



# De neutrofiel: meer dan een allesverdelger

Raël Guha<sup>1</sup>, Bing Thio<sup>2</sup>

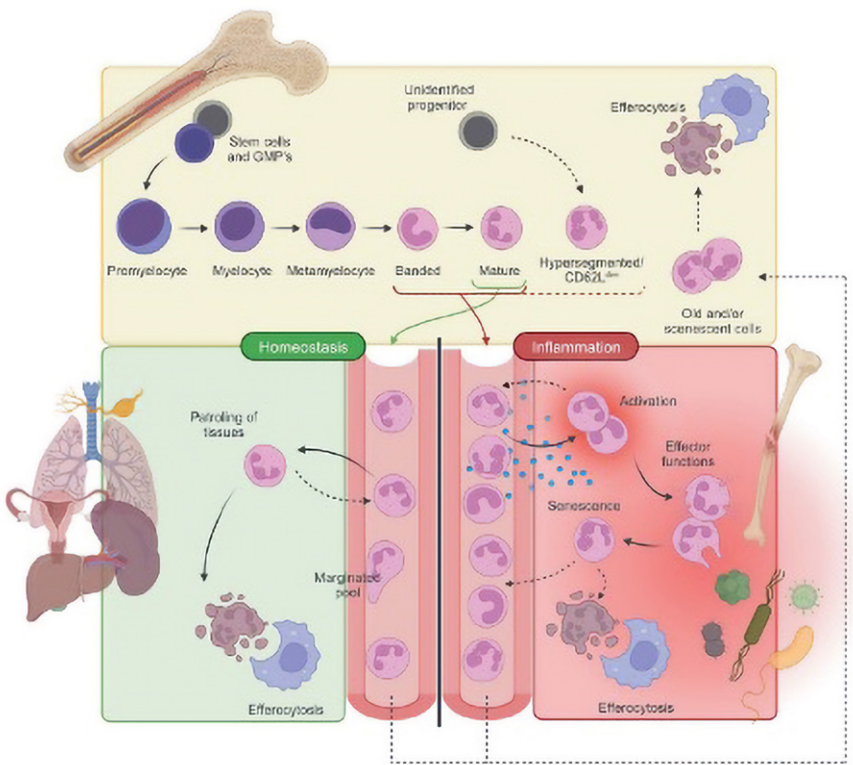
Neutrofiële granulocyten vormen een essentieel onderdeel van het menselijke immuunsysteem. Deze cellen werden lange tijd beschouwd als kortlevende, onspecifieke leukocyten die pus vormden en toevallig ook bacteriën doden. Tegenwoordig is het echter duidelijk dat neutrofielen, naast hun rol in de eliminatie van bacteriën en schimmels een belangrijke functie vervullen in de modulatie van verschillende immuunprocessen. Neutrofielen zijn de meest voorkomende leukocytensoort en vertegenwoordigen met een concentratie van 2,5 tot 7,5 miljoen cellen per liter bloed circa 60% van alle circulerende leukocyten. [1,2] Zij worden vaak aangeduid als de 'voetsoldaten' van het aangeboren immuunsysteem en vormen doorgaans de eerste cellulaire respons op infectieuze of pro-inflammatoire stimuli.

## LEVENSZYCLUS

### Oorsprong

Neutrofielen worden in het beenmerg geproduceerd (figuur 1). [1] Dit proces verloopt in opeenvolgende stadia, allereerst de differentiatie van hematopoëtische stamcellen tot myeloblasten. Vervolgens ontwikkelen zich promyelocyten, gekarakteriseerd door hun vermogen om granules aan te maken. Dit zijn orga-

nellen die enzymen en eiwitten bevatten die essentieel zijn voor neutrofiële functies. Hierop volgen de stadia van myelocyt en metamyelocyt, waarna de staafkernige (immature) neutrofiel ontstaat. Deze rijpt uiteindelijk uit tot de volwassen neutrofiel met de karakteristieke gelobde kern. Een deel van de volwassen neutrofielen blijft als reserve aanwezig in het beenmerg, terwijl de rest in de circulatie terecht komt. Neutrofielen werden lange



Figuur 1. Overzicht van de levenscyclus, karakteristieken en functies van een neutrofiel zowel in gezondheid als ziekte. Conceptie en uitrijping van neutrofielen (geel), rekrutering naar de bloedsomloop en weefsels tijdens homeostase (groen), en inflammatie (rood). [1]

<sup>1</sup> Medisch student, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

tijd beschouwd als cellen met een korte halfwaardetijd van slechts enkele uren. Recente in-vivo studies suggereren echter een halfwaardetijd van dagen. [1,3] Een deel van de neutrofielen keert aan het einde van de levenscyclus terug naar het beenmerg, waar zij door macrofagen via efferocytose worden verwijderd. [4]

### Soorten neutrofielen

Er bestaan verschillende soorten neutrofielen, waarvan er drie het meest prominent in het bloed circuleren tijdens ontstekingsreacties: de staafkernige neutrofiel, de volwassen neutrofiel en de hypersegmentkernige neutrofiel. Opvallend is dat de hypersegmentkernige neutrofiel minder effectief is in antibacteriële functies dan de andere soorten. Mogelijk vervult dit celtype andere rollen in het lichaam, zoals het reguleren van ontstekingsreacties en het bevorderen van weefselherstel. [1]

### FUNCTIE EN INTERACTIE MET HET ADAPTIEVE IMMUNUSYSTEEM

De primaire functie van neutrofielen is het detecteren van en reageren op pro-inflammatoire signalen. Dit gebeurt door allereerst te reageren op signaalstoffen zoals cytokines, chemokinen en zogenaamde *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Activatie resulteert in priming van neutrofielen, waardoor zij vervolgens snel en adequaat kunnen reageren op pathogenen. Migratie naar geïnfecteerde weefsels vindt plaats door chemotaxis, een proces waarbij neutrofielen zich oriënteren langs specifieke chemokinegradiënten. Daarnaast is aangetoond dat neutrofielen 'patrouilleren' in weefsels. Dit doen zij in bijzonder in weefsels met een lage bloedstroomsnelheid, zoals de longen, lever, milt en beenmerg. [1,3,5]

Eenmaal aangekomen op hun bestemming zijn neutrofielen verantwoordelijk voor het doden van exogene organismen; dit doen zij onder andere via fagocytose. Hierbij wordt het micro-organisme geabsorbeerd in een fagosoom, dat vervolgens fuseert met lysosomen tot een fagolysosoom waarin pathogenen door proteolytische activiteit worden vernietigd. [1,3] Het doden van een organisme kan plaatsvinden via zowel zuurstofafhankelijke (met productie van reactieve zuurstofsoorten, ROS) als zuurstofonafhankelijke mechanismen (via enzymatische degradatie van bacteriële celwanden). Neutrofielen beschikken daarnaast over alternatieve strategieën voor het doden van pathogenen, waaronder degranulatie (exocytose van granules), productie van cytokinen en de formatie van neutrofiele extracellulaire trappen (NETs) (figuur 2). [3,6,7]

### IMMUUN-MODULATIE

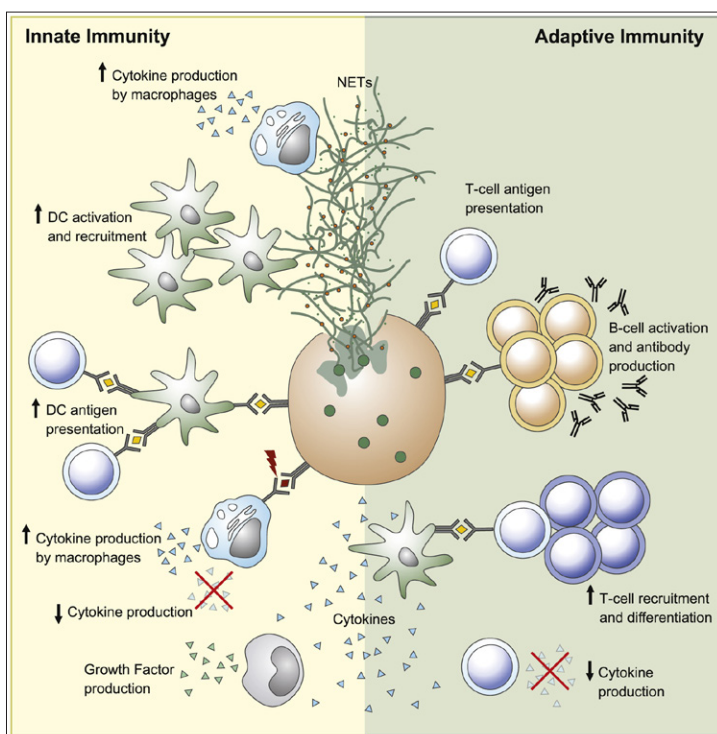
Hoewel neutrofielen doorgaans als primitieve effectorcellen worden beschouwd, moduleren zij met hun producten (ROS, NETs en cytokines) ook de adaptieve immunrespons. Zo versterken zij cytokineproductie door macrofagen, faciliteren zij de rekrutering van dendritische cellen en bevorderen zij antigeenpresentatie. Tevens dragen zij bij aan B-celproliferatie en antilichaamproductie. Neutrofiel-afgeleide cytokinen kunnen bepaalde T-celfuncties moduleren: zowel stimulerend als remmend. [3]

Naast het bestrijden van ziekteverwekkers en het initiëren van pro-inflammatoire responsen kunnen neutrofielen ook immuunremmende functies uitoefenen. Efferocytose van apoptotische neutrofielen door macrofagen induceert bijvoorbeeld een fenotypische verschuiving in macrofagen waarbij zij immuun-onderdrukkende cytokinen afscheiden. [1] Ook produceren neutrofielen zelf cytokinen met immuunsuppressieve eigenschappen. Hypersegmentkernige neutrofielen zijn in staat T-celproliferatie te onderdrukken of T-cellen functioneel te remmen. [8]

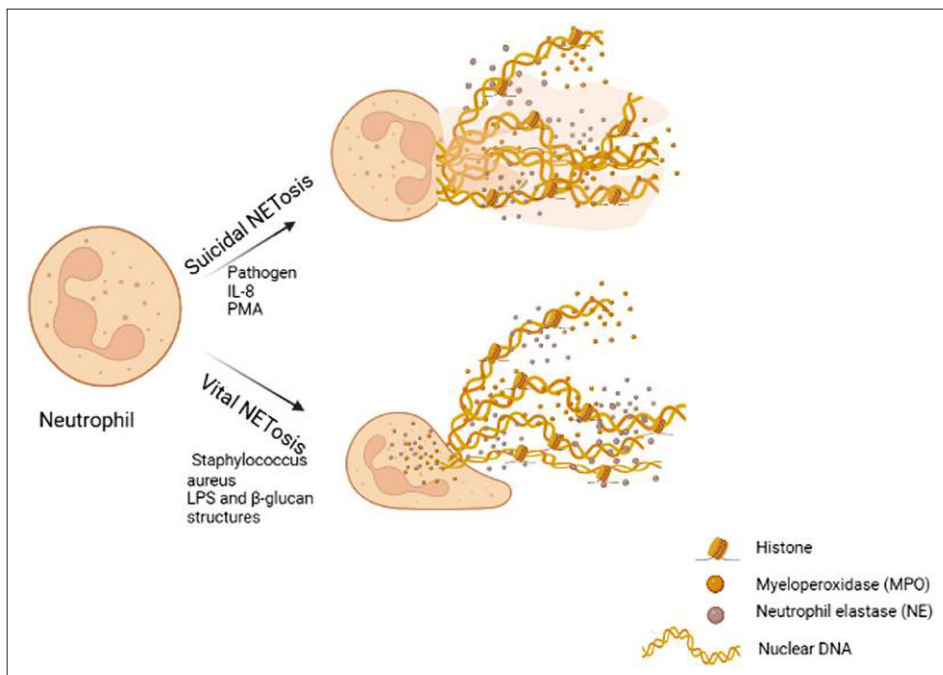
### NEUTROFIELE EXTRACELLULAIRE TRAPS (NETs)

Een andere effectieve manier waarop neutrofielen bijdragen aan een goed werkend afweersysteem is via de vorming van neutrofiele extracellulaire vallen (NETs: *neutrophil extracellular traps*). NETose, de formatie van NETs, kan worden geïnduceerd door pathogenen, antilichamen, immuuncomplexen, cytokinen en fysiologische stimuli. [5,6,9] Tijdens dit proces worden DNA-strengen, verrijkt met bactericide en cytotoxische enzymen, uitgescheiden als een soort net. Hiermee worden micro-organismen zoals schimmels en grampositieve en gramnegatieve bacteriën gevangen, geïmmobiliseerd en gedood. [6]

Er worden twee typen NETose onderscheiden: lytische of suïcidale NETose. Lytische NETose is wanneer reactieve zuurstofsoorten worden ingezet om celmembranen af te breken en de neutrofielen zelf afsterven. Terwijl bij klassieke NETose neutrofielen kernloos eindigen, maar het proces wel overleven. Het type NETose wordt vermoedelijk bepaald door de aard en intensiteit van de stimulus. [1] Een adequaat NET-respons vormt een essentiële verdedigingslinie, maar excessieve NETvorming is betrokken bij diverse auto-inflammatoire en auto-immuunziekten. [1,3,5,8]



Figuur 2. Neutrofielen als modulators van het immuunrespons. [3]



Figuur 3. Twee soorten NETosis. Suicidale/lytische en vitale NETosis en de signaalmoleculen waarmee deze worden geïnduceerd. [8]

## DISBALANS

Het belang van neutrofielen voor het handhaven van homeostase binnen het immuunsysteem is niet te onderschatten. Neutropenie is een levensbedreigende aandoening, wat de onmisbare rol van neutrofielen in het immuunsysteem onderstreept. Overmatige anti-inflammatoire activiteit kan leiden tot immunoparalyse, met ernstige infecties als gevolg. [1] Omgekeerd kan hyperactivatie van neutrofielen bijdragen aan vertraagde wondgenezing, orgaanfalen, auto-immuunziekten en tumorprogressie. [1,3,5] Tijdens een hyperinflammatoire toestand kan de combinatie van hoge cytokineniveaus en verminderde perfusie leiden tot neutrofiel-accumulatie in organen zoals lever, nieren en longen. Deze accumulatie en daaropvolgende NETose veroorzaken significante lokale weefsel schade. [1,3,7]

In auto-immuunziekten zoals systemische lupus erythematosus (SLE) kunnen NETs geïdentificeerd als bronnen van auto-antigenen; dit kan bijdragen aan verdere inflammatie en immuundysregulatie. Studies tonen een correlatie tussen de hoeveelheid NETs in nieren, huid en bloed en ziekteactiviteit bij SLE-patiënten. [9] Ook bij dermatologische aandoeningen zoals psoriasis, hidradenitis suppurativa, andere neutrofiële dermatosen en het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) is mogelijk een cruciale rol van neutrofielen en NETose beschreven. [7]

## NEUTROFIELEN EN MALIGNITEIT

Neutrofielen en hun producten spelen uiteenlopende rollen die zowel tumorregressie kunnen versterken als tumorgroei en -metastase kunnen bevorderen. Een verhoogde neutrofiel/lymfocytenratio wordt in bepaalde maligniteiten gebruikt als prognostische marker. Neutrofielen kunnen tumorcellen direct aanvallen door ROS-productie en het stimuleren van T-cellen via cytokinen. Anderzijds kunnen neutrofiel-afgeleide producten tumorgroei bevorderen door migratie, proli-

feratie en angiogenese van tumorcellen te ondersteunen en T-celactiviteit te remmen. NETs kunnen metastasering faciliteren door tumorcellen te vangen en hiermee te verspreiden. Tumoren kunnen ook neutrofielen beïnvloeden om immuun onderdrukkende signalen af te geven [3,5]

Immunotherapie heeft geleid tot belangrijke therapeutische doorbraken in oncologische behandeling. Immunotherapie gericht op neutrofielen heeft zijn effectiviteit bewezen in het remmen van tumorgroei en metastasering, terwijl ernstige toxiciteit die gepaard gaat met huidige therapieën kan worden verminderd. [5] Immuuncheckpointremmers zoals nivolumab en pembrolizumab, toegepast onder andere bij de behandeling van zowel plaveiselcelcarcinomen als melanomen, blokkeren eveneens de programmed death receptor (PD-1) op neutrofielen. Daarmee wordt het immuun onderdrukkende effect van neutrofielen op T-cellen geblokkeerd, waardoor deze effectiever kunnen optreden tegen tumorcellen. Hoewel zeldzaam zijn neutrofiële dermatosen, zoals het Sweet-syndroom, ook gemeld als bijwerking van anti-PD-1-therapie. Dit onderstreept het belang van een gebalanceerde reactie van neutrofielen in het immuunsysteem. [10]

## CONCLUSIE

Neutrofielen zijn cruciale regulatoren van het immuunsysteem, met een rol die verder reikt dan enkel pathogeen-eliminatie. Hun activiteiten variëren van directe antimicrobiële functies (fagocytose, degranulatie, NETose) tot modulatie van adaptieve immuniteit. Deze veelzijdigheid maakt hen zowel onmisbaar voor infectiebestrijding als potentieel schadelijk bij disbalans, waar zij bijdragen aan auto-immuniteit, weefsel schade en tumorprogressie. Het groeiende inzicht in hun heterogeniteit en functies opent nieuwe perspectieven voor diagnostiek en gerichte therapieën.

## SAMENVATTING

Neutrofiële granulocyten zijn de meest voorkomende leukocyten en vervullen een centrale rol binnen het aangeboren immuunsysteem. Zij worden in het beenmerg geproduceerd en elimineren pathogenen via fagocytose, degranulatie, ROS (Reactive Oxygen Species, in het Nederlands: reactieve zuurstofradicalen) en de vorming van neutrofiële extracellulaire trappen (NETs). Naast directe antimicrobiële functies moduleren neutrofielen de adaptieve immuniteit door interacties met macrofagen, dendritische cellen, B- en T-cellen. Deze dubbelrol kan zowel immunostimulerend als immunosuppressief zijn. Een verstoorde balans in neutrofielenactiviteit heeft klinische consequenties: neutropenie leidt tot verhoogde infectierisico's, terwijl overactivatie bijdraagt aan orgaanschade, auto-immuunziekten en tumorprogressie. NETs

worden daarbij gezien als belangrijke mediators in zowel infectiebestrijding als immuunpathologie. In maligniteiten hebben neutrofielen eveneens een tweezijdige functie, variërend van tumorregressie tot bevordering van groei en metastase. Het begrijpen van neutrofiële heterogeniteit is cruciaal voor toekomstige diagnostische en therapeutische strategieën.

## TREFWOORDEN

Neutrofielen - immuun-modulatie - neutrofiële extracellulaire trappen (NETs) - auto-immuunziekten

## KEYWORDS

Neutrophils – immunomodulation - neutrophil Extracellular Traps (NETs) - autoimmune diseases

## LITERATUUR

1. Bongers, HB. Neutrophil defence explored: A balancing act of shifts in phenotype and function during inflammation. PhD thesis. University of Utrecht, the Netherlands; 2025. Accessed September 2025. <https://www.uu.nl/agenda/promotie-neutrophil-defense-explored-a-balancing-act-of-shifts-in-phenotype-and-function-during>.
2. Hua J, Shaw R. Corona virus (COVID-19) "infodemic" and emerging issues through a data lens: The case of China. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2020 Mar 30;17(7):2309. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/7/2309>.
3. Burn GL, Foti A, Marsman G, Patel DF, Zychlinsky A. The Neutrophil. *Immunity* [Internet]. 2021 Jul;54(7):1377–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761321002508>.
4. Quarato ER, Salama NA, Li AJ, Smith CO, Zhang J, Kawano Y, et al. Efferocytosis by bone marrow mesenchymal stromal cells disrupts osteoblastic differentiation via mitochondrial remodeling. *Cell death & disease* [Internet]. 2023 Summer;14(7):428. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37452070/>
5. Zhang F, Xia Y, Su J, Quan F, Zhou H, Li Q, et al. Neutrophil diversity and function in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [Internet]. 2024 Dec 5 [cited 2024 Dec 9];9(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-02049-y>
6. Monsalve DM, Yeny Acosta-Ampudia, Acosta NG, Celis-Andrade M, Şahin A, Yilmaz AM, et al. NETosis: A key player in autoimmunity, COVID-19, and long COVID. *Journal of Translational Autoimmunity* [Internet]. 2025 Feb 21 [cited 2025 Apr 30];10:100280–0. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11894324/>
7. Li S, Ying S, Wang Y, Lv Y, Qiao J, Fang H. Neutrophil extracellular traps and neutrophilic dermatosis: an update review. *Cell Death Discovery* [Internet]. 2024 Jan 10 [cited 2024 Jul 24];10(1):1–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41420-023-01787-2>
8. Fidan K, Kocak S, Soylemezoglu O, Atak Yucel A. A well-intentioned enemy in autoimmune and autoinflammatory diseases: NETosis. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2023 Jan 2;58(1):10.
9. Moore S, Hsin Hsuan Juo, Christoffer Tandrup Nielsen, Tydén H, Bengtsson A, Lood C. Role of neutrophil extracellular traps regarding patients at risk of increased disease activity and cardiovascular comorbidity in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 2019 Dec 15;47(11):1652–60.
10. Malviya N, Tattersall IW, Leventhal J, Alloo A. Cutaneous immune-related adverse events to checkpoint inhibitors. *Clin Dermatol* [Internet]. 2020;38(6):660–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.06.011>

## CORRESPONDENTIEADRES

Bing Thio

E-mail: [h.thio@erasmusmc.nl](mailto:h.thio@erasmusmc.nl)