

Chemokine und Adhäsionsmoleküle bei Gefäßentzündungen

R. R. Koenen

Cardiovascular Research Institute Maastricht, Dept. of Biochemistry, Maastricht University, Niederlande

▲ Bei Chemokinen handelt es sich um kleine chemotaktische Zytokine, die eine wichtige Rolle bei der Steuerung von Bewegung, Verhalten und Rekrutierung von Leukozyten spielen. Bisher sind rund 50 Chemokine bekannt, die an circa 20 Chemokinrezeptoren binden und diese aktivieren. Chemokine werden in vier Klassen unterteilt, abhängig von der Aminosäure-Struktur ihrer konservierten Cysteinreste. Die zwei Hauptklassen sind die CC- und CXC-Chemokine, die entsprechend an ihre G-Protein-gekoppelten CC- und CXC-Chemokinrezeptoren binden.

Alle Chemokine besitzen eine charakteristische Tertiärstruktur, die durch einen flexiblen N-Terminus, ein dreisträngiges antiparalleles Betafaltblatt und eine C-terminale Alphahelix gekennzeichnet ist. Es wird all-

gemein vermutet, dass der globuläre Chemokinteil an den Rezeptor bindet und der flexible N-Terminus in eine definierte Tasche im Rezeptor eindringt, was zur Aktivierung führt.

Für Leukozyten sichtbar

Wichtig für die Funktion der Chemokine ist ihre Fähigkeit, oligomere Strukturen zu binden. Zusätzlich weisen die meisten Chemokine eine hohe Affinität zu negativ geladenen Glykosaminoglykanen (GAGs) auf, die sich zum Beispiel auf der Oberfläche von Endothelzellen befinden. Dies ermöglicht den Chemokinen, auf den Gefäßwänden in einer strömungsbeständigen Weise präsentiert zu werden und damit für passierende Leukozyten sichtbar zu sein. Wenn ein sich entlang der Gefäßwand bewegender

Leukozyt einem Chemokin begegnet, kann er zum Anhalten und anschließend zur Transmigration veranlasst werden.

Die Chemokine auf der Gefäßwand können vom darunterliegenden Gewebe stammen, können aber auch von passierenden aktivierten Thrombozyten auf entzündeten Endothelzellen deponiert worden sein, um die Monozyten-Rekrutierung zu erleichtern (Abb. 1). Thrombozyten beinhalten viele Entzündungsmediatoren, und Chemokine werden im Überfluss in den Alpha-Granula gelagert, um

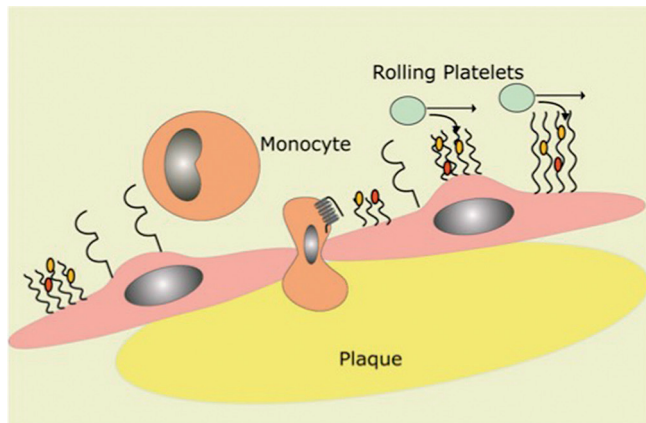


Abb. 1: Chemokine befinden sich auf der Oberfläche von Endothelzellen und sollen die Monozyten-Rekrutierung stimulieren.

eine schnelle Sekretion nach einer Thrombozytenaktivierung zu ermöglichen.

Zwei dieser Chemokine, CCL5 und CXCL4, sind von besonderem Interesse als wirkungsvolle Attraktoren für Monozyten und Neutrophile. Obwohl CCL5 diese Zellen selbst aktiv anziehen kann, führt die Bindung an CXCL4 zu einer Verstärkung seiner Zell-Rekrutierungs-Aktivität. Ein Peptid mit dem Namen MKEY, das die Bindung von CXCL4 zu CCL5 beeinträchtigt, führt zu einer Verminderung der Monozyten-Rekrutierung zu den Endothelzellen; dieser Prozess ist auch bei Gefäßerkrankungen wie Arteriosklerose beteiligt. In einem Mausmodell zu Arteriosklerose führt die Verabreichung von MKEY zu einer Reduktion der Plaque-Bildung (1).

Bedeutung für Arteriosklerose

Folglich ist die heterophile Interaktion zwischen den Chemokinen CCL5 und CXCL4 für die Progression der Arteriosklerose relevant, und dieser Komplex könnte ein neuartiges therapeutisches Ziel darstellen. Da CCL5 und CXCL4 von Thrombozyten nach der Aktivierung freigesetzt werden, scheint die Ansprechbarkeit von Thrombozyten auf Aktivierungstrigger für das Voranschreiten der Arteriosklerose bedeutend zu sein.

Um einen Phänotyp mit Thrombozyten-Hyperreaktivität zu erhalten, wurde das junktionale Adhäsionsmolekül A, ein Inhibitor der Thrombozytenaktivierung, gentechnisch aus Mäusethrombozyten entfernt. Hyperlipidämische, für Arteriosklerose anfällige Mäuse mit Thrombozyten-Hyperreaktivität besitzen während einer fettreichen Diät im Vergleich zu Kontrollen erhöhte Plasmakonzentrationen an CCL5 und CXCL4.

Ebenso zeigen hyperreaktive Thrombozyten vermehrte Wechselwirkungen mit Neutrophilen, Monozyten und Endothelzellen. Die Bildung von arteriosklerotischen Plaques war bei Mäusen mit Thrombozyten-Hyperreaktivität insbesondere bei frühen Krankheitsstadien beschleunigt (2).

Diese Ergebnisse heben die Bedeutung von Thrombozyten und Chemokinen bei der Arteriosklerose-Entstehung hervor und zeigen, dass ein Funktionszugewinn der Thrombozyten einen nachteiligen Effekt bei diesem Prozess haben könnte.

Literatur

1. Koenen RR, Hundelshausen von P, Nesmelova IV et al. Disrupting functional interactions between platelet chemokines inhibits atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *Nat Med* 2009;15:97–103.
2. Karshovska E, Zhao Z, Blanchet X et al. Hyperreactivity of junctional adhesion molecule a-deficient platelets accelerates atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *Circ Res* 2015;116: 587–599.

Dieser Beitrag beruht auf einem Vortrag auf der 60. Jahrestagung der GTH vom 17.-20.02.2016 in Münster.

Korrespondenzadresse

Rory R. Koenen, PhD
CARIM – School for Cardiovascular Diseases
Department of Biochemistry
Maastricht University, PO Box 616
NL-6200 MD Maastricht, Niederlande
E-Mail: r.koenen@maastrichtuniversity.nl

