

## Mechanismen zur Erhaltung einer konstanten Thrombozytenzahl

# Nachwuchsförderung bei den Blutplättchen

**Reto Krapf**

Senior editor *Swiss Medical Forum*



Reto Krapf

**Korrespondenz:**

Prof. Dr. med. Reto Krapf  
Chefarzt Innere Medizin  
Hirslanden Klinik St. Anna  
St. Anna-Strasse 32  
CH-6006 Luzern  
reto.krapf[at]hirslanden.ch

Ein bedürfnisgerechter Nachschub von Thrombozyten ist entscheidend für die Reparatur und Abdichtung fast kontinuierlich auftretender kleinster Gefässschäden und zur Auslösung einer Thrombenbildung bei grösseren Gefässverletzungen. Der Normalwert der Plättchenzahl in einer normalen Population weist zwar eine grosse Streubreite ( $150$  bis  $350 \times 10^9$  pro Liter) auf, ist aber intraindividuell bemerkenswert konstant. Bei einer mittleren Thrombozytenüberlebenszeit im peripheren Blut von zehn Tagen liegt die berechnete Tagesproduktion demnach bei 100 Milliarden ( $10^{11}$ ) Thrombozyten! Welche Mechanismen koppeln den peripheren Thrombozytenverbrauch mit der Thrombozytogenese so präzise, dass daraus eine solche Konstanz der Thrombozytenzahl resultiert?

Thrombopoietin, früher auch Megakaryopoietin genannt, wird in der Leber produziert und ist der wichtigste Wachstumsfaktor für die Thrombozytogenese. Es wirkt auf Stammzellen und Vorläuferzellen der Megakaryozyten im Knochenmark. Thrombopoietin wird aber auch von reifen Megakaryozyten und den zirkulierenden Thrombozyten gebunden. Diese exprimieren ebenfalls den Thrombopoietin-Rezeptor, c-Mpl. Nach der Bindung wird der Thrombopoietin-c-Mpl-Komplex internalisiert, wodurch Thrombopoietin abgebaut wird. Hohe Thrombozytenzahlen binden demzufolge mehr Thrombopoietin, konsekutiv sinkt das Thrombopoie-

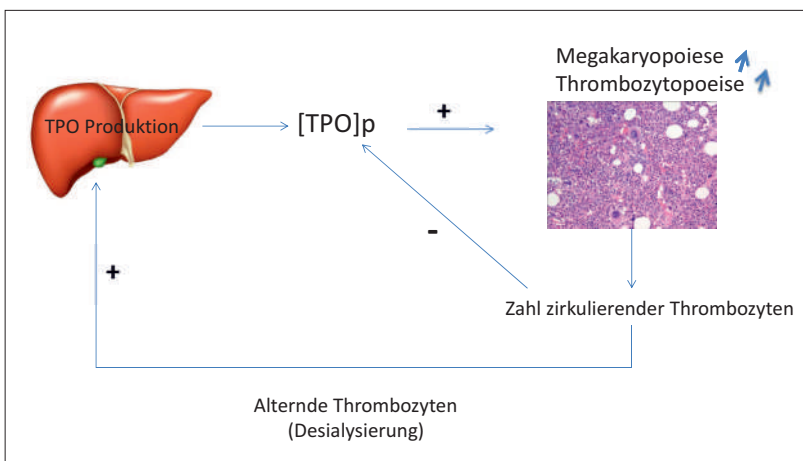
tin, und die Megakaryopoese nimmt ab, schliesslich normalisiert sich die Thrombozytenzahl. Umgekehrt ist die Bindungskapazität für das Thrombopoietin bei einer Thrombozytopenie naturgemäss vermindert, Thrombopoietin steigt und stimuliert die Megakaryozyto- und Thrombozytogenese mit sekundärem Anstieg der Thrombozytenkonzentration.

Ein zweiter, neu beschriebener Mechanismus betrifft, wenn man so will, die Nachwuchsförderung. Im Gegensatz zum Gesamtorganismus Mensch stellen alt gewordene Thrombozyten den Nachwuchs direkt sicher, während ältere Menschen sich meist auf Hilfe bei der «Aufzucht» beschränken: Alte Thrombozyten stimulieren in der Leber nämlich spezifisch die Thrombopoietin-Produktion und sorgen so direkt und selbst für ihren Nachwuchs. Alternde Thrombozyten verlieren sogenannte Silylreste (aufgebaut aus Silizium und Methylgruppen) auf ihrer Membranoberfläche. Diese desilylierten Thrombozyten binden an ein spezifisches Oberflächenmolekül in der Leber (den sog. Ashwell-Morell-Rezeptor) und erhöhen via gut charakterisierte intrazelluläre Signale die dortige Thrombopoietin-Produktion. Dadurch wird mittelbar der Nachschub junger Thrombozyten im Knochenmark gewährleistet.

Es gibt also, wie Abbildung 1 zu illustrieren versucht, zwei Mechanismen, sowohl für die Regulation der Thrombopoietin-Konzentration als auch der Thrombozytenzahl: einen passiven durch Bindung von Thrombopoietin an den c-Mpl-Rezeptor und in Folge Inaktivierung und einen aktiven, einem positiven Feedback entsprechenden Einfluss gealterter Thrombozyten auf die Thrombopoietin-Produktion in der Leber. Die beiden Mechanismen scheinen sich zu ergänzen. Die genauere Charakterisierung ihrer quantitativen Bedeutung, Regulation und Störungen bei Thrombozytosen und Thrombozytopenien verschiedener Ursachen wird unser Verständnis für die Thrombozytenbiologie sicher massgeblich verbessern.

**Literatur**

- Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nature Med.* 2015;21:47–54.
- Kaushansky K. Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis. *Hematology.* 2009;147–52.



**Abbildung 1:** Regulation der Thrombozytenzahl.

TPO = Thrombopoietin, [TPO]p = Plasmakonzentration von Thrombopoietin.