

Neutrophile Granulozyten als flexible Immunmodulatoren

Dominik Hartl

Wissenschaftliche Grundlagen

Neutrophile Granulozyten stellen die grösste Fraktion unter den Leukozyten dar und zirkulieren kontinuierlich durch den Kreislauf. Neutrophile Granulozyten werden traditionell als kurzlebige Effektorzellen ohne Transkriptionsaktivität angesehen. Ihre Hauptaufgabe wurde bislang darin gesehen, dass sie an Orte bakterieller Infektionen einwandern und dort über Opsonophagozytose Bakterien abtöten. Diese Sichtweise wurde in den letzten Jahren revidiert: (i) In vivo tracing Methoden zeigen, dass neutrophile Granulozyten eine mittlere Überlebenszeit von 5,6 Tagen zeigen; (ii) neutrophile Granulozyten die erworbene Immunität modulieren können, indem sie T-Zellantworten supprimieren (myeloid/neutrophilic suppressor cells); (iii) als Antigen-präsentierende Zellen (APCs) fungieren können, indem sie MHCII exprimieren; (iv) neutrophile Granulozyten DNA Netze auswerfen können, sogenannte neutrophil extracellular traps (NETs, siehe Abbildungen). Diese Erkenntnisse führen zu einem Bild der neutrophilen Granulozyten als flexible Modulatoren der angeborenen und erworbenen Immunantwort.

Ziele /Strategie

Ziele unserer Arbeiten sind:

- Faktoren zu definieren, die das Überleben und die Flexibilität neutrophiler Granulozyten beeinflussen.

Strategie: Modulation der Wachstumsbedingungen in vitro.

- Subtypen neutrophiler Granulozyten in infektiologischen / inflammatorischen Krankheitsbildern zu charakterisieren.

Strategie: Durchflusszytometrie, Konfokalmikroskopie, Transkriptomanalysen

- Aus diesen Erkenntnissen neue therapeutische Vorgehensweisen abzuleiten.

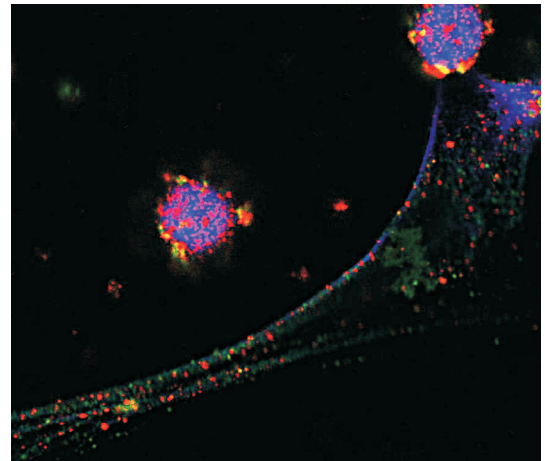


Abb. 2:

NETs in der konfokalen Mikroskopie. DNA Fäden sowie Zellkern in blau dargestellt, NET-Proteine in rot.

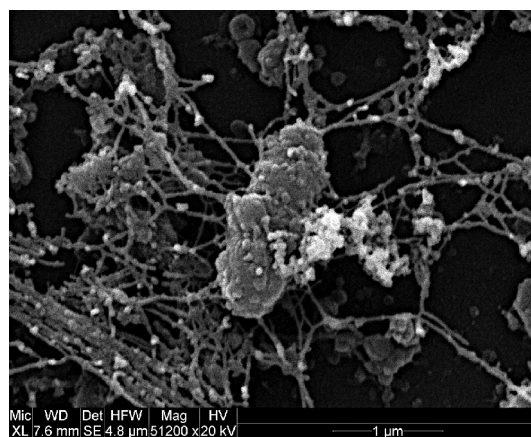
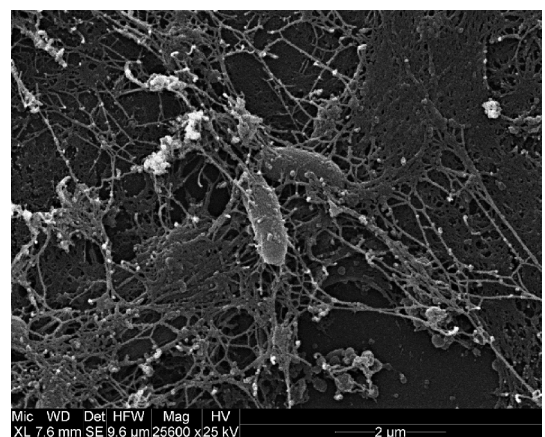


Abb. 1:

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von NETs. Bakterien von NETs eingefangen.



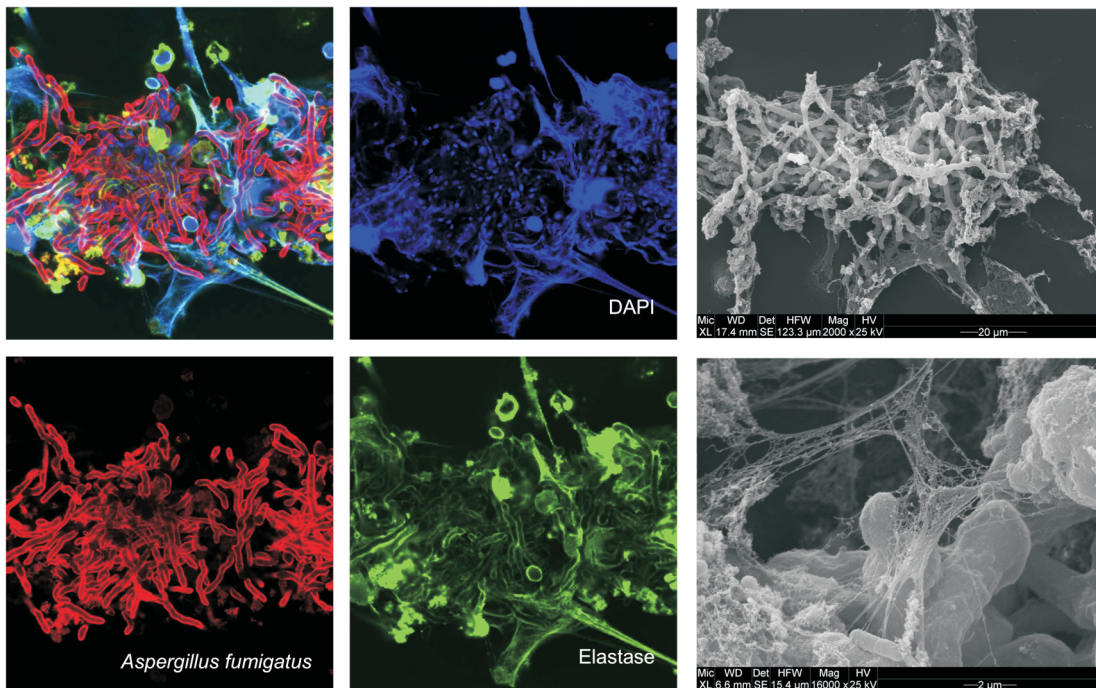


Abb. 3: NETotisches Einspinnen von *Aspergillus fumigatus* Hyphen durch NETs (DNA mit DAPI blau gefärbt, *Aspergillus* mit rot, das NET Protein Elastase in grün).

Neutrophil granulocytes as flexible immunomodulators

Traditionally, neutrophils are regarded as short-lived killer cells that are recruited to the site of infection, combat pathogens and undergo apoptosis. However, recent findings have challenged this straightforward concept by demonstrating that (i) neutrophils live for 5.6 days in vivo, (ii) can modulate inflammation and immunity beyond their lifespan by forming neutrophil extracellular traps (NETs, NETosis) and (iii) can suppress T cell responses, thereby dampening anti-tumor immunity. These non-canonical functions of neutrophils are probably most relevant when neutrophils emigrate into tissues where they are faced with a specific milieu containing pro- and anti-inflammatory cytokines as well as extracellular matrix proteins. Previous studies from my lab demonstrated that tissue neutrophils feature unique surface receptor expression characteristics, suggesting a flexible phenotype of neutrophils, but the functional relevance of these findings remained poorly understood. In our lab we dissect the factors that control long-term neutrophil survival in vitro, assess the effects of NETosis on T cell responses and understand the pathways that trigger the induction of suppressive neutrophils. These studies aim to extend our understanding

of neutrophilic inflammation and could have pivotal impact on our knowledge on disease pathogenesis and strategies in immunotherapy.

Projektleitung

Prof. Dr. med. Dominik Hartl

Eberhard Karls Universität Tübingen
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendmedizin

Abt. Pädiatrische Infektiologie &
Immunologie

Interdisziplinäres Zentrum für
Infektionsmedizin Tübingen
Hoppe-Seyley-Strasse 1
72076 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 87199

Fax: 0049/(0)7071/29 4713

Dominik.Hartl@med.uni-tuebingen.de

<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kinder/forschung/>

Projektmitarbeiter:

Dr. Nikolaus Rieber

Dr. Andreas Hector

