

Alexander Michael Riegel  
Dr. med.

**Neutrophile Granulozyten exprimieren den Rezeptor RANK (receptor activator of NFκB) und sind durch seinen Liganden RANKL aktivierbar**

Promotionsfach: Immunologie  
Doktormutter: Frau Prof. Dr. rer. nat. G. M. Hänsch

In meiner Arbeit habe ich die Expression des „receptor activation of NF-κB“ (RANK) von neutrophilen Granulozyten untersucht. Im Hinblick auf die Beteiligung bei Knochenumbauprozessen sind dieser Rezeptor und sein Ligand bereits sehr gut untersucht und als Schlüsselmoleküle bei der Induktion von Knochen abbauenden Osteoklasten bekannt.

Um RANK auf neutrophilen Granulozyten nachzuweisen, führte ich zunächst FACS-durchflusszytometrische Messungen mit Vollblut gesunder Probanden nach intrazellulärer bzw. Oberflächenfärbung durch. Ich konnte nachweisen, dass RANK sowohl intrazellulär als auch auf der Oberfläche exprimiert wird. Weiter konnte ich RANK mittels Western Blot in neutrophilen Granulozyten nachweisen. Nach in vitro Stimulation mit Phorbol Ester, f-MET-LEU-PHE, Interleukin 8 bzw. CaCl<sub>2</sub> zeigte sich in der FACS-Durchflusszytometrie neben einem für aktivierte PMN typischen Oberflächen-Expressionsmuster eine erhöhte Oberflächenexpression von RANK.

Durch klassische Trennverfahren der Granulozyten-Granula konnte ich RANK in sekretorischen Vesikeln und spezifischen Granula nachweisen.

Weiter untersuchte ich die funktionelle Aktivität von RANK auf neutrophilen Granulozyten, indem ich die Chemotaxis auf RANKL hin und die Produktion von Sauerstoffradikalen bestimmte. Dabei zeigte sich eine zeit- und dosisabhängige Wanderung der Zellen auf RANKL sowie eine marginale Produktion von Sauerstoffradikalen nach Stimulation mit RANKL.

Im Vergleich zu gesunden Probanden zeigte sich die RANK-Expression auf der Oberfläche neutrophiler Granulozyten von Patienten mit persistierenden bakteriellen Infektionen erhöht. Ich nehme an, dass die geregelte RANK-Expression zu einer Feinabstimmung der Wanderung neutrophiler Granulozyten beiträgt – z. B. auf und durch entzündetes Endothel, von dem bekannt ist, dass es RANKL exprimiert. Darüber hinaus könnte eine solche RANK-RANKL-Interaktion das „Priming“ der neutrophilen Granulozyten auf eine bevorstehende Auseinandersetzung mit Erregern beeinflussen.