

Friederike Sophie Neuenfeldt  
Dr. med.

## **Funktionelle Diversität neutrophiler Granulozyten**

Fachgebiet: Immunologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Guido Wabnitz

Neutrophile Granulozyten sind polymorphonukleare Leukozyten (*polymorphonuclear leukocytes*, PMN), die als Teil der unspezifischen Immunantwort Aufgaben wie Phagozytose, Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und antimikrobieller Substanzen sowie die Bildung von NETs (*neutrophil extracellular traps*) ausüben. Darüber hinaus nehmen sie eine zentrale Rolle in der Regulation und Koordination der Immunantwort ein, indem sie Zytokine ausschütten, direkte Rezeptorinteraktionen auslösen sowie Antigene präsentieren. Während PMN lange als homogene Zellpopulation verstanden wurden, ist mittlerweile bekannt, dass sie sich organ- und stimulusabhängig in heterogene Subpopulationen differenzieren und spezifische Unterfunktionen ausüben können. Die Regulation und funktionelle Ausprägungen dieser Heterogenität ist bisher jedoch nur unvollständig verstanden. Das Ziel dieser Arbeit war, die in Voruntersuchungen beschriebenen Subpopulationen von PD-L1<sup>+</sup> cPMN, ICOSL<sup>+</sup> cPMN und CCR5<sup>+</sup> cPMN nach *in vitro* Stimulation funktionell zu analysieren und zu vergleichen, sowie zugrundeliegende Regulationsmechanismen zu beleuchten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten erstmals zeigen, dass sich die untersuchten PMN-Subpopulationen in pro- und antiinflammatorische Funktionsprofile einteilen lassen. PD-L1<sup>+</sup> cPMN zeigten im *in vitro* Modell ein antiinflammatorisches Funktionsprofil mit einer vermehrten Phagozytosekapazität, einer höheren Exozytoserate und einer verminderten spontanen NETose-Rate. Damit lassen sich PD-L1<sup>+</sup> cPMN als auf Gewebereparatur spezialisierte Zellen charakterisieren, die eine bisher unbekannte Schlüsselrolle in der Eingrenzung und Auflösung von Entzündungsprozessen einnehmen können.

Im Gegensatz dazu zeigten sich ICOSL<sup>+</sup> cPMN und CCR5<sup>+</sup> cPMN im *in vitro* Modell als proinflammatorische PMN mit einer erhöhten spontanen NETose-Rate bei einer verminderten Fähigkeit zu Phagozytose und Exozytose. Anhand detaillierter Untersuchungen konnte erstmals ein konklusiver Signalweg für die Regulation der NETose-Neigung beschrieben werden. Dabei führt eine PI3K-abhängigen ELANE-Expression gemeinsam mit einer erhöhten intrazellulären ROS-Konzentration zu einer vermehrten NETose-Neigung. Eine auto- und parakrine TNF $\alpha$ -Expression führt über die Bindung an TNF-Rezeptor 2 (TNFR2) zu der Induktion dieses Signalwegs.

Das vollständige Ausmaß der PMN-Funktionen und ihre Rolle in der Entwicklung und Regulation von Autoimmun- sowie Tumorerkrankungen ist bislang nur unvollständig verstanden. Diese Arbeit konnte jedoch zu einer bedeutenden Erweiterung des aktuellen Verständnisses beitragen, indem sie zeigen konnte, dass es unter inflammatorischen Bedingungen PMN-Subpopulationen mit unterschiedlichen Funktionsprofilen gibt, die sich gegenseitig ergänzende Aufgaben ausüben können.

Sowohl für die suffiziente Bekämpfung von Entzündungsprozessen als auch für die regelrechte Induktion von Heilungsprozessen sind PMN essenziell. Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse begründen die Hypothese, dass die Untersuchung von PMN-Subpopulationen und ihre Verteilung in gesundem und erkranktem Gewebe für das Verständnis pathologischer Prozesse von entscheidender Bedeutung ist. Funktionelle PMN-Ungleichgewichte spielen vermutlich eine wichtige Rolle in der Entstehung und Regulation von Entzündungsprozessen. Ihre Identifikation verspricht neue diagnostische Optionen im Sinne einer Etablierung von Biomarkern. Durch diese ergeben sich neue spannende Ansätze für die Entwicklung individualisierter Therapien entzündlicher Erkrankungen.