***Nature Immunology, Okt 2016***

# Häm fördert die Hämolyse-induzierte Infektionsanfälligkeit durch Störung von Phagozytenfunktionen

Extensive intravaskuläre Hämolyse kennzeichnet das Krankheitsbild Sepsis, Malariainfektion und Hämoglobin-Erkrankungen wie Sichelzellanämie oder α und β Thalassämie, und wird so zur ernsten Gefahr für Millionen von Patienten weltweit. Zerstörung von Erythrozyten im Zuge der Hämolyse führt zur Freisetzung deren intrazellulärer Inhalte in die Blutbahn und zu einem erhöhten Blutplasma-Hämoglobinspiegel, mit anschließender Freisetzung der Häm-Einheit. Ein Überschuss an Hämoglobin im Blutplasma kann rasch die schützenden Aufnahmekapazitäten von Häm-bindenden Plasmaproteinen wie Hemopexin übersteigen, wodurch freies Häm mit anderen Plasmakomponenten und Zelloberflächenproteinen interagieren oder unkontrolliert. Schon seit Langem wurde beobachtet, dass hämolytische Erkrankungen oder Hämolyse selbst Patienten für tödliche bakterielle Infektionen anfällig machen. Da Häm ein eisenhaltiger Protoporphyrin IX-Ring ist, wurde dies auf erhöhte Eisenverfügbarkeit für den bakteriellen Stoffwechsel zurückgeführt.

Wir stellen(stellten) die Hypothese auf, dass Hämfreisetzung für die erhöhte Infektanfälligkeit nach Hämolyse verantwortlich ist, wobei Häm die Immunantwort gegen Bakterien über seine potentielle Rolle als Eisenquelle hinaus negativ beeinflusst. Wir haben gezeigt, dass ein überhöhter Hämspiegel in der Blutbahn, wie er nach Hämolyse vorkommt, hinreichend ist um fulminante Bakteriämie und Tod durch Sepsis zu fördern. Überraschenderweise ist dieser Effekt unabhängig von der Aufnahme von Häm-Eisen durch Bakterien, da ein ähnlicher Überschuss an freiem Eisen die Effekte von Häm nicht replizierte. Des Weiteren wurde selbst eine Infektion mit Bakterien, die Häm nicht als Eisenquelle nutzen können, durch Überschuss von Häm gesteigert. Stattdessen stellte sich Häm als ein potenter Hemmer der Phagozytose und Zellmigration heraus, wodurch die Immunantwort gegen Bakterien wirksam unterdrückt wird und ein günstiges Umfeld für Bakterienwachstum entstehen kann. Dieser Effekt wird durch Störung der Dynamik des Aktin-Zytoskeletts herbeigeführt, indem Häm mit DOCK8 assoziiert und die Hyperaktivierung von nachgeschalteten Zielproteinen, Cdc42 und mDIA2, hervorruft, was zu dramatischen Veränderungen in Zellform und der Unfähigkeit adäquat auf Bakterien zu reagieren führt.

Des Weiteren zeigten wir, dass Chinin die schädlichen Effekte von Häm auf Phagozytose vollständig unterbinden kann, und die antibakterielle Antwort von phagozytischen Zellen *in vivo* und *in vitro* wiederherstellen kann. Dieser konzeptionelle Beweis hebt das Potential von immunoadjuvanten Therapieansätzen zur Umgehung von fehlschlagenden konventionellen Therapien (z.B. Antibiotika) hervor.