

Das Grippevirus und sein Einfluss auf Blutstammzellen und die Blutgerinnung

Virusbedingte Atemwegsinfektionen können lebensbedrohlich werden. Forschende des Paul-Ehrlich-Instituts haben gemeinsam mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus Heidelberg herausgefunden, dass auch eine auf die Lunge beschränkte Infektion mit Grippeviren zur Aktivierung von Blutstammzellen und der vermehrten Bildung von Blutplättchen (Thrombozyten) führt. Blutplättchen können Thrombosen begünstigen. Dies ist auch von schweren COVID-19-Verläufen bekannt. Beteiligt an der Aktivierung waren die Botenstoffe Interleukin-1 und Interleukin-6. Über die Ergebnisse berichtet Cell Reports in seiner Online-Ausgabe vom 04.10.2022.

Jedes Jahr kommt es in den Wintermonaten zu Grippewellen, die unterschiedlich stark ausfallen. Verursacht werden sie durch Influenza(Grippe)-Viren. Schwere Fälle von Influenza-Infektionen sind mit einer Entgleisung des Immunsystems, einem Zytokinsturm mit übermäßiger Ausschüttung von Botenstoffen (Zytokinen) und einer Schädigung der Lungenzellen verbunden. Dies führt zu Gefäßleckagen und kann das Auftreten von Thrombosen begünstigen. Diese Reaktionen haben Ähnlichkeit mit schweren Verläufen von COVID-19, verursacht durch das Coronavirus SARS-CoV-2. Wann kommt es zu schweren Krankheitsverläufen und welche Prozesse laufen dabei ab? Viele Details sind hier bisher unbekannt.

Zu den Komplikationen schwerer Grippe-Krankheitsverläufe gehören sowohl eine verminderte als auch eine erhöhte Anzahl von Blutplättchen (Thrombozyten) im Blut, die mit einer erhöhten Thromboseneigung einhergehen kann. Forschende um Prof. Ute Modlich, Leiterin der Forschungsgruppe „Genmodifikation in Stammzellen“ des Paul-Ehrlich-Instituts haben sich in einem Forschungsverbund mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern am DKFZ, Heidelberg, und der Universität Heidelberg mit dem Zusammenhang zwischen einer Infektion mit einem Grippevirus (H1N1) und der Blutbildung bzw. der Bildung der Thrombozyten befasst. H1N1-Influenzaviren gehören zu den jährlich in Deutschland auftretenden Grippeviren.

Infektion der Lunge mit Grippeviren und ihr Einfluss auf die Blutbildung

Alle Blutzellen und damit auch die Thrombozyten werden durch blutbildende Stammzellen (hämatopoetische Stammzellen, HSZ) erneuert, die sich im Knochenmark in einem ruhenden Zustand befinden. Um die lebenslange Blutbildung (Hämatopoese) sicherzustellen, wird das Schicksal der HSZ zwischen Ruhe, Selbsterneuerung und Differenzierung streng reguliert.

Um den Einfluss einer Influenzainfektion auf die Blutbildung zu untersuchen, wurden Mäuse mit Influenzaviren intranasal infiziert und ihre Blutstammzellen an den darauffolgenden Tagen hinsichtlich Differenzierung und Zellzyklusaktivierung untersucht. In den ersten drei Tagen der akuten Influenzainfektion nahmen die Thrombozyten zunächst ab (Thrombopenie), stiegen danach im Blut aber schnell auf Werte über den physiologischen Leveln an (Thrombozytose). Diese schnell produzierten Thrombozyten hatten ein unreifes Erscheinungsbild (Phänotyp) und waren schneller aktivierbar (hyperreaktiv).

Bereits zwei Tage nach Infektion befanden sich mehr Blutstammzellen als zuvor im Reifungsprozess

(G1- und S/G2/M-Zellzyklusphase). Dabei korrelierte die Aktivierung der Blutstammzellen positiv mit dem viralen Lungentiter, d. h. umso mehr Viren die Lunge befallen hatten, umso mehr Blutstammzellen waren aktiviert. Infektionen mit reduzierten Influenzadosen verzögerten die Stammzellaktivierung, konnten sie aber nicht verhindern. In der Regenerationsphase kehrten die Blutstammzellen in die Ruhephase zurück. In Mäusen die geimpft waren, geschah dies schneller als in anderen Gruppen.

Blutstammzellen mit typischen Markern für spätere Thrombozyten

Um die Frage zu klären, wie Thrombozyten so schnell produziert werden können, hat sich das Forschungsteam den Phänotyp der aktivierten Blutstammzellen genauer angeschaut und festgestellt, dass eine Teilmenge der Blutstammzellen bereits typische Marker von Vorläuferzellen der Thrombozyten (Megakaryozyten) tragen. Blutstammzellen mit diesem Oberflächenphänotyp differenzieren direkt zu Megakaryozyten und produzieren Thrombozyten. Dabei überspringen sie mehrere Vorläuferstadien. Die Forschungsgruppe wies durch In-vitro-Lineage-Tracing und Knochenmarkstransplantationen nach, dass sich diese Gruppe von Blutstammzellen nach Influenzainfektion rasch im Knochenmark vermehren. Diese neu produzierten Blutplättchen sind größer und unreifer in ihrem Erscheinungsbild als gewöhnliche Thrombozyten und neigen zur schnelleren Aktivierung, was zu einem höheren Risiko an Blutgerinnseln in der Lunge führen kann.

Der Vorgang der schnellen Differenzierung von Megakaryozyten ist als Reaktion auf systemische Entzündungen oder Infektionen als Notfall-Megakaryopoese (Emergency Megakaryopoiesis) zwar bereits beschrieben worden. Bisher wurde aber kein Zusammenhang mit lokalen viralen Atemwegserkrankungen vermutet. Obwohl die Influenzavirusinfektion bei den Mäusen auf die Atemwege beschränkt war, fanden sich erhöhte Spiegel der Zytokine Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) im Knochenmark infizierter Mäuse. Mit Knockout-Mäusen, bei denen IL-1-Rezeptor sowie Knockout-Mäusen, bei denen das IL-6-Zytokingen ausgeschaltet waren, wies die Forschungsgruppe nach, dass diese Zytokine entscheidend zur Aktivierung der Blutstammzellen und zur Notfall-Megakaryopoese bei Influenzainfektionen beitragen.

Die aktuellen Daten zeigen, dass auch eine lokale (nicht systemische) Virusinfektion zu Veränderungen der Blutbildung im Knochenmark führen kann. Hierbei gebildete Thrombozyten können im hyperreaktiven Zustand zu einem höheren Risiko für Blutgerinnsel insbesondere in der Lunge führen. Dies hat möglicherweise einen bedeutenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf der echten Grippe.

Originalpublikation:

Rommel MGE, Walz L, Fotopoulou F, Kohlscheen S, Schenk F, Miskey C, Botezatu L, Krebs Y, Voelker IM, Wittwer K, Holland-Zet T, Ivics Z, von Messling V, Essers MAG, Milsom MD, Pfaller CK, Modlich U (2022): Influenza A Virus Infection Instructs Hematopoiesis to Megakaryocyte-lineage Output.

Cell Rep Oct 4 [Epub ahead of print].

DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111447