

Katharina Kapp

Dr. med.

## **Funktionalität humaner Granulozyten in Abhängigkeit von der Aminosäure Arginin**

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Meuer

Der Argininmetabolismus spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Immunsystems. Arginin wird in Immunzellen vor allem durch die beiden Enzyme iNOS und Arginase metabolisiert, wobei beide Stoffwechselwege mit ihren jeweiligen Folgeprodukten an der Infektionsabwehr, an akuten und chronischen Entzündungen sowie an tumorimmunologischen Prozessen beteiligt sind. Arginase ist konstitutiv in humanen Granulozyten (polymorphonuclear neutrophils, PMN) lokalisiert und wird im Rahmen granulozytär dominierter Entzündungen in großen Mengen lokal freigesetzt. In einem durch Arginase Arginin-depletierten Milieu sind Funktionen humaner T- und NK-Zellen (wie z.B. Proliferation und IFN- $\gamma$ -Sekretion) sehr stark inhibiert.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun die Auswirkung einer Arginin-Depletion durch Granulozyten-Arginase auf die Funktionalität humaner Granulozyten untersucht. Als Modellsystem humaner Granulozytennekrose wurden Sonikate humaner Granulozyten mit definierter Arginase-Aktivität hergestellt und Granulozyten in Zellkulturmedium, welches durch PMN-Sonikat von Arginin depletiert wurde, aktiviert. Als Kontrolle dienten Medien mit physiologischer Arginin-Konzentration bzw. ohne Arginin. Ferner stand ein pharmakologischer Arginase-Inhibitor zu Verfügung. Bei der Untersuchung der Funktionalität der Granulozyten zeigte sich, dass Apoptoserate bzw. Viabilität der PMN im Argininmangelmilieu nicht beeinträchtigt waren. Ebenso ließen sich keine Unterschiede in der Expression von granulozytären Oberflächenmarkern wie CD66b, CD16, CD14 oder Adhäsionsmolekülen wie CD11b und CD15 nachweisen. Die zentralen antimikrobiellen Funktionen der Granulozyten, nämlich Chemotaxis, Phagozytose, antimikrobielle Aktivität und die Produktion reaktiver Sauerstoffradikale zeigten ebenso keine Abhängigkeit von der Aminosäure Arginin. Stimulierte Granulozyten zeigten (analog zu humanen T-Zellen) eine argininunabhängige Synthese von IL-8, sowohl auf Protein- als auch auf mRNA-Ebene. Weitere Zytokine (z.B. MIP-1 $\alpha$ , IL-1RA oder IP-10) zeigten auf mRNA ebenfalls eine argininunabhängige Induktion. Zusammenfassend konnte die Promotionsarbeit nachweisen,

dass Granulozyten als zentrale Zellen des innate Immunsystems in Bezug auf die Regulation ihrer Funktionen durch die Aminosäure Arginin eine Sonderrolle einnehmen. Als Arginase-exprimierende Zellen können sie zum einen durch die induzierte Arginindepletion an der Immunsuppression des adaptiven (T-Zellen) und innate (NK-Zellen) Immunsystems im Kontext chronischer Entzündungen und Tumoren kausal beteiligt sein, zum anderen werden sie selber nicht durch diese Arginindepletion in ihrer Funktionalität beeinträchtigt.