

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Band:** 24 (1968)

**Artikel:** Die Induktion der Phagozytoseaktivität von Blutplättchen und von Makrophagen

**Autor:** Lüscher, E.F. / Mueller-Eckhardt, C. / Hess, M.W.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307743>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 18.10.2024

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Theodor Kocher-Institut der Universität Bern

## **Die Induktion der Phagozytoseaktivität von Blutplättchen und von Makrophagen**

E. F. LÜSCHER, CH. MUELLER-ECKHARDT und M. W. HESS

Die Blutplättchen sind imstande, auf sehr verschiedene äußere Reize zu reagieren. Sind gleichzeitig Kalziumionen anwesend, so wird auch an gewaschenen, in einem geeigneten isotonischen Puffer suspendierten Plättchen unabhängig vom auslösenden Agens immer derselbe Reaktionsablauf beobachtet: Die Thrombozyten schwellen, sie erleiden eine Degranulierung, d. h. den Verlust einer Reihe typischer Zellorganellen, sie aggregieren und schütten biogene Amine sowie den größten Teil der in ihnen enthaltenen Adeninnukleotide aus. Die Gesamtheit dieser Veränderungen ist als die «visköse Metamorphose» der Blutplättchen bezeichnet worden [1]. Als auslösende Agentien können Thrombin sowie eine ganze Reihe anderer trypsinähnlicher Fermente, so auch solche aus Schlangengiften [2] wirken. Es entsteht so der Eindruck, daß ein selektiver proteolytischer Prozeß die Membran der Plättchen verändere, der, gefolgt von Permeabilitätsänderungen und dem Einstrom von  $Ca^{++}$ -Ionen, zur immer gleichen Sequenz von Folgereaktionen führt. Diese Auffassung ist jedoch kaum kompatibel mit der Tatsache, daß auch Kollagen [3] sowie Immunkomplexe [4] zum gleichen Reaktionsablauf führen können; zweifellos kommt zumindest primär diesen Agentien kaum eine proteolytische Aktivität zu.

GLYNN u. Mitarb. [5, 6] haben zeigen können, daß ähnliche Veränderungen an den Blutplättchen auch auftreten, wenn diese, in Plasma suspendiert, mit Latexpartikeln zusammengebracht werden, die dabei in die Zelle eintreten, d. h. phagozytiert werden. Tatsächlich bewirken auch eine Reihe anderer Partikel, so z. B. auch Kohleteilchen, denselben Effekt, und es ist angenommen worden, daß das bekannte Ausbreiten der Plättchen auf Glas und andern Oberflächen nichts anderes darstelle als einen erfolglosen Versuch der Zelle, auch diese Fremdkörper einzuschließen.

Polystyrolatex ist ein in relativ konstanter Qualität erhältliches Handelsprodukt, das besonders geeignet schien, um die Voraussetzungen zur Auslösung der Plättchenphagozytose eingehender zu untersuchen. Auch hier werden die üblichen Folgereaktionen der viskösen Metamorphose durchlaufen, und es lag daher nahe, neben der sichtbaren Aggregation auch die

leicht spektrophotometrisch zu verfolgende Nukleotidfreisetzung als quantitatives Kriterium der eingetretenen Veränderungen heranzuziehen. Mit dieser Methodik wurden die folgenden Ergebnisse erhalten [7]:

In Pufferlösungen suspendierte Plättchen reagieren mit Latexteilchen nicht; werden diese Partikel dagegen vorher mit Serum oder Plasma inkubiert, so erweisen sie sich selbst nach mehrfachem Auswaschen als aktiv. Die nähere Charakterisierung des verantwortlichen Serumbestandteils hat ergeben, daß es sich dabei um die  $\gamma$ -Globulin-Fraktion (IgG) handelt [vgl. dazu 6]. Es liegt folglich ein eigentliches Opsonierungsphänomen vor, wenn dieser Begriff als Vorbereitung zur Phagozytose schlechthin verstanden wird.

Bei den spezialisierten Phagozyten des immunologischen Systems, insbesondere den Makrophagen, sind Untersuchungen über den Opsonierungsprozeß vorgenommen worden und haben zum Schluß geführt, daß in der Regel ein gegen das aufzunehmende Teilchen gerichteter spezifischer Antikörper zusammen mit zum Teil noch schlecht definierten Serumbestandteilen [8, 9], unter denen vor allem das Komplementsystem (C') vermutet wurde [10, 11], als Opsonine wirken. Es lag daher nahe, zu prüfen, inwieweit auch bei den Blutplättchen Beziehungen zur Komplementaktivierung nachgewiesen werden könnten.

Normales menschliches  $\gamma$ -Globulin aktiviert C' nur in sehr geringem Ausmaß; es bleibt erwartungsgemäß auch ohne Effekt auf Blutplättchen. Früher schon ist gezeigt worden, daß durch Erwärmen nach ISHIZAKA und ISHIZAKA [12] hergestellte  $\gamma$ -Globulin-Komplexe stark C' aktivieren und gleichzeitig in den Plättchen eine der VM entsprechende Reaktion auszulösen vermögen [4]. Es zeigte sich bald, daß die Adsorption von  $\gamma$ -Globulin an Latexpartikeln zu einer sehr bemerkenswerten Steigerung der C'-Aktivierung führt und daß gleichzeitig ein ausgeprägter Effekt auf die Blutplättchen beobachtbar wird. Behandlung von  $\gamma$ -Globulin bei pH 4 zerstört seine C'-aktivierenden Eigenschaften völlig [13]. Solche Präparate sind auch in Kombination mit Latexpartikeln ohne jede Wirkung auf menschliche Blutplättchen (s. Tab. 1). Es kann somit kein Zweifel darüber bestehen, daß zwischen der Fähigkeit, das C'-System zu aktivieren und dem Effekt auf die Blutplättchen eine enge Beziehung besteht. Um so bemerkenswerter ist jedoch, daß in keinem Fall die Anwesenheit des C'-Systems nötig ist: Der Zusatz von C'-haltigem Serum ändert an den in Pufferlösungen erhobenen Befunden nichts.

Diese Ergebnisse haben uns bewogen, das Verhalten von Peritonäalmakrophagen der Maus gegen Schafererythrozyten näher zu überprüfen. Es zeigte sich, daß diese Zellen nur aufgenommen werden, wenn sie mit spezifischem Mäuseantiserum sensibilisiert worden sind. Es bildet sich dabei ein C'-aktivierender Antigen-Antikörper-Komplex, der ebenfalls allein, und *ohne daß die Zugabe von C' notwendig ist*, die Zellen zur Phagozytose anzuregen vermag [14].

Diese überraschenden Befunde können auf verschiedene Art interpretiert werden. Naheliegend scheint zunächst, daß die phagozytierenden Zellen

Tabelle 1

Nukleotidfreisetzung aus menschlichen Plättchen und Komplementaktivierung durch normales (HGG) oder aggregiertes menschliches  $\gamma$ -Globulin und mit Latexpartikeln, an denen die verschiedenen Präparate mit und ohne pH 4-Vorbehandlung adsorbiert wurden (aus MUELLER-ECKHARDT und LÜSCHER [7])

Auslösendes Agens	Komplement- aktivierung (reziproke C'H <sub>50</sub> Titer)	Nukleotid- freisetzung (%)
HGG .....	11	26
HGG pH 4 .....	2	26,5
HGG aggregiert .....	128	55
HGG aggregiert, pH 4 .....	0	26
Latex + HGG .....	110	50,5
Latex + HGG, pH 4 .....	0	33
Latex + HGG aggregiert ....	115	57,5
Latex + HGG aggregiert, pH 4	2	25

selbst auf ihrer Oberfläche die essentiellen Komponenten des C'-Systems mitbringen. Sowohl für die Plättchen wie für die Makrophagen ist tatsächlich behauptet worden, daß auf bzw. in ihnen gewisse C'-Komponenten nachweisbar seien [15, 16]. Andererseits sind mehrfach gewaschene, chymotrypsinierte Blutplättchen wie auch Mäusemakrophagen immer noch imstande, mit C'-aktivierenden  $\gamma$ -Globulin-Komplexen zu reagieren; auch läßt sich in Plättchen keine C'-Esterase, welche am Anfang der Komplementaktivierungskette stehen sollte, nachweisen (SIEGEL, unveröffentlicht).

Die Phagozytose ist phylogenetisch betrachtet das ungleich ältere System zur Entfernung von Fremdzellen als das lytische Komplement. Man kann sich fragen, ob nicht ursprünglich die besondere Konfiguration mindestens zweier  $\gamma$ -Globulin-Moleküle, wie sie offenbar für die C'-Aktivierung erforderlich ist, dazu diente, eine Zelle zur Aufnahme korpuskulären, fremden Materials anzuregen. Diese Konfiguration findet sich sowohl in Antigen-Antikörper-Komplexen wie in künstlich aggregierten  $\gamma$ -Globulin-Präparaten und entsteht offenbar auch bei Adsorption an Latexpartikeln. Erst später wäre dann ein primär zelluläres Rezeptorsystem generalisiert und läge heute neben dem ursprünglichen zellständigen Mechanismus als C'-System im Plasma vor.

Dieser Gedanke mag vielleicht recht kühn erscheinen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß im Blutstillungsmechanismus eine Parallele vorliegt: auch hier findet sich bei primitiven Tieren nur ein zellulärer Mechanismus, zu dem sich erst später das elaborate plasmatische Gerinnungssystem gesellte.

Mit diesen Überlegungen ist allerdings keine Aussage über den Weg, über den opsonierte Partikel auf die Zellmembran einwirken, gemacht. Die Existenz eines z. B. dem C'1 verwandten Rezeptors auf der Oberfläche würde



allerdings die Möglichkeit einer primären Fermentaktivierung eröffnen und damit einen Vergleich mit der Wirkung anderer Proteasen nahelegen. Weitere experimentelle Arbeiten werden nötig sein, um nähere Auskunft über diesen interessanten und offenbar nicht auf einen besonderen Zelltyp beschränkten Mechanismus zu erhalten.

### Zusammenfassung

In Plasma suspendierte menschliche Blutplättchen zeigen auf Zugabe von Latexteilchen eine mit Aggregation, Degranulierung und Freisetzung von biogenen Aminen und von Adeninnukleotiden verbundene Reaktion, in deren Verlauf die Teilchen von den Plättchen aufgenommen, d. h. phagozytiert werden. In Pufferlösung suspendierte, gewaschene Plättchen zeigen diese Reaktion nicht, es sei denn, sie werden mit  $\gamma$ -globulin-beladenen, «opsonierten» Latexteilchen zusammengebracht. Das Wesen dieser Opsonierung besteht darin, daß durch den Adsorptionsvorgang das  $\gamma$ -Globulin stark komplementaktivierende Eigenschaften erhält. Jede Maßnahme, welche diese besondere Eigenschaft des  $\gamma$ -Globulins unterdrückt, führt ebenfalls zum Ausbleiben der Plättchenveränderungen. Die Zugabe von Serum oder Plasma als Komplementquellen erweist sich als unnötig, und ähnliche Befunde wurden an Mäuseperitonäalmakrophagen erhoben, die sensibilisierte, d. h. komplementbindende Schaferythrozyten phagozytieren, ohne daß eine äußere Komplementquelle für diese Aktivität nötig wäre.

Verschiedene Erklärungsmöglichkeiten für die beobachteten Erscheinungen werden diskutiert; eine Möglichkeit besteht darin, daß die komplementaktivierende Konfiguration ursprünglich den Sinn hatte, Zellen zur Phagozytose anzuregen, und daß das phylogenetisch jüngere plasmatische Komplementsystem aus diesem primitiven Mechanismus hervorgegangen ist.

### Résumé

Les plaquettes sanguines humaines en suspension dans du plasma subissent au contact de particules de latex des altérations typiques, caractérisées par la formation d'agrégats, par une dégranulation et une libération d'amines biogènes et de nucléotides de l'adénine; au cours de cette réaction, les particules sont absorbées par les plaquettes et phagocytées. Des plaquettes lavées et mises en suspension dans une solution tampon ne subissent cette réaction que si les particules de latex sont auparavant chargées de  $\gamma$ -globulines et «opsonisées». Cette opsonisation consiste dans le fait que la  $\gamma$ -globuline au cours de son absorption acquiert la propriété d'activer le complément. Tous les procédés qui bloquent cette propriété particulière des  $\gamma$ -globulines empêchent également l'altération des plaquettes. L'adjonction de sérum ou de plasma comme source de complément n'est pas nécessaire; des résultats semblables ont été obtenus avec les macrophages de la cavité péritonéale de la souris; ceux-ci phagocytent les érythrocytes de moutons sensibilisés,

c'est-à-dire fixant le complément, et ceci sans qu'il soit nécessaire d'ajouter une source de complément.

Différentes explications concernant ces observations sont discutées; suivant une hypothèse, ce pouvoir de la  $\gamma$ -globuline d'activer le complément aurait eu primitivement pour but d'inciter les cellules à la phagocytose, et le système plasmatique du complément, phylogénétiquement plus jeune, se serait développé à partir de ce mécanisme primitif.

### Riassunto

Le piastrine umane sospese nel plasma, danno al contatto con particelle di lattice una reazione di aggregazione, degranolazione e liberazione di amine biogene e nucleotidi dell'adenina, durante la quale le particelle sono assorbite, cioè fagocitate dalle piastrine. Le piastrine lavate e sospese in una soluzione tampone non danno questa reazione, a meno che esse non vengano messe a contatto con particelle di lattice trattate con  $\gamma$ -globulina ed «opsonizzate». Questa opsonizzazione consiste nel fatto che, grazie al processo di assorbimento, la  $\gamma$ -globulina acquista spiccate proprietà di attivazione del complemento. Ogni misura che tende a reprimere questa proprietà particolare della  $\gamma$ -globulina ha come conseguenza che non si osservano modificazioni delle piastrine. L'aggiunta di siero o di plasma quale fonte del complemento si dimostra inutile e simile reperti furono constatati nei macrofagi peritoneali del topo, i quali fagocitano gli eritrociti di pecora sensibilizzati, vale a dire che fissano il complemento, senza che per questa attività fosse necessaria la presenza di complemento esterna.

Si discutono le diverse possibilità di spiegare i fenomeni osservati: una possibilità consiste nel fatto che la configurazione atta ad attivare il complemento, inizialmente aveva la funzione di attivare le cellule alla fagocitosi e che il sistema del complemento plasmatico, filogeneticamente più giovane, risulti da questo meccanismo primitivo.

### Summary

On addition of latex particles, human blood platelets suspended in plasma display typical alterations characterized by their aggregation, degranulation, and by the release of biogenic amines and adenine nucleotides. In the course of this reaction the particles are taken up by the platelets, i.e. phagocytized. Washed platelets suspended in buffer solution do not show such a reaction, unless the particles are first coated with  $\gamma$ -globulins. This "opsonization" of the particles is intimately linked to the acquirement by the absorbed  $\gamma$ -globulin of pronounced complement-activating properties. Interference with this C'-activating ability simultaneously abolishes the effect on the platelets. It was noted that the addition of humoral complement is unnecessary for platelet phagocytosis, and in accordance with this it has been observed that mouse peritoneal macrophages also take up sensi-

tized, i.e. complement-activating sheep red cell in the absence of added serum complement.

Possible explanations for these observations are given, and the hypothesis is discussed that the C'-activating capacity of  $\gamma$ -globulin was originally directed against cells, thereby stimulating them to phagocytic activity, and that only later the phylogenetically younger humoral complement became an alternative substrate.

1. LÜSCHER E. F.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 21, 510 (1965).
2. DAVEY M. G. und LÜSCHER E. F.: Nature (Lond.) 216, 857 (1967).
3. ZUCKER M. B. und BORRELLI J.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 109, 779 (1962).
4. BETTEX-GALLAND M. und LÜSCHER E. F.: Path. et Microbiol. (Basel) 27, 533 (1964).
5. GLYNN M. F., MOVAT H. Z., MURPHY E. A. und MUSTARD J. F.: J. Lab. clin. Med. 65, 179 (1965); Blood 25, 603 (1965).
6. GLYNN M. F., HERREN R. und MUSTARD J. F.: Nature (Lond.), 212, 79 (1966).
7. MUELLER-ECKHARDT CH. und LÜSCHER E. F.: Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 20, 168 (1968).
8. ROWLEY D.: Advanc. Immunology 2, 241 (1962).
9. SUTER E. und RAMSEIER H.: Advanc. Immunology 4, 117 (1964).
10. GERLINGS-PETERSEN B. T. und PONDMAN K. W.: Nouv. Rev. franç. Hémat. 4, 593 (1964).
11. NELSON R. A. jr., in: Proc. 2nd int. Sympos. Immunopath., S. 248. Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1965.
12. ISHIZAKA K. und ISHIZAKA T.: J. Immunol. 85, 163 (1960).
13. BARANDUN S., KISTLER P., JEUNET F. und ISLIKER H.: Vox Sang. (Basel) 7, 157 (1962).
14. HESS M. W. und LÜSCHER E. F.: Vox Sang. (Basel) 15, 232 (1968).
15. TAYLOR F. B. und MÜLLER-EBERHARD H. J.: Nature (Lond.) 216, 1023 (1967).
16. STECHER V. J. und THORBECKE G. J.: J. Immunol. 99, 643 (1967)

Adresse der Autoren: Prof. Dr. E. F. Lüscher, Dr. Ch. Mueller-Eckhardt und Dr. M. W. Hess, Theodor Kocher-Institut der Universität, Freiestraße 1, 3000 Bern.