

## Phänotypische Charakterisierung von Neutrophilen aus entzündeten Gelenken

Grieshaber-Bouyer R et al. Ageing and interferon gamma response drive the phenotype of neutrophils in the inflamed joint. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 805–814. doi:10.1136/annrheum-dis-2021-221866

**Trotz des breiten Spektrums inflammatorischer Arthritiden ist allen Gelenkentzündungen eines gemeinsam: In der Synovialflüssigkeit überwiegen die neutrophile Granulozyten, welche eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der Erkrankung spielen. Ein Forscherteam aus Deutschland und den USA untersuchte nun, welche phänotypischen Veränderungen die Neutrophilen bei der Migration in das entzündete Gelenk erfahren.**

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler untersuchten zirkulierende Blut-Neutrophile von 15 gesunden Spenderinnen und Spendern sowie von 16 Personen mit einer inflammatorischen Arthritis (rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, undifferenzierte inflammatorische Arthritis) einer Transkriptomanalyse mittels low-input RNA-Sequenzierung. Auf die gleiche Weise verfahren sie mit den Neutrophilen aus Blut- und Synoviaprobe von 16 Personen, die aufgrund einer aktiven Gelenkentzündung eine therapeutische Gelenkpunktion erhalten hatten. Um zu prüfen, ob die Synovia-Neutrophilen anderer Spezies ähnliche Transkriptionsveränderungen aufweisen wie die humanen Zellen, verglichen sie anschließend die beim Menschen gewonnenen Daten mit Einzelzell-RNA-Sequenzierungs-/Transkriptomdaten der Maus: Bei den Versuchstieren waren ebenfalls sowohl zirkulierende Neutrophile als auch nach Induktion einer durch Autoantikörper und Neutrophile vermittelten Arthritis gewonnene Synovia-Neutrophile analysiert worden. Weiterhin quantifizierten die Forschenden mittels Massenzytometrie die Proteinexpression der Neutrophilen und definierten Oberflächen- und intrazelluläre Marker der Zelldifferenzierung und -funktion. Abschließend versuchten sie, den in der Synovialflüssigkeit vorherrschenden Neutrophilen-Phänotyp ex vivo an gesunden Blut-Neutrophilen zu reproduzieren.

## Ergebnisse

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler fanden heraus, dass die zirkulierenden Neutrophilen von Gesunden und von Personen mit einer aktiven Arthritis im Wesentlichen eine ähnliche Transkriptionssignatur aufwiesen. Die aus der Gelenkflüssigkeit gewonnenen Neutrophilen unterschieden sich dagegen von den peripheren Neutrophilen erheblich: Sie zeichneten sich durch eine veränderte Expression von mehr als 1600 Genen aus. Der Phänotyp der Synovia-Neutrophilen wurde dabei von der Antwort auf IFN- $\gamma$ , auf Tumornekrosefaktor, auf Interleukin-6 sowie auf eine Hypoxie geprägt. Bei den von den Mäusen gewonnenen Gelenk-Neutrophilen stellten die Forschenden ähnliche Gensignaturen fest. Mittels Massenzytometrie wiesen die Forschenden nach, dass sich die peripheren Neutrophilen von Gesunden und von Arthritiskranken auch bezüglich der Proteinexpression kaum unterschieden. Die Synovia-Neutrophilen zeigten dagegen eine deutlich veränderte Proteinexpression inklusive der Herunterregulation von CXCR1 und der Hochregulation von Fc $\gamma$ RI, HLA-DR, PD-L1, ICAM-1 und CXCR4. In vitro gelang die Induktion des beobachteten Phänotyps der Synovia-Neutrophilen durch eine Kombination aus einer Stimulation mit IFN- $\gamma$  sowie einer verlängerten Kultur entsprechend einer Alterung der Neutrophilen.

### FAZIT

Die peripheren Neutrophilen von Arthritiskranken unterscheiden sich kaum von denen gesunder Personen, so die Forschenden. Die Synovia-Neutrophilen zeigen dagegen über Artgrenzen hinweg eine Vielzahl phänotypischer Veränderungen als Antwort auf lokale Entzündungsmediatoren wie IFN- $\gamma$  sowie den zellulären Alterungsprozess. Sie hoffen, dass die Kenntnis dieser besonderen Eigenschaften der Neutrophilen aus Arthritisgelenken langfristig in die Entwicklung gezielter Therapien münden wird.

Dr. med. Judith Lorenz, Künzell