

Tanulmányok

A NEUTROFIL GRANULOCITÁK ÚJ SZEREPEKBEN

NOVEL ROLES OF NEUTROPHILS

Németh Tamás¹, Mócsai Attila^{2,*}

¹PhD, egyetemi docens

²az MTA doktora, egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Kar Élettani Intézet, Budapest
mocsai.attila@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A neutrofil granulociták (neutrofilek) a szervezetünkben legnagyobb számban keringő fehérvérszettek, amelyek alapvető szerepet játszanak a kórokozók elleni védekezésben és a gyulladás létrejöttében. A neutrofileket sokáig az immunrendszer egyszerű működésű, rövid életű végrehajtósejtjeinek tekintették, melyek egyedüli feladata a kórokozók eltávolítása, miközben saját maguk is elpusztulnak. Az elmúlt évek alapjaiban változtatták meg ezt a leegyszerűsített képet. Kiderült, hogy a neutrofilek akár több napig is életképesek, jelentős génexpressziós változásokat mutatnak, több szinten is szabályozzák az immunválaszt, a körülményektől függően további szubpopulációk irányába differenciálódnak. Maganyagukat kilökve neutrofil extracelluláris csapdákat (NET-ek) képeznek, amelyek az immunvédekezésben, a gyulladásban de akár trombotikus folyamatokban is szerepet játszanak. A neutrofileknek központi szerepük van számos autoimmun és gyulladásos betegségben, amelyekben a toleranciagát áttörésétől a szövetkárosodáson keresztül a gyulladás leállításáig számos különböző funkciót töltenek be. A legújabb tudományos eredmények szerint központi szerepük van a daganatok kialakulásában, progressziójában és áttétképződésében, melyek során a korai daganatellenes szerepből a daganatok progresszióját támogató jellegű átprogramozódás során a daganatprogresszió egyik meghatározó tényezőivé válnak. Az új eredmények egyben elindították a neutrofilek mint lehetséges terápiás támadáspontok vizsgálatát is. Közleményünkben röviden összefoglaljuk azokat a drámai változásokat, amelyek a neutrofilek működésének és orvosi-biológiai szerepének teljesen új szemléletmódját eredményezték.

ABSTRACT

Neutrophils are the most abundant circulating leukocytes which play a critical role in antimicrobial host defense and in the inflammation process. Neutrophils have long been considered primitive short-lived executors of the immune system with a sole role in pathogen elimination during which they also die. Scientific progress in the last years has fundamentally changed that

* levelező szerző

simplistic view. Neutrophils have been shown to live for several days, undergo significant gene expression changes, regulate the immune response at several levels, and differentiate into various further subpopulations. They extrude their nuclear content as neutrophil extracellular traps (NETs) which play a role in immune defense, inflammation and even thrombotic processes. Neutrophils play a central role in various autoimmune and inflammatory diseases by mediating pathological processes ranging from breaking immunological tolerance through tissue damage to resolution of inflammation. Recent results indicate a critical role for neutrophils in tumor development, progression and metastasis formation, during which they are reprogrammed from an initial anti-tumor function to a tumor-promoting role and a major component of tumor progression. Those new studies also propose neutrophils as potential therapeutic targets in various disease states. Here we provide an overview of the dramatic changes leading to a novel view of the function and biomedical importance of neutrophils.

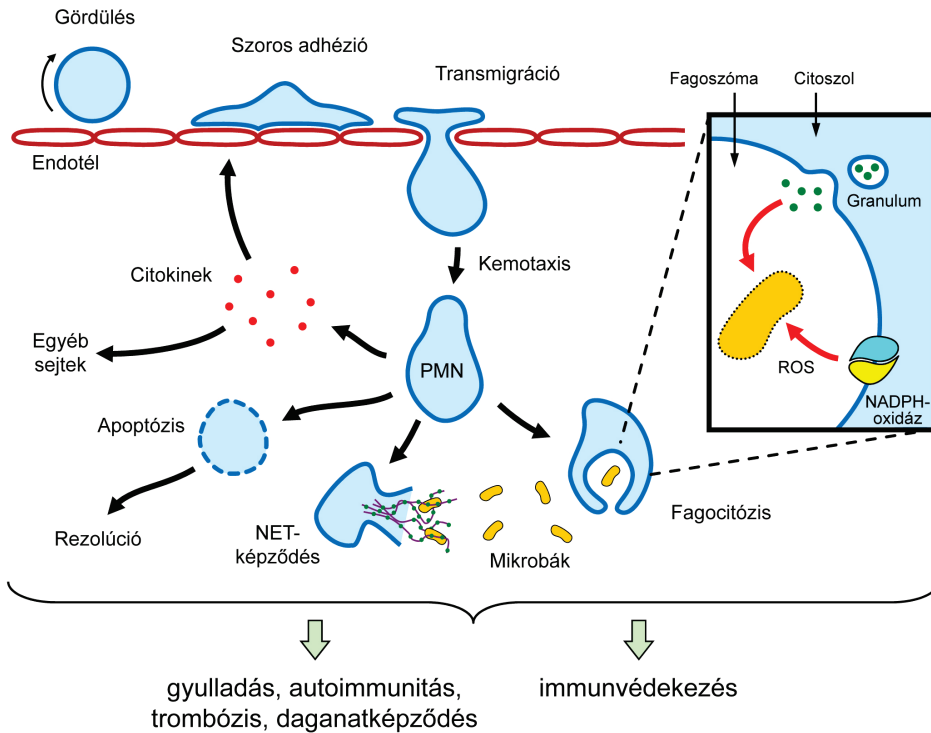
Kulcsszavak: neutrofil granulociták, immunvédekezés, gyulladás, autoimmun betegségek, daganatos betegségek

Keywords: neutrophils, immune defense, inflammation, autoimmune diseases, malignant diseases

A neutrofil granulociták (röviden neutrofilek) az immunrendszer egyik legfontosabb sejtjei, melyek működésének intenzív kutatása a 19. század végén történt felfedezésük óta az elmúlt évtizedekben különösen felgyorsult. Összefoglalónkban először röviden ismertetjük a témával kapcsolatban a 20. század végéig felgyülemlett legfontosabb ismereteket, majd bemutatjuk az elmúlt bő évtized legújabb eredményeit. A neutrofilek működésének legfontosabb aspektusait az *1. ábra* mutatja.

A NEUTROFILEK MŰKÖDÉSÉVEL KAPCSOLATOS KLASSZIKUS ISMERETEK

A neutrofilek a szervezet legnagyobb számban keringő fehérvérsejtjei. A csontvelőben soklépéses differenciáció eredményeképpen alakulnak ki az érett, terminálisan differenciálódott, tovább már nem osztódó neutrofilek (Mócsai, 2013; Németh et al., 2020). A neutrofilek sejt szerkezetét a lebonyozott magban elhelyezkedő, erősen kondenzált kromatin és a citoplazmában található nagyszámú, semleges festődő granulum dominálja. A genetikai állomány erős kondenzációjával összhangban az érett neutrofilek csak minimális transzkripciós aktivitást mutatnak. A csontvelői termelődésük helyéről a keringésbe jutva a neutrofilek az általános vélekedés szerint csak pár óráig élnek, majd (fertőzés hiányában) spontán apoptózissal elpusztulnak. Rövid élettartamuk miatt a vörösvértestek mellett a legnagyobb számban újratermelődő csontvelői eredetű sejtek.



1. ábra. A neutrofilek működésének összefoglalása

PMN: neutrofilek (polimorfonukleáris sejtek); ROS: reaktív oxigén szabadgyökök; NADPH: nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfat, redukált forma (saját szerkesztés)

A neutrofilek legismertebb funkciója a behatoló mikroorganizmusok eliminációja (Mócsai, 2013; Németh et al., 2020). Alapvető szerepet töltenek be a különböző bakteriális és gombás kórokozók elleni védekezésben, az antivirális immunitásban való részvételük azonban nem jelentős.

A neutrofilek alapvetően a veleszületett immunrendszer részei, tehát a kórokozók behatolása után azonnal, az adaptív immunválasz aktiválódása nélkül és azt megelőzően is képesek a kórokozók elleni küzdelemre (Mócsai, 2013; Németh et al., 2020). A kórokozók neutrofilek általi eliminálásának a legfontosabb mechanizmusa a kórokozók fagocitózisa, majd a bekebelezett mikroorganizmusok szabadgyökök és antimikrobiális emésztőenzimek általi elpusztítása. Ennek a folyamatnak a során maguk a neutrofilek is elpusztulnak. A nagy számban elpusztult neutrofilek jelentős mértékben járulnak hozzá a fertőzés helyén történő gennyképződéshez.

A veleszületett immunfolyamatok nemcsak önmagukban, hanem az adaptív immunválasz végrehajtó ágaként is fontos védelmi szerepet töltenek be. A kórokozók antitestek általi opszonizációja például a neutrofilek felszínén található Fc-receptorokon keresztül a neutrofil-függő eliminációs mechanizmusok fokozódásához vezet (Mócsai, 2013; Németh et al., 2020). Rövid élettartamuk, terminális differenciációjuk, az immunrendszer hierarchiájának legalján elfoglalt helyük és a kórokozók eliminációja során történő elpusztulásuk miatt a neutrofileket egyfajta öngyilkos végrehajtó sejteknek tekintjük.

Fontos megemlíteni, hogy – az immunrendszer többi sejtjéhez hasonlóan – a neutrofilek is kétélű fegyverek, amelyek nem megfelelő szabályozása a kórokozók eliminálása mellett a saját szövetek károsodását is okozza, elsősorban a gyulladásos folyamatokban való részvétel, illetve a súlyosan toxikus antimikrobiális vegyületek és szabadgyökök általi szövetkárosítás révén (Mócsai, 2013; Németh et al., 2020).

A 20. század végére nagyon részletes információkkal rendelkezünk a neutrofilek fejlődéséről, szerkezetéről, működéséről és a neutrofilek egyes betegségekben betöltött szerepéről (Mócsai, 2013; Németh et al., 2020). Az elmúlt bő évtized ugyanakkor jelentős további ismeretekkel gazdagította a neutrofilekről alkotott tudásunkat.

ÚJ ISMERETEK A NEUTROFILEK ÉLETCIKLUSÁRÓL

A korábbi elképzelések arra utaltak, hogy a neutrofilek a csontvelőből a perifériára jutva csak néhány óráig élnek, majd spontán apoptózissal elpusztulnak. A legújabb eredmények jelentősen árnyalták ezt a leegyszerűsített képet, és feltárták a neutrofilek élete során bekövetkező jellegzetes változásokat.

Nagy érdeklődést váltott ki az a humán vizsgálat, amely szerint a neutrofilek a korábbi legfeljebb nyolcórás becsléssel szemben akár öt napot is eltölthetnek a keringésben (Pillay et al., 2010). Bár az eredményeket továbbra is vitatják, elképzelhetőnek tűnik, hogy a neutrofilek a korábban elképzeltnél lényegesen hosszabb ideig élnek. Ennek messzemenő jelentősége lehet például a génexpressziós változásokat igénylő sejtválaszok kialakulásának lehetőségével kapcsolatban.

Nagyon jelentős eredmények születtek a neutrofilek élete során történő fenotípus változásokkal kapcsolatban is. Kiderült, hogy a neutrofileknek a csontvelőből való kijutását, majd élettartamuk végén a keringésből a szövetek vagy a csontvelő irányába történő eltávolítását összetett kemokinhálózatok koordinálják, melyek károsodása a neutrofilek homeosztázisának felborulását eredményezi (Németh et al., 2020). A neutrofilek csontvelőből való kijutása és az előregedett neutrofilek eltávolítása jellegzetes napszaki ritmicitást mutat, ami követi a neutrofilek általi immunvédelem igényének ritmusát (Hidalgo et al., 2019). A neutrofilek jellegze-

tes változásokon mennek keresztül a keringésben; a sejtek „előregedésével” párhuzamosan azok aktivitása is egyre fokozódik (Hidalgo et al., 2019; Németh et al., 2020). A neutrofilek életének dinamikája egyben magyarázatot adhat egyes gyulladásos tünetek napszaki halmozódására is.

A neutrofilek életciklusával kapcsolatos másik forrongó terület a különböző neutrofil szubpopulációk jelentősége (Ng et al., 2019). Egyértelműen megdőlni látszik az a korábbi elképzelés, hogy a neutrofilek egy homogén sejtpopulációt alkotnak. A különböző szubpopulációk létének egyik jele a „fiatal” és „idős” neutrofilek párhuzamos jelenléte, de számos egyéb megfigyelés szintén különböző jellegzetességekkel rendelkező és különböző működésű neutrofil szubpopulációk létezésére utal. Ezek közül is kiemelkedik a daganatellenes hatásokkal rendelkező mieloideredetű szupressorsejtek populációja (Veglia et al., 2018). Az egysejtes vizsgálati módszerek (például egysejtes RNS-szekvenálás) szintén megerősítette a különböző neutrofil szubpopulációk létezését és egymásba való dinamikus átalakulását. Mindezek jelentős elmozdulást jelentenek a korábbi leegyszerűsített képtől: a neutrofileket ma már szinte a makrofágokhoz hasonló plaszticitással rendelkező, dinamikusan változó sejtpopulációnak tekintjük. A neutrofil szubpopulációk létezésének terápiás következménye is lehet, azok működésének specifikus befolyásolása ugyanis megnyithatná új, súlyos mellékhatások (például fokozott fertőzéshajlam) nélküli gyulladáscsökkentő szerek fejlesztését.

Szintén érdekesek a neutrofilek életciklusának végén történő események. Élő egerben végzett (ún. intravitális) mikroszkópos vizsgálatok szerint a neutrofilek akár a maganyag kilökődése (NETózis; lásd lent) után is képesek további antimikrobiális folyamatokra (Mócsai, 2013). Az apoptotikus neutrofilek egy teljesen új szöveti programot, a gyulladás rezolúcióját is elindítják (Mócsai, 2013). Ez a szemléletformáló megfigyelés arra utalt, hogy a gyulladást követő helyreállítás fázisa nem egy passzív, hanem szerteágazó és finoman szabályozott lépésekből álló aktív folyamat, melynek elindításában központi szerepük van a neutrofileknek. A rezolúció részfolyamatainak megismerése a krónikus gyulladásos betegségek új terápiás lehetőségeit veti fel (Németh et al., 2020).

A NEUTROFIL EXTRACELLULÁRIS CSAPDÁK (NET-EK)

Az elmúlt években kiemelt figyelmet kapott a neutrofil extracelluláris csapdák (NET-ek) felfedezése és kutatása. A NET-ek a neutrofilek maganyagából és granulumfehérjéiből összeálló DNS-fehérje keverékek, amelyeket a sejtaktiváció során a neutrofilek kilöknek magukból az extracelluláris térbe (Brinkmann et al., 2004). A neutrofilek NET-képződés során történő elpusztulását nevezzük NETózisnak.

A NET-ek intenzív kutatása ellenére a folyamat biológiai jelentősége nem teljesen tisztázott. Bár az első közlemények a NET-ek saját baktériumölő hatását feltételezték (Brinkmann et al., 2004), a későbbi kutatások nem erősítették meg ezt az elképzelést. Sokkal hangsúlyosabbá vált ugyanakkor a NET-ek nem immunológiai szerepe, elsősorban a gyulladásos folyamat létrejöttében és számos egyéb kórfolyamatban. Különösen sok adat utal a NET-ek protrombotikus hatására, amelynek akár immunológiai szerepe is lehet a fertőzés helyének a lezárásában.

Az egyik legérdekesebb elképzelés központi szerepet tulajdonít a NET-eknek számos szisztémás autoimmun betegség kialakulásában. Az SLE (szisztémás lupusz eritematózus) nevű szisztémás autoimmun betegségre jellemző maganyag elleni (antinukleáris) antitestek megjelenésének egyik feltételezett oka egyes dendritikus sejtek NET-ek általi aktiválódása, ami antinukleáris antitestek képződéséhez, ezen antitestek NET-ekhez kapcsolódásához, a neutrofileknek az így keletkező immunkomplexek általi aktiválódásához és végül az ördögi kört bezáró további NET-képződéshez vezet (Craft, 2011). A NET-eknek fontos szerepet tulajdonítanak a reumatoid artritisz citrullinált fehérjék elleni autoantitestek megjelenésével járó formáiban is (Khandpur et al., 2013). A neutrofilekben nagy mennyiségben jelen levő PAD4-enzim ugyanis fontos szerepet tölt be a hisztonok citrullinációjában. Könnyű belátni, hogy a NET-képződés helyén, gyulladásos környezetben az extracelluláris térben megjelenő citrullinált hisztonok könnyebben áttörik a citrullinellenes tolerancia gátját, így hozzájárulhatnak a reumatoid artritiszre jellemző autoimmunitás kialakulásához.

Meg kell említenünk a NET-ekkel kapcsolatos nagyon sok bizonytalanságot és ellentmondást is. A NETózis molekuláris részfolyamatai továbbra sem ismertek, ami megnehezíti a folyamat specifikus gátlását és biológiai jelentőségének vizsgálatát. A NETózis vizsgálata ráadásul nagyon sok ellentmondásos eredményt is szült, köztük például a szabadgyökök vagy a PAD4-enzim szerepével kapcsolatban. A NET-képződés evolúciós értéke is tisztázatlan. Mindezek megnehezítik az érdekesnek tűnő jelenség megfelelő tudományos értelmezését.

GYULLADÁSOS ÉS ANTIBAKTERIÁLIS MEDIÁTOROK LEADÁSÁNAK ÚJ MECHANIZMUSAI

A hagyományos elképzelés szerint a neutrofilek az immunrendszer rövid életű öngyilkos végrehajtó sejtjei, melyeknek nincs érdemi génexpressziós aktivitásuk. Az elmúlt évek kutatásai alapján ez az elképzelés is megdőlni látszik. A neutrofilek képesek számos fehérjetermészetű citokin és kemokin leadására, melyek termeléséhez jelentős génexpressziós változások szükségesek. A neutrofilek génexpressziós változásainak biológiai szerepére talán a legközvetlenebb bizonyí-

téket saját kísérleteink adták, melyekben kimutattuk, hogy egy génexpressziót szabályozó fehérje neutrofilekből való sejtvonal-specifikus törlése a neutrofilek által közvetített ízületi és bőrgyulladás jelentős károsodását eredményezte (Németh et al., 2016).

A neutrofilek számos egyéb módon is befolyásolják az őket körülvevő környezetet. Ennek egyik módja az elmúlt években nagy figyelmet kapó extracelluláris vezikulák leadása, melyek közül a neutrofil-eredetű extracelluláris vezikulák antibakteriális funkcióját Ligeti Erzsébet professzorasszony munkacsoportja írta le először (Timár et al., 2013).

AZ IMMUNVÁLASZ SZABÁLYOZÁSA ÉS SZERVEZÉSE

A hagyományos elképzelés szerint a neutrofilek az immunsejtek bonyolult hierarchiájának legáltalánosabb elhelyezkedő végrehajtó sejtek. Az elmúlt évek eredményei ezt a leegyszerűsített képet is megkérdőjelezték, kimutatva a neutrofilek szerepét a gyulladásos folyamat koordinálásában és az immunválasz létrejöttében, részben az adaptív immunfolyamatok szabályozása által.

Számos munkacsoport igazolta a neutrofilek szerepét az adaptív immunválasz szabályozásában (Mócsai, 2013; Németh et al., 2020). A jelenség egyik leglátványosabb példáját saját munkacsoportunk kísérletei adták (Weber et al., 2015). Neutrofil-hiányos egerek segítségével kimutattuk, hogy a neutrofilek elengedhetetlenek az adaptív immunválasz egyik klasszikus modellje, a kontakt hiperszenzitivitás létrejöttéhez. A neutrofilek nemcsak a végső szövetkárosodáshoz, hanem a dendritikus sejtek és a T-sejtek aktiválásához és az antigén-specifikus immunválasz létrejöttéhez is elengedhetetlenek voltak, ami a neutrofileknek az adaptív immunválasz szabályozásában való szerepére utalt.

Számos kísérlet igazolta a neutrofilek szerepét a gyulladásos folyamat koordinálásában is. Ennek egyik jellegzetes példája a neutrofileknek a szövetkárosodás helyére való, a rovarok koordinált mozgására emlékeztető rajzása (swarming) (Lammermann et al., 2013). Saját kísérleteinkben szintén kimutattuk a neutrofilek egymásra hatásának jelentőségét, és azonosítottuk a folyamat számos kritikus jelátviteli komponensét (Kovács et al., 2014; Németh et al., 2016; Futosi et al., 2021). Az eredmények összességében a neutrofilek aktivációjának pozitív visszacsatolásokon alapuló felerősítését valószínűsítik (Németh–Mócsai, 2016).

A neutrofilek működésének fontos lépése a sejteknek az érpályából a szövetközi térbe való vándorlása. Újabb kutatások kimutatták azonban, hogy a neutrofilek a szövetekből az érpálya irányába is képesek vándorolni (ún. reverz migráció), ami újabb lehetőséget teremt a biológiai folyamatok neutrofilek általi szabályozására (Mócsai, 2013).

A NEUTROFILEK SZEREPE GYULLADÁSOS ÉS TROMBOTIKUS BETEGSÉGEKBEN

A neutrofileknek fontos szerepük van számos nem fertőzőes eredetű gyulladá-
sos és autoimmun betegség kialakulásában. Ezek közé tartozik az SLE, a reuma-
toid arthritisz, gyulladá-
sos bőr- és vesebetegségek, számos tüdőbetegség (például
COPD [krónikus obstruktív tüdőbetegség]), de akár neurológiai betegségek is
(Németh–Mócsai, 2012; Németh et al., 2020). A humán betegségek vizsgálatának
limitált eszköztára miatt azonban meglehetősen nehézkes a neutrofilek szerepé-
nek azonosítása humán betegsége-
kben. Ezért a neutrofilek szerepére sok eset-
ben főleg állatmodelleken kapott eredményekből tudunk következtetni. Speciális
helyzetben vannak egyes autoimmun hólyagos bőrbetegségek és ANCA (anti-
neutrofil citoplazmatikus antitest)-asszociált vaszkulitiszek, amelyek esetében
mind a humán-, mind az egérvizsgálatok a neutrofilek fontos patogenetikai szere-
pére utalnak (Németh–Mócsai, 2012; Csepregi et al., 2018; Németh et al., 2020).

A neutrofilek patogenetikai szerepének további fontos aspektusa a trombotikus
betegségek kialakulása. Jelenlegi elképzeléseink szerint ezért elsősorban a neut-
rofilek NET-képző funkciója és a NET-ek protrombotikus hatása felelős (Mócsai,
2013). Ennek a folyamatnak lehet a következménye a neutrofilek vénás trombó-
zisban, daganatok által kiváltott trombózisban, de akár a Covid19 patogenezisé-
ben betöltött szerepe.

A NEUTROFILEK SZEREPE DAGANATOS BETEGSÉGEKBEN

A neutrofilek működésének egyik forrongó területe a daganatok kialakulásának
és progressziójának a vizsgálata. Egy meghatározó közlemény kimutatta, hogy
a daganatszövetben két különböző neutrofil-populáció van jelen, amelyek közül
az egyik daganatellenes, míg a másik a daganatot segítő szerepet játszik (Frid-
lender et al., 2009). A neutrofilek daganatokban betöltött szerepét valószínűleg
több mechanizmus, köztük a T-sejtek általi daganatellenes immunitás szabályo-
zása, a daganatáttek képződése és az alvó daganatsejtek aktiválása is közvetíti
(Németh et al., 2020). Az eredendően daganatellenes neutrofilek a daganatfej-
lődés során valószínűleg éretlenebb, a daganatok fejlődését elősegítő sejtekké
programozódnak át. A neutrofilek daganatellenes hatásának egy speciális esete
az ún. mieloideredetű szupressorsejtek megjelenése, melyek részben a neut-
rofilekre jellemző fenotípust mutatnak (Németh et al., 2020). Összességében a
neutrofileknek feltételezhetően sokrétű szerepük van a daganatok kialakulásá-
ban és előrehaladásában (Németh et al., 2020), jelenlegi ismereteink azonban
nem teszik lehetővé a folyamat részletes megértését és daganatterápiában való
kihasználását.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évek eredményei alapjaiban változtatták meg a neutrofilek működéséről és biológiai szerepéről alkotott elképzeléseinket. A többszintű paradigmaváltásnak fontos része volt a neutrofilek hosszabb élettartamának, géneexpressziós változásainak és plaszticitásának felismerése, a NETózis felfedezése és vizsgálata, a neutrofileknek a gyulladás és az immunválasz szerveződésében betöltött szerepe, a gyulladásos, trombotikus és daganatos betegségek neutrofil-mediált komponenseinek kimutatása. Saját munkacsoportunk a neutrofilek jelátvitelének (Kovács et al., 2014; Németh et al., 2016; Futosi et al., 2021) és különböző gyulladásos betegségmodellek neutrofil-függő komponensének (Weber et al., 2015; Csepregi et al., 2018) vizsgálatával jelentősen hozzájárult a fenti új ismeretekhez. Nagyon sok megfigyelés utal a neutrofilek különböző betegségekben betöltött szerepére, ami a neutrofilek terápiás támadáspontként való jövőbeni kihasználását is felveti (Németh et al., 2020). Meggyőződésünk, hogy a következő évek az elmúlt időszakhoz hasonlóan nagyon sok érdekes új megfigyeléssel szolgálnak majd ezeknek a különleges sejteknek a működésével kapcsolatban.

IRODALOM

- Brinkmann, V. – Reichard, U. – Goosmann, C. et al. (2004): Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science*, 303, 1532–1535. DOI: 10.1126/science.1092385
- Craft, J. E. (2011): Dissecting the Immune Cell Mayhem That Drives Lupus Pathogenesis. *Science Translational Medicine*, 3, 73ps79. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002138, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694130/>
- Csepregi J. Z. – Orosz A. – Zajta E. et al. (2018): Myeloid-specific Deletion of Mcl-1 Yields Severely Neutropenic Mice That Survive and Breed in Homozygous Form. *The Journal of Immunology*, 201, 3793–3803. DOI: 10.4049/jimmunol.1701803, <http://repo.lib.semmelweis.hu/handle/123456789/6818>
- Fridlender, Z. G. – Sun, J. – Kim, S. et al. (2009): Polarization of Tumor-associated Neutrophil Phenotype by TGF- β : „N1” Versus „N2” TAN. *Cancer Cell*, 16, 183–194. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.06.017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2754404/>
- Futosi K. – Kása O. – Szilveszter K. P. et al. (2021): Neutrophil Phospholipase C γ 2 Drives Autoantibody-induced Arthritis through the Generation of the Inflammatory Microenvironment. *Arthritis & Rheumatology*, 73(9), 1614–1625. DOI: 10.1002/art.41704, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.41704>
- Hidalgo, A. – Chilvers, E. R. – Summers, C. et al. (2019): The Neutrophil Life Cycle. *Trends in Immunology*, 40, 584–597. DOI: 10.1016/j.it.2019.04.013, <https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/70639>
- Khandpur, R. – Carmona-Rivera, C. – Vivekanandan-Giri, A. et al. (2013): NETs Are a Source of Citrullinated Autoantigens and Stimulate Inflammatory Responses in Rheumatoid Arthritis. *Science Translational Medicine*, 5: 178ra040. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005580, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23536012/>

- Kovács M. – Németh T. – Jakus Z. et al. (2014): The Src-family Kinases Hck, Fgr, and Lyn Are Critical for the Generation of the in Vivo Inflammatory Environment without a Direct Role in Leukocyte Recruitment. *Journal of Experimental Medicine*, 211, 1993–2011. DOI: 10.1084/jem.20132496, <https://repo.lib.semmelweis.hu/handle/123456789/1354>
- Lammermann, T. – Afonso, P. V. – Angermann, B. R. et al. (2013): Neutrophil Swarms Require LTB₄ and Integrins at Sites of Cell Death in Vivo. *Nature*, 498, 371–375. DOI: 10.1038/nature12175, https://www.researchgate.net/publication/236940081_Neutrophil_swarms_require_LTB4_and_integrins_at_sites_of_cell_death_in_vivo
- Mócsai A. (2013): Diverse Novel Functions of Neutrophils in Immunity, Inflammation, and Beyond. *Journal of Experimental Medicine*, 210, 1283–1299. DOI: 10.1084/jem.20122220, <https://rupress.org/jem/article/210/7/1283/41341/Diverse-novel-functions-of-neutrophils-in-immunity>
- Németh T. – Mócsai A. (2012): The Role of Neutrophils in Autoimmune Diseases. *Immunology Letters*, 143, 9–19. DOI: 10.1016/j.imlet.2012.01.013
- Németh T. – Mócsai A. (2016): Feedback Amplification of Neutrophil Function. *Trends in Immunology*, 37, 412–424. DOI: 10.1016/j.it.2016.04.002
- Németh T. – Futosi K. – Sitaru, C. et al. (2016): Neutrophil-specific Deletion of the CARD9 Gene Expression Regulator Suppresses Autoantibody-induced Inflammation in Vivo. *Nature Communication*, 7, 11004. <http://real.mtak.hu/38830/>
- Németh T. – Sperandio, M. – Mócsai A. (2020): Neutrophils as Emerging Therapeutic Targets. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19, 253–275. DOI: 10.1038/s41573-019-0054-z, https://www.researchgate.net/publication/338757392_Neutrophils_as_emerging_therapeutic_targets
- Ng, L. G. – Ostuni, R. – Hidalgo, A. (2019): Heterogeneity of Neutrophils. *Nature Reviews Immunology*, 19, 255–265. DOI: 10.1038/s41577-019-0141-8
- Pillay, J. – den Braber, I. – Vriskoop, N. et al. (2010): In Vivo Labeling with ²H₂O Reveals a Human Neutrophil Lifespan of 5.4 Days. *Blood*, 116, 625–627. DOI: 10.1182/blood-2010-01-259028, <https://ashpublications.org/blood/article/116/4/625/27467/In-vivo-labeling-with-2H2O-reveals-a-human>
- Timár C. I. – Lórinçz A. M. – Csépanyi-Komi R. et al. (2013): Antibacterial Effect of Microvesicles Released from Human Neutrophilic Granulocytes. *Blood*, 121, 510–518. DOI: 10.1182/blood-2012-05-431114, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3548170/>
- Veglia, F. – Perego, M. – Gabrilovich, D. (2018): Myeloid-derived Suppressor Cells Coming of Age. *Nature Immunology*, 19, 108–119. DOI: 10.1038/s41590-017-0022-x, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5854158/>
- Weber, F. C. – Németh T. – Csepregi J. Z. et al. (2015): Neutrophils Are Required for Both the Sensitization and Elicitation Phase of Contact Hypersensitivity. *Journal of Experimental Medicine*, 212, 15–22. DOI: 10.1084/jem.20130062, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4291534/>