von einer Schweizer Gruppe gezeigt, dass durch das *Silencing* von CD11b-positiven Mikroglia Zellen in transgenen Mäusen EAE sogar verhindert werden kann (Heppner et al., 2005). CD11b und damit die kontaktvermittelte Aktivierung von Makrophagen/Mikroglia spielt also offenbar eine Schlüsselfunktion in Schadensprozessen im ZNS. Bei all diesen Ansätzen werden allerdings auch ruhende, nicht läsionsassoziierte Mikrogliazellen und Makrophagen beeinflusst, die wichtige Funktionen im ZNS erfüllen und zum Teil vor neuen Schäden schützen könnten. MAF bietet durch seine exklusive läsionsassoziierte Expression als Zielmolekül neue Möglichkeiten: Es könnten spezifisch läsions- und degenerationsassoziierte Makrophagen/Mikroglia ausgeschaltet werden, ohne an den Schadensprozessen unbeteiligte Zellen zu beeinflussen.

Um die möglichen funktionellen Eigenschaften weiter zu untersuchen, wurde mittels einer Genbankanalyse (NCBI, Bethesda, MD, USA) nach verwandten homologen Proteinen und DNA Sequenzen gesucht. Die Analyse zeigt, dass das MAF-Gen zwischen verschiedenen Spezies hochgradig konserviert ist und

im Menschen auf Chromosom 17 lokalisiert ist. Die NCBI Genbank findet in Ihrer Conserved Domain Suche (CD-Search) darüber hinaus die Verwandtschaft zu einer bisher uncharakterisierten Proteinfamilie, die nach dem Hämolysin III im *Bacillus cereus* benannt ist. Es handelt sich bei diesem bakteriellen Faktor um ein Protein, welches bei der Suche nach hämolytischen Faktoren im Rahmen einer Klonierung chromosomaler bakterieller DNA als Hämolyse-auslösend auf Blutagarplatten isoliert wurde und als Hämolysin III bezeichnet wurde (Baida und Kuzmin, 1995). Mitglieder dieser neuartigen Proteinfamilie sind laut ihres Hydrophobizitätsprofils (Kyte-Doolittle, s. unten) integrale Membranproteine mit sieben transmembranären Spannen und werden vom Bakterium bis zum Säugetier in zahlreichen unterschiedlichen Organismen gefunden. Das einzige funktionell näher beschriebene Mitglied dieser Familie kodiert ein *Saccharomyces cerevisiae* Protein, welches eine regulatorische Schlüsselrolle im Lipid- und Phosphatstoffwechsel spielt (Karpichev et al., 2002). Es ist bisher unklar, ob andere Mitglieder der Familie (vor allem andere Faktoren aus unterschiedlichen bakteriellen Spezies, beispielsweise auch *Escherichia coli*) hämolytisch aktiv sind.

Im Vergleich der Kyte-Doolittle-Hydrophobizitätsprofile der MAF und der Hämolysin III Proteinsequenzen zeigt sich die nahe Verwandtschaft. Trotz der relativ schwachen, wenn auch signifikanten Sequenz-Homologie der bakteriellen Proteine mit dem Makrophagen-/Mikrogliaprotein erweisen sich die Kyte-Doolittle-Hydrophobizitätsmuster als nahezu identisch. Hämolsine sind bakterielle Faktoren, die für potentielle Virulenzfaktoren gehalten werden. Ihre genaue Funktion *in vivo* bleibt bisher völlig ungeklärt. Die bekannte und Namen gebende Fähigkeit, die allen Hämolsinen gemein ist, ist die, Erythrozyten zu lysieren, indem sie sich als Poren in die Membran einlagern. Das Hämolysin III des *B. cereus* bildet nach funktionellen Untersuchungen in Erythrozyten Poren mit einem Durchmesser von 3-3.5 nm und funktioniert über einen so genannten "Multi-Hit-Mechanismus", das bedeutet, dass erst nach dem Einbau mehrerer Hämolysin-Poren in die Zellmembran eine Lyse stattfindet (Baida und Kuzmin, 1996).

In preliminären Experimenten konnte gezeigt werden, dass MAF in *E. coli* überexprimiert auf Blutagarplatten eine ausgeprägte Hämolyse verursacht.

Erstaunlicherweise hatte nach der Retransformation ein Grossteil der Kolonien diese hämolytische Fähigkeit verloren. Es handelt sich laut persönlicher Mitteilung von Gleb Baida, damals am Institut für Biochemie and Physiologie von Mikroorganismen der Russischen Akademie der Wissenschaften in Pushchino bei Moskau, um ein Phänomen, welches dessen Arbeitsgruppe bereits bei der Isolierung des *Bacillus cereus* Hämolysin III-Klons beobachtet habe. Es weist auf eine hohe Toxizität dieses Proteins für bakterielle Zellen hin, was dazu führt, dass bereits in einer Bakterien-Übernachtskultur gegen den Hämolyse-positiven Phänotyp selektioniert wird.

Die eigentliche Funktion von Hämolysinen ist bisher unbekannt. Hämolysine könnten auch *in vivo* eine lytische Funktion übernehmen und beispielsweise bei der Abwehr anderer Bakterien/Zellen eingesetzt werden. Auch in Bakterien überexprimierte Membranrezeptoren können jedoch theoretisch hämolytisch wirken, indem die im Überschuss freigesetzten Rezeptoren sich in Konglomeraten in die Erythrozytenmembran einlagern und so ebenfalls "Poren" bilden. Die lytische Funktion muss also den Hämolysinen nicht auch *in vivo* inne sein, es könnte sich lediglich um ein Modell-Artefakt handeln. Auch im menschlichen Immunsystem gibt es andererseits porenbildende Moleküle, die wichtige Abwehrfunktionen übernehmen. So erfolgt der Abbau der Antigene im Phagolysosomen des Makrophagen zwar weitgehend durch toxische Sauerstoffderivate, Stickstoffoxid, verschiedene Enzyme wie Lysozym und saure Hydrolasen etc., zu einer besonderen Klasse dieser Abwehrmoleküle gehören aber auch porenbildende antimikrobielle Peptide wie z.B. Defensine, die sich in die Zellmembran von Bakterien einbauen und diese lysieren. Im Rahmen der Immunabwehr sind weitere ähnlich funktionierende Mechanismen beschrieben. So benutzen zytotoxische T-Zellen und Natürliche Killer Zellen (NK-Zellen) Perforine, die sie in die zu lysierende Zellmembran einbauen. Auch das Komplementsystem verfügt mit seinem membranangreifenden Komplex, der das Endprodukt dieser Kaskade darstellt, über einen zellysierenden Mechanismus, der durch den Einbau einer großen Zellpore funktioniert. Es könnte sich also auch bei hämolytischen Molekülen tatsächlich um membranangreifende porenbildende Abwehrmoleküle handeln. Zu dieser Funktion würde auch die lysosomale Lokalisation von MAF im Makrophagen

und in der Mikrogliazelle passen. Bevor sich hier Aussagen treffen lassen, bedarf es jedoch weiterer Untersuchungen, bis dahin bleibt die porenbildende Fähigkeit von MAF *in vivo* spekulativ.

MAF wird exklusiv auf Makrophagen/Mikroglia in ZNS Läsionen und im deafferenzierenden Gebiet exprimiert. Die Expression ist differenzierungsabhängig und wird CD11b-abhängig, also Zell-Zell-Kontakt vermittelt induziert. Weiterhin ist MAF wahrscheinlich am phagolysosomalen Abbau beteiligt und ist während der Differenzierung vom Monozyten zum phagozytierenden Phänotyp von Bedeutung. MAF wird zumindest teilweise für die phagozytische Aktivität in läsioniertem Gewebe benötigt. Es könnte demnach eine zentrale Rolle in der ZNS-Immunität spielen, deren Manipulation therapeutisch sinnvoll sein könnte. MAF könnte ein geeignetes Zielmolekül für das Vermeiden oder Begrenzen des sekundären Zellschadens bei neuronalen Schäden sein. Das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen bleibt bisher jedoch lückenhaft. Es bedarf weiterer Untersuchungen, bevor die Rolle von MAF in Schadensmechanismen im ZNS verstanden werden kann. Die Modulation von MAF könnte dann jedoch ein neuartiger und zielgerichteter therapeutischer Ansatzpunkt für ZNS-Erkrankungen sein, bei denen aktivierte Makrophagen/Mikroglia eine wichtige Rolle spielen.