

# Immunologische Funktionen von Thrombozyten – ein Überblick

## Zusammenfassung

Thrombozyten werden mehr und mehr für ihre immunologischen Funktionen wahrgenommen, darunter im Kontext von Pathogendetektion und Entzündungsmodulation. Aufgrund der vielfältigen, mit akuter oder chronischer Entzündung zusammenhängenden Erkrankungen ist es klinisch und wissenschaftlich von Bedeutung, die Rolle der Thrombozyten innerhalb des Immunsystems besser zu verstehen. Dies ermöglicht die Entwicklung neuartiger Ansätze, um beispielsweise Thrombozyten zielgerichtet als Verstärker einer Entzündung zu nutzen oder die thrombozytäre Aktivität innerhalb des Immunsystems bei Bedarf zu dämpfen.

## Summary

Platelets are increasingly recognized for their immunological functions, including in the context of pathogen detection and the modulation of inflammation. Due to the wide variety of diseases associated with acute or chronic inflammation, it is clinically and scientifically important to better understand the role of platelets within the immune system. This will enable the development of novel approaches to, for example, target platelets as amplifiers of inflammation or to attenuate platelet activity within the immune system when needed.

## ABKÜRZUNGEN

<b>AMP</b>	Adenosinmonophosphat	<b>IL1R</b>	Interleukin-1-Rezeptor
<b>CCL</b>	C-C-Motiv-Chemokin	<b>LPS</b>	Lipopolysaccharid
<b>CCR1</b>	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor	<b>MAMP</b>	Mikroben-assoziierte molekulare Muster, oftmals, wenn auch nicht vollständig deckungsgleich: pathogen-assoziierte molekulare Muster, PAMPs
<b>CD</b>	Cluster of Differentiation, deutsch: Unterscheidungsgruppen	<b>NET</b>	Neutrophil extracellular traps, deutsch: neutrophile extrazelluläre Fallen
<b>CLEC-2</b>	C-Typ-Lektin-Rezeptor 2	<b>PAD4</b>	Protein arginine deiminase 4
<b>CLRs</b>	C-Typ Lektin-Rezeptoren	<b>PAF</b>	Plättchenaktivierender Faktor
<b>CMV</b>	Cytomegalovirus	<b>PARs</b>	Protease-aktivierte Rezeptoren
<b>COVID-19</b>	Coronavirus-Krankheit-2019	<b>PF</b>	Plättchenfaktor
<b>CXCL</b>	chemokine (C-X-C motif) ligand	<b>PNCs</b>	Plättchen-Neutrophilen-Komplexe
<b>CXCR</b>	C-X-C motif chemokine receptor	<b>PRRs</b>	Pattern Recognition Receptors, deutsch: Mustererkennungsrezeptoren
<b>DAMPs</b>	Damage-associated molecular pattern, deutsch: (Gewebs-)Schaden assoziierte molekulare Muster	<b>P-Selektin</b>	auch Thrombozytenselektin, CD62P
<b>DC-SIGN</b>	Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin	<b>PSGL-1</b>	P-Selektin Glykoprotein Ligand-1
<b>Dectin-1</b>	Dectin-1, auch C-type lectin domain family 7 member A	<b>ROS</b>	Radikale Sauerstoffspezies
<b>DIC</b>	disseminierte intravasale Gerinnung	<b>TC</b>	Thrombocidin
<b>ECMV</b>	Enzephalomyocarditis Virus 1, auch Mengovirus	<b>TLRs</b>	Toll-like-Rezeptoren
<b>gC1q-R</b>	auch C1QBP, complement C1q binding protein	<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor, Tumornekrosefaktor- $\alpha$
<b>GP</b>	Glykoprotein	<b>TNFR</b>	Tumornekrosefaktorrezeptor
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz-Virus	<b>tPMP-1</b>	thrombin-induced platelet microbicidal protein-1
<b>HMGB1</b>	High-Mobility-Group-Protein B1	<b>TREM1</b>	Triggering receptor expressed on myeloid cells 1
<b>IFNGR</b>	Interferon-Gamma-Rezeptor	<b>TXA<sub>2</sub></b>	Thromboxan A2
<b>Ig</b>	Immunglobulin	<b>vWF</b>	von-Willebrand-Faktor
<b>IL</b>	Interleukin		

## EINLEITUNG

Thrombozyten wurden lange Zeit vorwiegend als Akteure der Hämostase betrachtet. Die immunologischen Funktionen von Thrombozyten gewinnen jedoch zunehmend an Aufmerksamkeit, da es vermehrt Evidenz gibt, dass Thrombozyten nicht nur an der Wundheilung und der Thrombusbildung beteiligt sind, sondern auch eine entscheidende Rolle bei der Immunantwort des Körpers gegenüber verschiedenen Pathogenen und im Rahmen von Entzündungsprozessen spielen<sup>1–3</sup>. Thrombozyten (nachfolgend auch Blutplättchen oder Plättchen) sind circa 2–3 µm große, kernlose Zellen, welche als Zellfragmente durch Abspaltung von Megakaryozyten entstehen<sup>3</sup>. Mit rund  $150\text{--}350 \times 10^9$  Thrombozyten pro Liter Blut stellen Plättchen den zweithäufigsten Zelltyp im Blut dar. Dies, in Verbindung mit ihrer raschen Aktivierbarkeit, sind förderliche Eigenschaften im Bereich der Blutstillung, aber auch bei der thrombozytären Aktivität im Zusammenhang von Wundheilungen, Infektionen und Entzündungen, beispielsweise durch die rasche Rekrutierung und Aktivierung von Leukozyten.

Wie bei Thrombozyten mehren sich die (vorwiegend tierexperimentellen, transkriptombasierten) Hinweise, dass auch Megakaryozyten eine gewisse funktionelle Heterogenität besitzen: So wurden beispielsweise Megakaryozyten-Subpopulationen identifiziert, welche in der Stammzellnische durch Zytokinsekretion an der Regulation der Funktion hämatopoetischer Stammzellen mitwirken. Eine andere Subpopulation erzeugte vorwiegend (Pro-)Plättchen und eine weitere Subpopulation zeigte ein Monozyten-ähnliches Transkriptom sowie eine ausgeprägte Reaktion gegenüber dem MAMP LPS<sup>4,5</sup>.

Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass Thrombozyten aktiviert werden können, wenn sie mit pathogenen Mikroorganismen wie Bakterien, Viren und Pilzen (nachfolgend: Pathogene) sowie mit MAMPs, Zytokinen oder anderen Immunstimuli in Kontakt kommen<sup>6,7</sup>. Diese Aktivierung führt zur Freisetzung einer Reihe von immunmodulatorischen Mediatoren, darunter von weiteren Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren, welche die Immunantwort, aber auch die Wundheilung und Hämostase beeinflussen können<sup>3</sup>. Darüber hinaus interagieren Thrombozyten auch direkt mit verschiedenen Immunzellen sowohl der angeborenen als auch der adaptiven Immunität und modulieren so deren Funktion und Aktivität<sup>2,7</sup>.

Die Interaktion von Thrombozyten mit dem Immunsystem ist insgesamt von großem klinischem und wissenschaftlichem Interesse. Aufgrund der Größe und Komplexität des

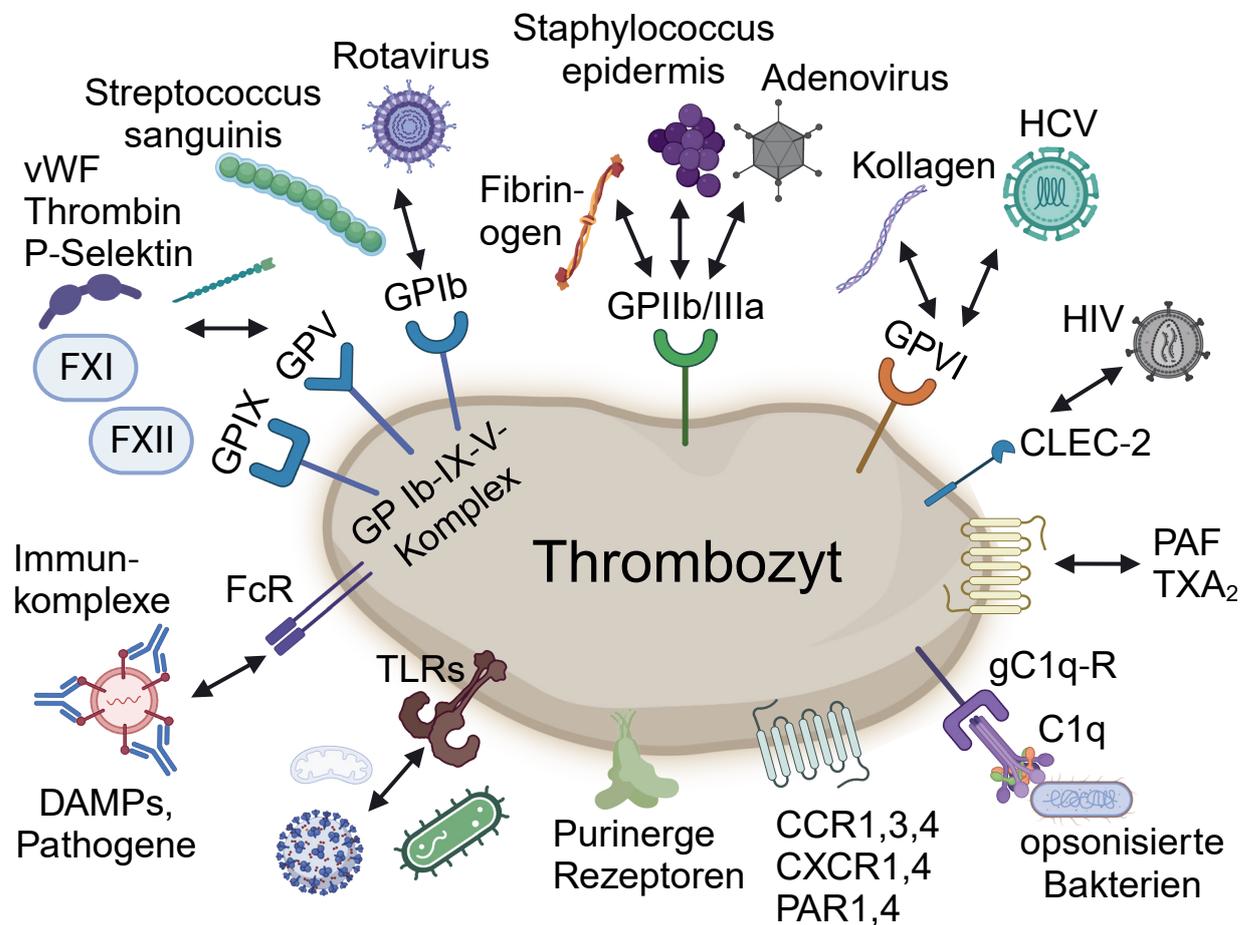
Feldes ist es jedoch in diesem Beitrag nicht möglich, einen Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben. Es sei allgemein darauf hingewiesen, dass die Interaktion von Thrombozyten mit dem Immunsystem viele Aspekte wie die immunmodulatorische Wirkung von Thrombozytentransfusionen, Immunthrombozytopenien, die Präsentation von Antigenen durch Thrombozyten sowie das Zusammenspiel von Tumorerkrankungen und Plättchen umfasst<sup>7–11</sup>.

Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die immunologischen Funktionen von Thrombozyten mit Fokus auf die Interaktion des Immunsystems mit Plättchen im Zusammenhang mit akuter, durch infektiöse Pathogene getriebene Entzündung. Zunächst wird die Vielzahl der thrombozytären Rezeptoren im Hinblick auf Pathogendetektion dargestellt. Anschließend wird die Konsequenz der thrombozytären Aktivierung mit Schwerpunkt auf die Zell-Zell-Interaktion von Thrombozyten und Leukozyten zusammenfassend beleuchtet und beispielhafte Interventionsmöglichkeiten aufgezeigt.

## ERKENNUNG VON PATHOGENEN DURCH THROMBOZYTEN

Thrombozyten zirkulieren in der Blutbahn in einem ruhenden Zustand und werden bei Kontakt mit Gefäßverletzungen, Pathogenen oder Entzündungsmediatoren aktiviert. Thrombozytäre Oberflächenproteine können sowohl eine Rolle als Thrombozytenidentifikationsmarker als auch innerhalb des Gerinnungs- und Immunsystems spielen<sup>1,2,7,8,12</sup>. Die Aktivierung von Plättchen kann durch verschiedenste körpereigene und körperfremde Stimuli ausgelöst werden, welche mit einer Vielzahl von Rezeptoren interagieren. Zu den körpereigenen Stimuli gehören beispielsweise Zytokine, für welche Thrombozyten über eine Vielzahl von Rezeptoren verfügen, darunter CCR1, 3 und 4, CXCR1 und 4, IFNGR, TNFR und IL1R. Beispiele für weitere endogene entzündungsassoziierte Moleküle sind ADP und ATP, welche purinerge Rezeptoren aktivieren. Abschließend seien die entzündungsfördernden Mediatoren wie Thrombin mit Wirkung über PARs sowie die Lipide wie PAF oder TXA<sub>2</sub> erwähnt, welche über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren wirken<sup>3,7</sup>.

**Abbildung 1** stellt die verschiedenen thrombozytären Rezeptoren beispielhaft dar mit Fokus auf Proteine, welche auch immunologische Funktionen erfüllen. GPIb (CD42b) ist ein typischer Oberflächenmarker für Thrombozyten (und Megakaryozyten), welcher zusammen mit GPV und GPIX durch seine Interaktion mit vWF eine große hämostaseologische Bedeutung hat<sup>2,3</sup>. Allerdings



**Abbildung 1:** Beispielhafte Darstellung der thrombozytären Oberflächenproteine sowie dazugehörige Interaktionspartner. Thrombozyten besitzen Rezeptoren, welche sowohl als Identifikationsmarker als auch als Interaktionspartner für das hämostaseologische und das immunologische System sowie für Pathogene dienen.

kann GPIb (teils direkt oder indirekt über vWF) mit Proteinen von *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sanguinis*, und *Streptococcus gordonii* sowie Rotaviren interagieren<sup>8,12,13</sup>. GPIIb/IIIa (CD41/CD61) ist ein weiterer klassischer thrombozytärer Oberflächenmarker, welcher mit Fibrinogen, Fibronectin und vWF interagiert<sup>2,3</sup>. Analog zu GPIb vermag GPIIb/IIIa (teils direkt oder indirekt über Fibrinogen oder Fibronectin) an *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pyogenes* und *Streptococcus gordonii* sowie Hanta- und Adenoviren zu binden<sup>8,12</sup>.

Plättchen sind in Wechselwirkung mit der humoralen Immunität. Sie besitzen Fc-Rezeptoren, darunter Fc $\alpha$ R1 (bindet IgA), Fc $\epsilon$ R (bindet IgE) und Fc $\gamma$ RIIA (bindet IgG), welche es Thrombozyten ermöglichen, durch Antikörper opsonierte Partikel zu binden<sup>7,8</sup>. Es sei – aus Platzgründen hier nur kurz – darauf verwiesen, dass die Antikörper-Plättchen-Interaktion nicht nur bei der Interaktion mit Pathogenen, sondern auch bei anderen (Auto-)Immunerkrankungen wie Rheumatoider Arthritis und dem Sjögren-Syndrom eine Rolle spielen<sup>7</sup>. Neben Antikörpern als humorale Komponente des adaptiven Immunsystems

interagieren Plättchen auch mit dem Komplementsystem als wichtiger Vertreter der angeborenen Immunantwort<sup>14,15</sup>. Thrombozyten exprimieren Komplementrezeptoren, können die Aktivität des Komplementsystems verstärken und über gC1q-R mit komplementopsonierten Pathogenen interagieren<sup>14,15</sup>.

Plättchen besitzen verschiedene PRRs, darunter TLRs und CLRs, welche verschiedene MAMPs und DAMPs detektieren<sup>7,8</sup>. Zu den CLRs gehören beispielsweise CLEC-2, Dectin-1 und DC-SIGN. CLEC-2 und DC-SIGN sind wahrscheinlich daran beteiligt, dass Thrombozyten ein Reservoir für HIV sind, was in der Akutphase einer HIV-Infektion eine Rolle spielen könnte<sup>8,16</sup>. Thrombozyten besitzen eine breite Palette an TLRs, welche je nach TLR an der Zelloberfläche oder intrazellulär lokalisiert sind<sup>17,18</sup>. Menschliche Plättchen besitzen mRNA für TLR 1–10<sup>18</sup>. Nachfolgend sind TLRs sowie beispielhafte Interaktionspartner genannt, welche die Breite der über TLR wahrgenommenen entzündungassoziierten Moleküle veranschaulichen: TLR2 (Interaktion mit CMV), TLR4 (LPS, HMGB1), TLR7 (Influenzaviren, ECMV) und TLR9 (virale, bakterielle und mitochondrielle DNA)<sup>7,17–19</sup>.

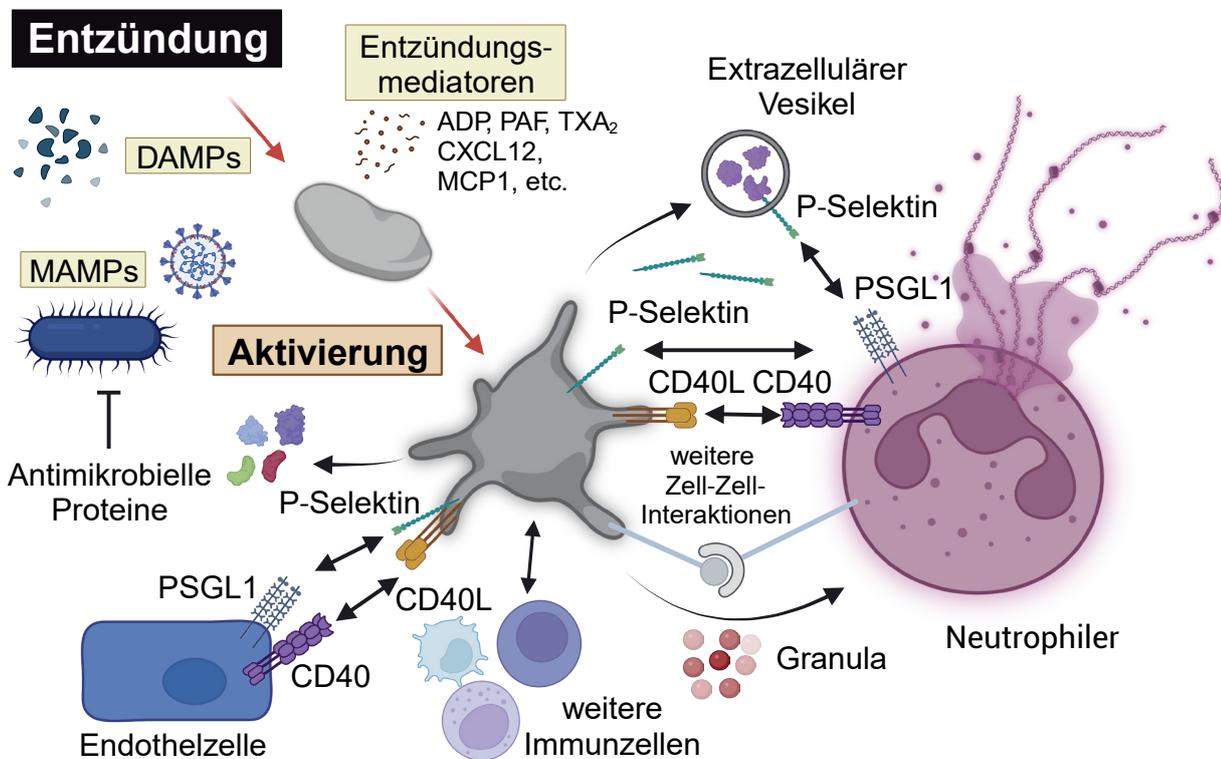
## ANTIMIKROBIELLE UND IMMUNOLOGISCHE KONSEQUENZEN DER THROMBOZYTENAKTIVIERUNG

**Abbildung 2** fasst den Effekt einer akuten Entzündung auf Thrombozyten zusammen. Die Aktivierung der Thrombozyten führt allgemein zu einer raschen Adhäsion, Formveränderung, Veränderung der Rezeptorexpression und Freisetzung von thrombozytären Granula<sup>3,7</sup>. Diese enthalten hunderte Proteine, darunter Gerinnungsfaktoren wie vWF, Faktor V, XI und XII, Adhäsionsrezeptoren wie den GPIb-IX-V-Rezeptorkomplex sowie Entzündungsmediatoren wie CXCL1, CXCL4, CXCL5, CXCL7, CXCL8, CXCL12, CCL2, CCL3 und CCL5, welche wiederum Leukozyten rekrutieren<sup>20</sup>. CXCL8 (auch IL8) sorgt für Chemotaxis in Leukozyten, während CXCL4 (auch PF4) beispielsweise die leukozytäre Adhäsion fördert. CXCL4 löst zudem eine verstärkte Generierung von ROS und Zytokinen sowie die phagozytotische Aktivität in Monozyten aus und verzögert deren Apoptose<sup>2</sup>.

Thrombozyten können Einfluss auf das Mikromillieu nehmen. Plättchen exprimieren Ektonukleotidasen (CD39 / CD73), welche Adenosinmonophosphat (AMP) zu Adenosin konvertieren, welches wiederum die Aktivität von verschiedenen Leukozytenpopulationen entzündungs-

hemmend beeinflusst<sup>7,21</sup>. Adenosin senkt beispielsweise die Produktion und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL6 und TNF durch Makrophagen und unterdrückt die Chemotaxis sowie die ROS-Generierung von Granulozyten<sup>22,23</sup>. Plättchen können die Leukozytenaktivität aber auch verstärken. So setzen aktivierte Thrombozyten DAMPs frei, darunter Mitochondrien und HMGB1, welche starke proinflammatorische Stimuli für Leukozyten darstellen<sup>7,24-26</sup>. In muriner Sepsis konnte für durch aktivierte Plättchen freigesetztes HMGB1 gezeigt werden, dass dessen Fehlen mit höherer Bakterienlast und Sterblichkeit einherging<sup>26</sup>.

Thrombozyten besitzen auch eigene antimikrobielle Eigenschaften. So können sie beispielsweise humorale antimikrobielle Substanzen wie TC-1, TC-2 und tPMP-1 freisetzen, welche typische Pathogene wie *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* und *Lactococcus lactis* abtöten können<sup>2,8</sup>. Überdies setzen aktivierte Thrombozyten  $\beta$ -Defensine frei, welche das Wachstum von *Staphylococcus aureus* hemmen sowie die NETose-Aktivität von Neutrophilen Granulozyten verstärken<sup>27,28</sup>. Inwiefern Thrombozyten *in vivo* eigenständig Pathogene phagozytieren und/oder abtöten können, ist noch nicht abschließend geklärt<sup>12,29,30</sup>.



**Abbildung 2:** Konsequenzen der entzündungsvermittelten Aktivierung von Plättchen. Die Freisetzung von MAMPs, DAMPs und weiteren Entzündungsmediatoren aktiviert Thrombozyten. Diese können auf humoraler Ebene, durch Freisetzung von Mikrovessikeln oder durch direkte Zell-Zell-Interaktion mit Immun- und Endothelzellen interagieren. Beispielhaft dargestellt ist das Zusammenspiel von Thrombozyten mit neutrophilen Granulozyten, wobei Plättchen auch mit weiteren Immunzellen (B-/T-Lymphozyten, Dendritische Zellen, Antigenpräsentierende Zellen) interagieren.

## DIREKTE INTERAKTION VON THROMBOZYTEN MIT LEUKOZYTEN

Aktiviert Thrombozyten interagieren mit vielen verschiedenen Immunzellarten und Endothelzellen, wobei dies durch Freisetzung von Proteinen (s. o.) sowie von Mikrovesikeln und durch direkte Zell-Zell-Interaktion geschehen kann (**Abbildung 2**). Das Zusammenspiel von Thrombozyten und Leukozyten intensiviert oftmals die Entzündungsreaktion. So verstärkt beispielsweise die Interaktion über CD40 von Leukozyten mit CD40L von Plättchen die Aktivität vieler Leukozyten und des Endothels. Letzteres sezerniert bei Kontakt mit thrombozytärem CD40L vermehrt Zytokine wie IL8 und CCL2 (auch MCP1) und erhöht die Expression von Adhäsionsmolekülen, was die Rekrutierung von Leukozyten sowie die Bildung von Plättchen-Leukozyten-Aggregaten verstärkt<sup>8</sup>. Allerdings kann das Zusammenwirken von Plättchen und Leukozyten auch zur Erregerverbreitung beitragen. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass HIV-infizierte Thrombozyten den Virus an CD4<sup>+</sup>-T-Zellen übertragen können<sup>16</sup>. Dies konnte durch Hemmung der Plättchen-T-Zell-Komplexbildung mittels Antikörper gegen P-Selektin reduziert werden<sup>16</sup>. Nachfolgend wird das Zusammenspiel von Plättchen und Leukozyten schwerpunktmäßig anhand von Neutrophilen Granulozyten diskutiert.

Die Bildung von Plättchen-Neutrophilen-Aggregaten (PNCs) kann beispielsweise lichtmikroskopisch und durchflusszytometrisch beobachtet werden. Sie kann *in vitro* durch PAF oder LPS ausgelöst werden<sup>31,32</sup>, ist allerdings auch bei systemischer Inflammation wie bei COVID-19 erhöht<sup>33</sup>. Die molekularen Grundlagen der PNC-Bildung umfassen die Interaktion von PSGL-1 mit P-Selektin, CD40 mit CD40L, TREM1 mit TREM1L und andere<sup>34</sup>. Interessanterweise können einige wichtige der plättchen-seitigen Interaktionspartner wie CD40L oder P-Selektin sowohl auf der Oberfläche von Plättchenmikrovesikeln vorkommen aber auch humoral gelöst sein<sup>7,34</sup>. PNCs zeigen gegenüber Neutrophilen ohne Plättcheninteraktion eine erhöhte Aktivität hinsichtlich ROS und NETose<sup>2,34</sup>. Tierexperimentelle Studien zeigen überdies, dass während Sepsis spezielle Megakaryozyten in der Milz Thrombozyten mit erhöhter CD40L-Expression produzieren und diese vorteilhaften immunologischen Aktivitäten besitzen<sup>4</sup>.

Die durch die Interaktion von Plättchen und Leukozyten verstärkte Immunantwort ist jedoch nicht immer günstig, da sie im Kontext von Entzündung einen möglichen Endorganschaden, beispielsweise durch die übermäßige Generierung von ROS oder das Auftreten von Mikrothromben, verstärken kann<sup>7,34</sup>. Diese verstärkte

Aktivität des Gerinnungssystems bei Entzündung kann unter anderem in direkten Zusammenhang mit NETose gebracht werden<sup>7,34–36</sup>. Diese „Immunthrombose“ kann einerseits protektiv sein, da sie die Verbreitung von Pathogenen reduzieren soll. Allerdings kann dies bei systemischer, unkontrollierter „immunthrombotischer“ Aktivität in Thromboinflammation eskalieren (wobei diese Begriffe aus Sicht des Autors nicht immer scharf abgrenzbar sind). Dies führt zu lokaler Ischämie, zu Endorganschäden und kann zu einer DIC beitragen<sup>2,34,36</sup>.

Die Blockade der Plättchen-Leukozyten-Interaktion ist prinzipiell möglich, beispielsweise mittels Crizanlizumab (Antikörper gegen P-Selektin) oder Dapirolizumab (Antikörper gegen CD40L)<sup>7</sup>. Ebenso ist ein Ansatzpunkt, die Konsequenz der Plättchen-Leukozyten-Interaktion, beispielsweise die erhöhte NETose-Bildung, zu unterbinden<sup>34</sup>. Hierfür stehen unter anderem Hemmer von PAD4 zur Verfügung, welche die NETose-Aktivität reduzieren und in einem murinen Modell für Rheumatoide Arthritis die Entzündung sowie die Krankheitsaktivität verminderten<sup>37</sup>. In diesem Zusammenhang ist die klinische Anwendung einer rekombinanten DNase erwähnenswert, welche bei Patienten/-innen mit zystischer Fibrose die Lungenfunktion verbessert<sup>38</sup>.

Diese Beispiele illustrieren, dass ein besseres Verständnis der immunologischen Funktionen von Thrombozyten neuartige therapeutische Ansätze bei entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und thrombotischen Störungen ermöglicht. Sie betonen abschließend die wichtige Rolle der Blutplättchen als immunologische Akteure.

### Interessenskonflikte:

Der Autor gibt an, hinsichtlich des Artikels keinerlei Interessenskonflikte zu haben.

### Der Autor



PD Dr. med. David Messerer, MME

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und  
Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH  
d.messerer@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum  
Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)