

Z Rheumatol 2018 · 77 (Suppl 1):S12–S15  
<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0455-0>  
Online publiziert: 24. April 2018  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
Springer Nature 2018



M. Rauner<sup>1</sup> · F. Buttgerit<sup>2</sup> · J. Distler<sup>3</sup> · A. I. Garbe<sup>4</sup> · M. Herrmann<sup>3</sup> · L. Hofbauer<sup>1</sup> ·  
M. Hoffmann<sup>3</sup> · R. Jessberger<sup>5</sup> · U. Kornak<sup>6</sup> · G. Krönke<sup>3</sup> · S. Mundlos<sup>7</sup> · C. Spies<sup>2</sup> ·  
J. Tuckermann<sup>8</sup> · J. Zwerina<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland

<sup>2</sup> Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

<sup>3</sup> Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie, Friedrich-Alexander Universität Erlangen – Nürnberg, Erlangen, Deutschland

<sup>4</sup> Osteoimmunology, DFG-Center for Regenerative Therapies Dresden (CRTD), Center for Molecular and Cellular Bioengineering (CMCB), Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

<sup>5</sup> Institut für Physiologische Chemie, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

<sup>6</sup> Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin, Deutschland

<sup>7</sup> Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

<sup>8</sup> Institut für Molekulare Endokrinologie der Tiere, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

<sup>9</sup> Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

## Osteoimmunologie – IMMUNOBONE

### Regulation des Knochens durch Entzündung

Mit der Förderung des Schwerpunktprogramms (SPP) 1468 „IMMUNOBONE – A Program to Unravel the Interactions between Immune System and Bone“ unter der Leitung von Professor Georg Schett aus Erlangen hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft ein Zeichen gesetzt, um die Osteoimmunologie, welche die Wechselwirkungen zwischen Knochen und Immunsystems untersucht, gezielt zu fördern. Im Rahmen dieser Förderung haben über 31 Gruppen wegweisende Erkenntnisse zu den zellulären und molekularen Grundlagen osteoimmunologischer Wechselwirkungen geliefert und Deutschland als einen international anerkannten Standort für Osteoimmunologie geprägt. Die Artikel von Georg Schett, Thomas Kamradt und dieser stellen einen Überblick über die wichtigsten Ergebnisse des Schwerpunktprogramms dar. In diesem Beitrag werden v. a. neue Erkenntnisse zur Wirkung von Glukokortikoiden vorgestellt, Glukokortikoidalternativen diskutiert und neue molekulare Mechanismen der pathologischen Knochendestruktion bzw. -formation erläutert.

#### Neues zu Glukokortikoiden

Glukokortikoide haben trotz ihres Nebenwirkungsprofils nach wie vor einen wichtigen Stellenwert in der Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen. Da die durch Glukokortikoid vermittelte Osteoporose zu den häufigsten sekundären Osteoporosen zählt, ist es notwendig, die zugrunde liegenden Mechanismen der knochenschädigenden Wirkungen von Glukokortikoiden besser zu verstehen, um neue, knochenschonende Behandlungsformen zu entwickeln. Innerhalb des Schwerpunktprogramms haben sich 3 Gruppen eingehend mit der Wirkung von endogenen und exogenen Glukokortikoiden beschäftigt sowie mit der Untersuchung von selektiven Glukokortikoidrezeptoragonisten als mögliche Alternative zu klassisch eingesetzten Glukokortikoiden.

#### Effekte endogener Glukokortikoide

Die Forscher um Frank Buttgerit untersuchten die Rolle der endogenen Glukokortikoide bei der Vermittlung und Unterhaltung von Entzündungsvorgängen

und der Knochen-/Knorpelzerstörung bei autoimmunen Arthritiden. Dabei stand v. a. der Osteoblast im Fokus. Die Forscher überexprimierten die 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 in Mäusen, um das Glukokortikoidsignaling in Osteoblasten zu unterbrechen. Die Rolle des Glukokortikoidsignalings wurde in 2 komplementären Arthritismodellen untersucht [1]. Im ersten Modell der antigeninduzierten Arthritis (AIA), in dem T-Zellen für die Entwicklung der Entzündungsreaktion notwendig sind, hatte das Ausschalten des Glukokortikoidsignalings in Osteoblasten keinen Einfluss auf den Entzündungsverlauf und die Zerstörung des Knochens und Knorpels. Im Gegensatz dazu entwickelten Mäuse mit unterbrochenem Glukokortikoidsignaling in Osteoblasten einen leichteren Verlauf der Arthritis als Wildtypmäuse in den K/BxN- und antikörperinduzierten Arthritismodellen. Dies ging auch mit einer geringeren Knochendestruktion einher [2]. Da die letzteren Arthritismodelle durch den Transfer von Autoantikörpern passiv induziert werden und nicht auf das adaptive Immunsystem angewiesen

sind, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Glukokortikoidsignalwege in Osteoblasten eine wichtigere Rolle in der angeborenen als der adaptiven Immunantwort ausüben.

### Neue Mechanismen der Glukokortikoidrezeptorwirkung bei Entzündungsauflösung und Induktion von Osteoporose

Neben der Wirkung endogener Glukokortikoide, spielen v.a. synthetische Glukokortikoide, die zur Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen eingesetzt werden, eine wichtige Rolle. In der Arbeitsgruppe von Jan Tuckermann wurden neue molekulare Mechanismen der Glukokortikoidwirkung auf den Knochen sowie den Entzündungsprozess identifiziert. Dabei konnten sie ein neues Paradigma der Mechanismen der Glukokortikoidwirkungen etablieren. Bisher wurde angenommen, dass die monomere Glukokortikoidrezeptorfunktion durch die Hemmung proinflammatorischer Transkriptionsfaktoren antientzündlich wirkt. In Entzündungsmodellen der Arthritis und Lungenschädigung konnten die Forscher nachweisen, dass nicht die monomere Glukokortikoidrezeptorfunktion, sondern die dimere Form des Rezeptors antientzündliche Gene induziert und dies für die alternative Aktivierung von Immunzellen und Auflösung von Entzündungen entscheidend ist [3, 4]. Überraschenderweise war v. a. die Rezeptordoppelmolekülfunktion in Synovialfibroblasten für die alternative Aktivierung von Makrophagen nötig (unveröffentlichte Daten). Im Gegensatz dazu wird die hemmende Wirkung der Glukokortikoide auf die Osteoblastenfunktion durch die monomere Form des Rezeptors vermittelt [5, 6, 25]. Die Aufschlüsselung der molekularen Mechanismen der Glukokortikoidwirkung in der Arthritis bereitet nun eine fundierte Grundlage für die Entwicklung neuer modulierender Glukokortikoidrezeptorliganden, die in Zukunft helfen werden, Knochenintegrität bei effektiver entzündungshemmender Therapie durch Steroidanaloga zu bewahren.

### Alternativen zu klassisch eingesetzten Glukokortikoiden

Ob es mit der Entwicklung der selektiven Glukokortikoidrezeptoragonisten (SEGRA) tatsächlich eine knochenschonende Alternative zu klassisch eingesetzten Glukokortikoiden gibt, untersuchte die Arbeitsgruppe um Lorenz Hofbauer und Martina Rauner. Compound A (CpdA) ist ein solches SEGRA, das in vitro und in vivo potente antiinflammatorische Effekte aufweist. In ihren präklinischen Studien wurde CpdA mit dem klinisch häufig eingesetzten Prednisolon verglichen. In vitro hemmte CpdA ebenso wie Prednisolon die durch TNF(Tumor-Nekrose-Faktor)- $\alpha$ -induzierte Expression von proinflammatorischen Zytokinen in Osteoblasten [7, 8]. Während Prednisolon die osteoblastenspezifischen Gene hemmte, hatte CpdA neutrale Effekte auf die Expression von Osteoblastenmarkern. Ähnliche Effekte wurden in einem In-vivo-Modell der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose festgestellt. Die Behandlung mit Prednisolon hemmte die Knochenformation und führte zu einem Knochenmasseverlust, während CpdA keine negativen Effekte auf den Knochen ausübte. Als zugrunde liegende Ursache der durch Prednisolonvermittelten Osteoporose konnte eine Erhöhung des Wnt-Inhibitors Dickkopf-1 sowie des RANKL („receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand“)/Osteoprotegerin(OPG)-Verhältnisses im Knochengewebe sowie im Serum festgestellt werden. CpdA hingegen veränderte weder die Expression von Dickkopf-1 noch die von RANKL [9]. Das deutet darauf hin, dass diese Mechanismen zur Entwicklung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose beitragen könnten.

Um die knochenschonende Wirkung von CpdA zusätzlich in einem relevanten entzündlichen Modell zu testen, wurde Mäusen eine Arthritis induziert. Anschließend erfolgte eine Behandlung mit CpdA oder Dexamethason. Sowohl CpdA als auch Dexamethason hemmten deutlich die Entzündung. CpdA war dabei jedoch nicht so potent wie Dexamethason und konnte somit auch den entzündungsinduzierten

Knochenverlust nicht aufhalten [9, 10]. Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass CpdA als Beispiel eines SEGRAs die gewünschten von den unerwünschten Glukokortikoidrezeptorwirkungen dissoziieren kann. Die niedrigere antiinflammatorische Potenz gegenüber konventionellen Glukokortikoiden konnte den entzündungsbedingten Knochenverlust jedoch nicht aufhalten, was den Einsatz von CpdA in der Klinik limitiert. Weiterführende Studien sind daher notwendig, um neue SEGRAs, basierend auf den neuen Erkenntnissen der Glukokortikoidwirkung, zu generieren, die wesentliche Vorteile gegenüber klassischen Glukokortikoiden bringen.

### Neue Immunregulatoren der Osteoklastogenese

Neben proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$  oder IL(Interleukin)-6, die etablierte Stimulatoren der Osteoklastogenese darstellen, wurden im Schwerpunktprogramm weitere Immunregulatoren der Osteoklasten identifiziert.

Das F-Aktin-modulierende Protein SWAP-70 wurde bisher nur in Immunzellen beschrieben. Die Arbeitsgruppe um Annette Garbe und Rolf Jessberger identifizierte SWAP-70 in Osteoklasten. Ihre Studien zeigten, dass, obwohl SWAP-70-defiziente Mäuse eine erhöhte Anzahl an Osteoklasten aufweisen, diese jedoch osteopetrotisch sind. Dieser Defekt konnte in vitro durch ektopische Expression von funktionellem SWAP-70 und in vivo durch die Transplantation von Knochenmark von Wildtyp-Mäusen korrigiert werden [11]. Die nähere Charakterisierung von SWAP-70-defizienten Osteoklasten zeigte, dass SWAP-70 die dynamische Organisation der Podosomen zu Aktin-reichen Ringstrukturen und die Formation des Bürstensaums kontrolliert und dass sowohl die Pleckstrin-Homologie- als auch die Aktin-bindende Domäne von SWAP-70 an diesen Prozessen beteiligt sind [12]. Untersuchungen zur Auswirkung der Osteopetrose auf die Stammzellnische ergaben spezifische Defizite in der Entwicklung hämatopoetischer Stammzellen und der Differenzierung zu spezifischen hämatopoetischen Li-

nien. So konnte gezeigt werden, dass *Swap-70<sup>-/-</sup>*-Mäuse zusätzlich zur erhöhten Anzahl reifer TRAP<sup>+</sup>-Osteoklasten eine Anreicherung von

- Osteoklastenvorläuferzellen [11] und
- hämatopoetischen Stammzellen [13]

aufweisen. Die Ergebnisse kompetitiver Transferyperimente implizieren eine zentrale Funktion von SWAP-70 in der Rekonstitution des hämatopoetischen Systems [13]. Darüber hinaus zeigen neuere Untersuchungen, dass SWAP-70 eine Rolle in der direkten Interaktion von Osteoklasten und aktivierten T-Zellen spielt. Zusammenfassend deuten diese Daten darauf hin, dass SWAP-70 entscheidend in das komplexe Wechselspiel von Knochen und Immunsystem involviert ist.

Die Gruppe um Jörg Distler identifizierte den „Orphan“-Rezeptor ROR $\alpha$  als einen neuen Regulator der Osteoklastogenese. ROR $\alpha$ , der an zahlreichen physiologischen und pathophysiologischen Vorgängen beteiligt ist, wird in reifen Osteoklasten exprimiert. Der Verlust des Gens bzw. die Hemmung von ROR $\alpha$  führte zu einer reduzierten Anzahl an Osteoklasten sowie zu einer erhöhten Knochenmasse. Die knochenerhaltenden Eigenschaften von ROR $\alpha$  konnten zudem in Krankheitsmodellen validiert werden. Die Hemmung von ROR $\alpha$  verhinderte sowohl den durch Östrogenmangel als auch den durch Entzündung vermittelten Knochenverlust (unveröffentlichte Daten). In ähnlichen Modellen konnte außerdem die mitogenaktivierte Proteinkinase 2 von der Gruppe um Jochen Zwerina als wichtiger Regulator der Osteoklasten bzw. der Knochenmasse identifiziert werden [14].

### Interaktionen zwischen neutrophilen Granulozyten und den Knochen

#### Rolle des Transkriptionsfaktors Gfi1 für den Knochenumbau

Der Transkriptionsfaktor Gfi1 spielt eine wichtige Rolle bei der Erneuerung der hämatopoetischen Stammzellen [15]. Mutationen im Gen *GFI1* führen zu einer erblichen Neutropenie [16, 17].

Monogene Formen der Neutropenie sind nicht nur mit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit, sondern auch mit einer verminderten Knochenmasse verbunden [18, 19]. Mithilfe von Gfi1-Knockout-Mäusen gelang es der Arbeitsgruppe um Uwe Kornak und Stefan Mundlos, die Rolle von Gfi1 im Knochenumbau und die Wechselwirkungen mit Neutrophilen zu charakterisieren. So konnte gezeigt werden, dass die Osteopenie bei Gfi1-abhängiger Neutropenie größtenteils von der Infektionslast abhängig ist und unter den artifiziellen „specific pathogen free“ (SPF)-Bedingungen vollständig verschwindet. Während eine frühe Exposition zu einer Störung der Differenzierung sowohl der Osteoklasten als auch der Osteoblasten und einem niedrigen Knochenumsatz führt, resultiert aus einer späten Exposition am Ende der Wachstumsphase ein beschleunigter Knochenumsatz. Die zugrunde liegenden Mechanismen dieser komplexen Interaktionen zwischen Hämatopoese und Knochenumbau sind aktuell noch nicht vollständig geklärt und werden in weiterführenden Studien untersucht. Diese Studie verdeutlicht jedoch das enge Zusammenspiel von Immunzellen mit Knochenzellen.

#### Rolle des oxidativen Bursts beim Knochenumbau während chronischer Entzündungen

In einem weiteren Projekt wurde die Rolle der „neutrophil extracellular traps“ (NETs) in der chronischen Entzündung untersucht. In den letzten Jahren haben sich Hinweise ergeben, dass der oxidative Burst in Phagozyten für die Regulation der Entzündungsreaktion und die Verhinderung von Autoimmunität sehr wichtig ist. So verursacht etwa eine verminderte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, die durch eine Mutation im „neutrophil cytosolic factor“ (*Ncf*) 1, einer Untereinheit des NADPH-Oxidase-Komplexes 2 verursacht wird, eine Exazerbation des Krankheitsverlaufes in Tiermodellen für Arthritis, Lupus und multiple Sklerose. In Experimenten in einem durch subkutane Applikation von Mononatriumurat (MNU)-Kristallen oder Nanopartikeln ausgelösten Ent-

zündungsmodell kam es in einer *Ncf1*-mutierten Maus ebenfalls zu drastischer Verstärkung und Chronifizierung der Entzündung [20, 21]. Verantwortlich für diesen Phänotyp ist ein Defekt der *Ncf1*-mutierten neutrophilen Granulozyten zur Bildung von NETs und die damit einhergehende Unfähigkeit, lokal freigesetzte entzündliche Zytokine durch an NETs-gebundene Proteinasen abzubauen [20, 22]. In *Ncf1<sup>\*\*</sup>*-Mäusen mit chronischer Entzündung, nicht aber in Wildtyp-Mäusen kam es auch zu dramatischem Knochenumbau: Während an der ipsilateralen Seite der Injektion Knochenabbau vorherrscht, ist auf der kontralateralen Seite der Injektion massive Knochenneubildung zu beobachten. Interessanterweise beeinflusst die Größe der injizierten Partikel ihre Fähigkeit, NETs zu bilden, und beeinflusst damit den Verlauf der Entzündung sowie den Knochenumbau [23, 24]. Bisher unveröffentlichte Ergebnisse zeigen außerdem, dass der Knochenumbau von der Gewichtsbelastung des Fußes abhängt. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Neutrophile durch die Ausbildung von NETs wesentlich zum Entzündungsprozess sowie zu einhergehenden Änderungen im Knochenstoffwechsel beitragen.

### Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Förderung des Schwerpunktprogramms IMMUNOBONE zu zahlreichen wichtigen Erkenntnissen im Bereich der Osteoimmunologie geführt hat, viele davon auch mit translationalem Potenzial. Die Wechselwirkungen zwischen dem Immunsystem und dem Knochen sind jedoch so vielfältig und komplex, dass auch in Zukunft weitere Studien benötigt werden, um ungelöste Herausforderungen, wie z. B. die Entwicklung knochenschonender Glukokortikoide, weiter voranzutreiben.

## Korrespondenzadresse

### PD Dr. M. Rauner

Medizinische Klinik und Poliklinik,  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland  
martina.rauner@uniklinikum-dresden.de

**Förderung.** Die Studien sind gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Rahmen des SPP1468 „Osteoimmunology – IMMUNOBONE – A Program to Unravel the Interactions between Immune System and Bone“.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Rauner, F. Buttgerit, J. Distler, A.I. Garbe, M. Herrmann, L. Hofbauer, M. Hoffmann, R. Jessberger, U. Kornak, G. Krönke, S. Mundlos, C. Spies, J. Tuckermann und J. Zwerina geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diese Untersuchungen wurden sowohl Untersuchungen an Mäusen durchgeführt, als auch Proben von Patienten gesammelt. Alle Untersuchungen wurden durch die jeweiligen Ethikkommissionen der Einrichtungen sowie die Tierschutzbehörden genehmigt.

## Literatur

- Spies CM, Wiebe E, Tu J, Li A, Gaber T, Huscher D, Seibel MJ, Zhou H, Buttgerit F (2014) Acute murine antigen-induced arthritis is not affected by disruption of osteoblastic glucocorticoid signalling. *BMC Musculoskelet Disord* 15:31
- Tu J, Zhang Y, Kim S, Wiebe E, Spies CM, Buttgerit F, Cooper MS, Seibel MJ, Zhou H (2016) Transgenic disruption of glucocorticoid signaling in osteoblasts attenuates joint inflammation in collagen antibody-induced arthritis. *Am J Pathol* 186(5):1293–1301
- Baschant U, Frappart L, Rauchhaus U, Bruns L, Reichardt HM, Kamradt T, Bräuer R, Tuckermann JP (2011) Glucocorticoid therapy of arthritis depends on the dimerized glucocorticoid receptor in T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:19317–19322
- Vettorazzi S, Bode C, Dejager L, Frappart L, Shelest E, Kläßen C, Tasdogan A, Reichardt HM, Libert C, Schneider M, Weih F, Uhlenhaut HN, David JP, Gräler M, Kleiman A, Tuckermann JP (2015) Glucocorticoids limit acute lung inflammation in concert with inflammatory stimuli by induction of SphK1. *Nat Commun* 6:7796
- Hartmann K, Koenen M, Schauer S, Wittig-Blaich S, Ahmad M, Baschant U, Tuckermann JP (2016) Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy. *Physiol Rev* 96:409–447
- Rauch A, Seitz S, Baschant U, Schilling AF, Illing A, Stride B, Kirilov M, Mandic V, Takacz A, Schmidt-Ullrich R, Ostermay S, Schinke T, Spanbroek R, Zaiss MM, Angel PE, Lerner UH, David JP, Reichardt HM, Amling M, Schütz G, Tuckermann JP (2010) Glucocorticoids suppress bone formation by attenuating osteoblast differentiation via the monomeric glucocorticoid receptor. *Cell Metab* 11(6):517–531
- Rauner M, Goettsch C, Stein N, Thiele S, Bornhaeuser M, De Bosscher K, Haegeman G, Tuckermann J, Hofbauer LC (2011) Dissociation of osteogenic and immunological effects by the selective glucocorticoid receptor agonist, compound A, in human bone marrow stromal cells. *Endocrinology* 152(1):103–112
- Rauch A, Gossye V, Bracke D, Gevaert E, Jacques P, Van Beneden K, Vandooren B, Rauner M, Hofbauer LC, Haegeman G, Elewaut D, Tuckermann JP, De Bosscher K (2011) An anti-inflammatory selective glucocorticoid receptor modulator preserves osteoblast differentiation. *FASEB J* 25(4):1323–1332
- Thiele S, Ziegler N, Tsourdi E, De Bosscher K, Tuckermann JP, Hofbauer LC, Rauner M (2012) Selective glucocorticoid receptor modulation maintains bone mineral density in mice. *J Bone Miner Res* 27(11):2242–2250
- Rauner M, Thiele S, Sinningen K, Winzer M, Salbach-Hirsch J, Gloe I, Peschke K, Haegeman G, Tuckermann JP, Hofbauer LC (2013) Effects of the selective glucocorticoid receptor modulator compound A on bone metabolism and inflammation in male mice with collagen-induced arthritis. *Endocrinology* 154(10):3719–3728
- Garbe AI, Roscher A, Schüler C, Lutter AH, Glösmann M, Bernhardt R, Chopin M, Hempel U, Hofbauer LC, Rammelt S, Egerbacher M, Erben RG, Jessberger R (2012) Regulation of bone mass and osteoclast function depend on the F-actin modulator SWAP-70. *J Bone Miner Res* 27(10):2085–2096
- Roscher A, Hasegawa T, Dohnke S, Ocaña-Morgner C, Amizuka N, Jessberger R, Garbe AI (2016) The F-actin modulator SWAP-70 controls podosome patterning in osteoclasts. *Bone Rep* 5:214–221
- Ripich T, Chacón-Martínez CA, Fischer L, Pernis A, Kiessling N, Garbe AI, Jessberger R (2016) SWEF proteins distinctly control maintenance and differentiation of hematopoietic stem cells. *PLoS ONE* 11(8):e161060
- Braun T, Lepper J, Ruiz Heiland G, Hofstetter W, Siegrist M, Lezuo P, Gaestel M, Rumpel M, Thaler R, Klaushofer K, Distler JH, Schett G, Zwerina J (2013) Mitogen-activated protein kinase 2 regulates physiological and pathological bone turnover. *J Bone Miner Res* 28(4):936–947
- Duan Z, Horwitz M (2005) Gfi-1 takes center stage in hematopoietic stem cells. *Trends Mol Med* 11:49–52
- Person RE, Li FQ, Duan Z, Benson KF, Wechsler J, Papadaki HA, Eliopoulos G, Kaufman C, Bertolone SJ, Nakamoto B, Papayannopoulou T, Grimes HL, Horwitz M (2003) Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2. *Nat Genet* 34:308–312
- Karsunky H, Zeng H, Schmidt T, Zevnik B, Kluge R, Schmid KW, Duhrsen U, Moroy T (2002) Inflammatory reactions and severe neutropenia in mice lacking the transcriptional repressor Gfi1. *Nat Genet* 30:295–300
- Borzutzky A, Reyes ML, Figueroa V, Garcia C, Cavieres M (2006) Osteoporosis in children with severe congenital neutropenia: bone mineral density and treatment with bisphosphonates. *J Pediatr Hematol Oncol* 28:205–209
- Papadaki HA, Tsatsanis C, Christoforidou A, Malliaraki N, Psyllaki M, Pontikoglou C, Miliaki M, Margioris AN, Eliopoulos GD (2004) Alendronate reduces serum TNFalpha and IL-1beta, increases neutrophil counts, and improves bone mineral density and bone metabolism indices in patients with chronic idiopathic neutropenia (CIN)-associated osteopenia/osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 22:577–587
- Schauer C, Janko C, Munoz LE, Zhao Y, Kienhöfer D, Frey B, Lell M, Manger B, Rech J, Naschberger E, Holmdahl R, Krenn V, Harrer T, Jeremic I, Bilyy R, Schett G, Hoffmann M, Herrmann M (2014) Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med* 20(5):511–517
- Biermann MH, Podolska MJ, Knopf J, Reinwald C, Weidner D, Maueröder C, Hahn J, Kienhöfer D, Barras A, Boukherroub R, Szunerits S, Bilyy R, Hoffmann M, Zhao Y, Schett G, Herrmann M, Munoz LE (2016) Oxidative burst-dependent NETosis is implicated in the resolution of necrosis-associated sterile inflammation. *Front Immunol* 7:557
- Maueröder C, Kienhöfer D, Hahn J, Schauer C, Manger B, Schett G, Herrmann M, Hoffmann MH (2015) How neutrophil extracellular traps orchestrate the local immune response in gout. *J Mol Med* 93(7):727–734
- Pieterse E, Jeremic I, Czegley C, Weidner D, Biermann MH, Veissi S, Maueröder C, Schauer C, Bilyy R, Dumych T, Hoffmann M, Munoz LE, Bengtsson AA, Schett G, van der Vlag J, Herrmann M (2016) Blood-borne phagocytes internalize urate microaggregates and prevent intravascular NETosis by urate crystals. *Sci Rep* 6:38229
- Muñoz LE, Bilyy R, Biermann MH, Kienhöfer D, Maueröder C, Hahn J, Brauner JM, Weidner D, Chen J, Scharin-Mehlmann M, Janko C, Friedrich RP, Mielenz D, Dumych T, Lootsik MD, Schauer C, Schett G, Hoffmann M, Zhao Y, Herrmann M (2016) Nanoparticles size-dependently initiate self-limiting NETosis-driven inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 113(40):E5856–E5865
- Liu P, Baumgart M, Groth M, Wittmann J, Jäck H-M, Platzer M et al (2016) Dicer ablation in osteoblasts by Runx2 driven cre-loxP recombination affects bone integrity, but not glucocorticoid-induced suppression of bone formation. *Sci Rep* 6:32112