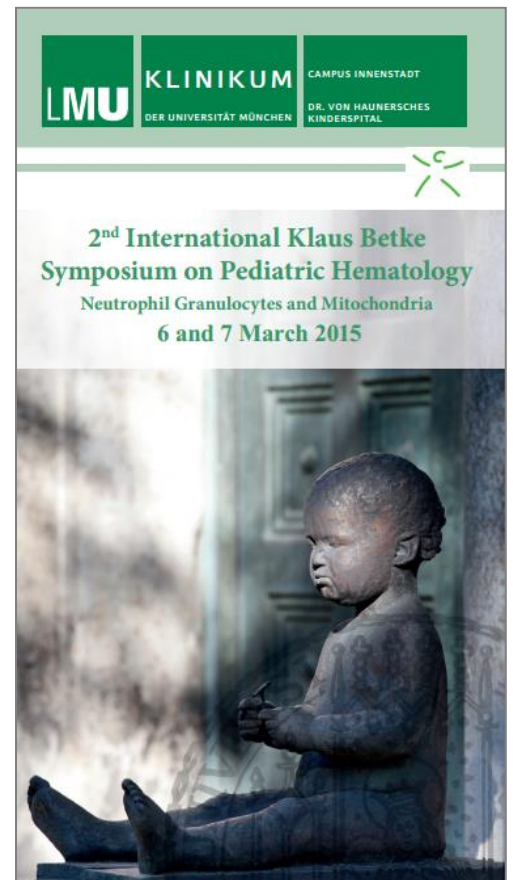


GOING INTERNATIONAL

Neue Erkenntnisse zu neutrophilen Granulozyten

von Sebastian Hesse, MD

Die Notwendigkeit neutrophiler Granulozyten für das Überleben des Menschen wird offensichtlich, sobald sie fehlen. Innerhalb nur weniger Tage zeigen Patienten ohne neutrophile Granulozyten schwere bakterielle Infektionen. Im menschlichen Immunsystem stellen die neutrophilen Granulozyten die größte Zellpopulation dar, und entdeckt wurden sie bereits vor über 100 Jahren. Allein diese Umstände sollten Grund genug sein, dass neutrophile Granulozyten inzwischen bestens erforscht sind – doch das ist leider nicht der Fall. Lange Zeit stand in der Forschung das angeborene dem adaptiven Immunsystem nach und auch wenn über Monozyten und Makrophagen mittlerweile vieles bekannt ist, sind Neutrophile immer noch kaum untersucht. Erst in den letzten paar Jahren scheint sich dies zu ändern. So hat Arturo Zychlinsky im Jahre 2004 die NETose beschrieben, eine spezielle Art des programmierten Zelltods, bei dem netzartige Strukturen aus Chromatin/DNA und verschiedenen Proteinen extrazellulär abgegeben werden. Sie scheinen vor allem dem Einfangen und Zerstören von Bakterien zu dienen, wobei sie aber inzwischen auch mit zahlreichen nicht-infektiologischen Pathologien wie Atherosklerose und der Thrombus Formation in Verbindung gebracht werden. Von Seiten der Immunologen wurden Neutrophile lange Zeit mitunter sogar verpönt als die simpelsten aller Zellen, sehr bildlich beschrieben von Babior, der sie als „Attila der Hunne des Immunsystems“ bezeichnet hat. Ihre Funktion wurde als die einer sehr unspezifischen Fresszelle angesehen, die außer zur Phagozytose und der Induktion von Entzündungen zu nichts anderem in der Lage sei. Diese Annahme wurde inzwischen revidiert. So spielen Neutrophile nicht nur eine Rolle bei der Bekämpfung extrazellulärer Bakterien und Pilze, sondern überraschenderweise auch bei der Abwehr mancher Viren und intrazellulären Bakterien. Traditionell ausschließlich dem angeborenen Immunsystem zugeteilt ist inzwischen bekannt, dass zahlreiche Interaktionen zwischen Neutrophilen und dem adaptiven Immunsystem bestehen. Für Marginalzonen-B-Zellen in der Milz wurde gezeigt, dass die T-Zell-unabhängige Antikörperproduktion durch Neutrophile nach Pathogenkontakt induziert und kontrolliert wird (Puga 2012). Das Zusammenspiel zwischen Neutrophilen und T-Zellen scheint widersprüchliche Ergebnisse zu liefern, da Neutrophile einerseits als antigen-präsentierende Zellen fungieren können und z. B. Impfantigene von der Haut in Lymphknoten und ins Knochenmark transportieren können (Duffy 2012). Andererseits wurden verschiedene inhibitorische Effekte von Neutrophilen auf T-Zellen nachgewiesen, wobei insbesondere die sogenannten "myeloid-derived suppressor cells (MDSC)" eine große Rolle zu spielen scheinen. Dendritische Zellen und NK-Zellen sind ebenfalls



GOING INTERNATIONAL

Interaktionspartner der Neutrophilen und neben Aktivierungs- und Regulationsvorgängen scheinen sie bei NK-Zellen insbesondere das homöostatische Gleichgewicht zu kontrollieren (Jaeger 2012).

Angeborene Defekte neutrophiler Granulozyten erstrecken sich von ihrer Entstehung im Rahmen der kongenitalen Neutropeniesyndrome über molekulare Fehler, die ihnen den Übertritt aus dem Gefäßsystem in das extravasale Gewebe unmöglich machen bis hin zu spezifischen Funktionsdefiziten, die ihre Abwehrmechanismen einschränken (Klein 2011; Westerberg 2014). Eine ganz neue labortechnische Herangehensweise zu ihrer Untersuchung ist es, Neutrophile aus induzierten pluripotenten Stammzellen zu differenzieren (Sweeney 2014). Da Neutrophile in-vitro wie in-vivo nur wenige Tage überleben, es bisher kein zuverlässiges Zellmodell für sie gibt und ihre Zellbiologie sich in Mäusen vielfach von der im Menschen unterscheidet, gab es bisher nur wenig Möglichkeiten sie genauer zu untersuchen – ein Umstand, der sie wohl auch nicht zuletzt lange in den blinden Fleck der Immunologie gerückt hat. Die Entdeckung, dass aus somatischen Zellen (z. B. Fibroblasten) durch Transfektion mit vier Transkriptionsfaktoren Stammzellen gezüchtet werden können, hat die zahlreichen ethischen Probleme embryonaler Stammzellforschung ad acta gelegt (Yamanaka, 2007). Ihre Pluripotenz erlaubt es nun, sie in eine Vielzahl anderer Zellen differenzieren zu lassen und so auch in neutrophile Granulozyten. iPS aus Zellen von Patienten mit Mutationen, die zu Defekten der Granulozyten führen, können somit auf eine ganz neue Art zur Aufklärung der Pathogenese führen und neue Therapiemöglichkeiten eröffnen; einerseits durch Transplantation oder Transfusion korrigierter, patienteneigener Zellen, andererseits durch die Offenlegung neuer pharmakologischer Angriffsstellen. Die Erkenntnisse der letzten 10 Jahre haben unser Wissen über neutrophile Granulozyten vervielfacht und es ist klar, dass wir immer noch nur einen Bruchteil von ihnen verstehen. Doch da nun endlich viele der Zugangsschranken gefallen sind, warten in naher Zukunft sicherlich weitere Erkenntnisse über diese faszinierenden Zellen.

Herzliche Einladung zum **2. Internationalen Klaus Betke Symposium** zur pädiatrischen Hämatologie mit Fokus auf neutrophile Granulozyten und Mitochondrien

6. und 7. März 2015, Dr. von Haunersches Kinderspital, München
Anmeldung und Information: www.kbs2015.wordpress.com

Sebastian Hesse, MD
Dr. von Haunersches Kinderspital, AG Klein

GOING INTERNATIONAL

Empfohlene Literatur:

Brinkmann, Volker; Reichard, Ulrike; Goosmann, Christian; Fauler, Beatrix; Uhlemann, Yvonne; Weiss, David S. et al. (2004): Neutrophil extracellular traps kill bacteria. In: Science (New York, N.Y.) 303 (5663), S. 1532–1535. DOI: 10.1126/science.1092385.

Duffy, Darragh; Perrin, H      ; Abadie, Val      ; Benhabiles, Nora; Boissonnas, Alexandre; Liard, Christelle et al. (2012): Neutrophils transport antigen from the dermis to the bone marrow, initiating a source of memory CD8+ T cells. In: Immunity 37 (5), S. 917      . DOI: 10.1016/j.immuni.2012.07.015.

Gabrilovich, Dmitry I.; Nagaraj, Srinivas (2009): Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. In: Nature reviews. Immunology 9 (3), S. 162–174. DOI: 10.1038/nri2506.

Jaeger, Baptiste N.; Donadieu, Jean; Cognet, Céline; Bernat, Claire; Ordoñez-Rueda, Diana; Barlogis, Vincent et al. (2012): Neutrophil depletion impairs natural killer cell maturation, function, and homeostasis. In: The Journal of experimental medicine 209 (3), S. 565–580. DOI: 10.1084/jem.20111908.

Keszei, Marton; Westerberg, Lisa S. (2014): Congenital defects in neutrophil dynamics. In: Journal of immunology research 2014, S. 303782. DOI: 10.1155/2014/303782.

Klein, Christoph (2011): Genetic defects in severe congenital neutropenia: emerging insights into life and death of human neutrophil granulocytes. In: Annual review of immunology 29, S. 399–413. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101259.

Mócsai, Attila (2013): Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. In: *The Journal of experimental medicine* 210 (7), S. 1283–1299. DOI: 10.1084/jem.20122220.

Puga, Irene; Cols, Montserrat; Barra, Carolina M.; He, Bing; Cassis, Linda; Gentile, Maurizio et al. (2012): B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen. In: *Nature immunology* 13 (2), S. 170–180. DOI: 10.1038/ni.2194.

Saitoh, Tatsuya; Komano, Jun; Saitoh, Yasunori; Misawa, Takuma; Takahama, Michihiro; Kozaki, Tatsuya et al. (2012): Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1. In: *Cell host & microbe* 12 (1), S. 109–116. DOI: 10.1016/j.chom.2012.05.015.

Sweeney, Colin L.; Merling, Randall K.; Choi, Uimook; Priel, Debra Long; Kuhns, Douglas B.; Wang, Hongmei; Malech, Harry L. (2014): Generation of functionally mature neutrophils from induced pluripotent stem cells. In: *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.) 1124, S. 189–206. DOI: 10.1007/978-1-62703-845-4_12.

GOING INTERNATIONAL

Takahashi, Kazutoshi; Tanabe, Koji; Ohnuki, Mari; Narita, Megumi; Ichisaka, Tomoko; Tomoda, Kiichiro; Yamanaka, Shinya (2007): Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. In: Cell 131 (5), S. 861–872. DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019.