

Heterodimerisierung von TPO und IFN γ behindert die Signalübertragung in hämatopoetischen Stammzellen (Abstract 4)

<https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper105882.html>

Fragestellung

Warum funktioniert die physiologische Stimulation der Selbsterneuerung und des Überlebens hämatopoetischer Stammzellen durch Thrombopoietin (TPO) bei chronischen Entzündungen nicht?

Hintergrund

TPO ist einer der wesentlichen Regulator der Selbsterneuerung und des Überlebens hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen. Durch Bindung von TPO an seinen Rezeptor, c-MPL, wird die intrazelluläre Signalübertragung über JAK-STAT und andere Wege aktiviert. Bei Patienten mit aplastischer Anämie kann Eltrombopag, ein c-MPL Agonist, die trilineäre Hämatopoese anregen. TPO ist bei diesen Patienten deutlich erhöht. IFN γ , ein proinflammatorisches Zytokin, hemmt die Aktivierung von Stammzellen mittels TPO. Der Mechanismus ist unklar.

Ergebnisse

In einer Serie von Experimenten wiesen die Autoren zunächst nach, dass die Interaktion von IFN γ die Bindung von TPO an seinen niedrig-affinen, nicht an den hoch-affinen Rezeptor verhindert. Sie wiesen dann nach, dass TPO und IFN γ direkt interagieren und ein Heterodimer bilden. Im Weiteren konnten sie zeigen, dass IFN γ die TPO-induzierte Dimerisierung von c-MPL negativ beeinflusst. Eltrombopag umgeht diese Inhibition durch einen anderen Bindungsmechanismus an c-MPL.

Zusammenfassung der Autoren

Der hier vorgeschlagene Pathomechanismus ist neu und provozierend. Er kann den negativen Einfluss des proinflammatorischen Zytokins IFN γ auf hämatopoetische Stammzellen bei aplastischer Anämie und bei chronischen Entzündungen erklären. Er erklärt auch den positiven Effekt von Eltrombopag.

Kommentar

Diese Daten haben direkten Einfluss auf unser Verständnis von Zytopenien bei aplastischer Anämie, aber auch bei Virusinfektionen und bei der GVHD. Der vorgeschlagene Modell eröffnet neue therapeutische Optionen.