

Geringe α -Thrombin/ GPIIb/IIIa-Interaktion trägt möglicherweise zur Hyperreaktivität der Thrombozyten bei COVID-19- Patienten bei

Zaid Y et al. Low α -Thrombin/GPIIb/IIIa Interaction Is a Potential Contributor to Platelet Hyper-reactivity in COVID-19 Patients. *Thromb Haemost* 2023; 123: 804-807

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Thrombozyten mit dem SARSCoV-2 Coronavirus interagieren können. In der Folge kommt es zum programmierten Zelltod, zur Freisetzung extrazellulärer Vesikel und zu einer erhöhten Thrombozytenreaktivität bei Patienten mit der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) als Reaktion auf niedrige Dosen von α -Thrombin.

Die posttranslationalen Modifikationen werden häufig durch die Aktivierung eines oder mehrerer Rezeptoren auf der Plättchenoberfläche ausgelöst. GPIIb/IIIa im GPIIb/IIIa-Rezeptor-Komplex ist die wichtigste Bindungsstelle für das mit den Thrombozyten assoziierte α -Thrombin. Wichtig ist, dass die Bindung von α -Thrombin an die N-terminale Region von GPIIb/IIIa durch einen Antikörper (S22) blockiert werden kann. Nach neuesten Erkenntnissen ist GPIIb/IIIa der Rezeptor, über den das SARS-CoV-2-Spike-Protein an Thrombozyten bindet und deren erhöhte Expression von Liganden aktiviert. Die Rolle von GPIIb/IIIa bei der α -Thrombin-induzierten Thrombozyten-Hyperreaktivität, die während einer SARS-CoV-2-Infektion beobachtet wird, ist jedoch nicht ausreichend geklärt.

Bei niedriger Enzymkonzentration haben Younes Zaid von der Mohammed V University in Rabat, Marokko, und Kollegen die Interaktion zwischen α -Thrombin und GPIIb/IIIa als einen neuen Mechanismus identifiziert, der die bei COVID-19-Patienten beobachtete Hyperreaktivität auslöst. Ihre Ergebnisse zeigen, dass während einer SARS-CoV-2-Infektion eine Vorbehandlung der Thrombozyten mit einem humanen S22-Antikörper die Hyperaggrega-

tion und Degranulation der Thrombozyten verhindert. Sie stellten ausserdem fest, dass Thrombozyten von Patienten mit dem Bernard-Soulier-Syndrom (BSS), die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, nicht hyperreaktiv sind. Dazu untersuchten sie COVID-19-Patienten (n=10) und COVID-19-Patienten mit BSS (n=3) in einer prospektiven Beobachtungsstudie. Patienten mit BSS haben eine homozygote Mutation auf GP9, die die GPIIb/IIIa-Expression auf den Thrombozyten verhindert. Alle Patienten mit COVID-19 wurden 5,8 Stunden nach Erhalt eines Nasopharyngealabstrichs, der positiv für SARS-CoV-2 war, untersucht. Geschlechts- und altersgleiche gesunde Blutspender (n=10) dienten als Kontrollen.

Die Marker für die Thrombozytenaktivierung, die Freisetzung von α -Granula und die Sekretion von dichten Granula, waren in Thrombozyten von COVID-19-Patienten in Gegenwart von α -Thrombin in unterschwelligen Konzentrationen deutlich erhöht. Zaid und Kollegen untersuchten den Einfluss von GPIIb/IIIa auf die Regulierung der Thrombozyten-Hyperaktivierung. Dieser Prozess wurde nach Vorbehandlung der Thrombozyten mit einem selektiven humanen Anti-GPIIb/IIIa-Antikörper (S22) verhindert, während ein Kontroll-IgG-Antikörper keine Wirkung zeigte. Dies deutet darauf hin, dass SARS-CoV-2 die Degranulation der Thrombozyten abhängig von α -Thrombin und GPIIb/IIIa auslöst.

Spielt die α -Thrombin-GPIIb/IIIa-Achse eine Rolle bei der Hyperaggregation der Thrombozyten von COVID-19-Patienten? Wie erwartet wurde das Priming, nicht aber die durch hohe Konzentrationen von α -Thrombin induzierte Aggregation, bei Thrombozyten, die mit dem humanen S22-Antikörper vorbehandelt wurden, signifikant gehemmt, im Vergleich zu COVID-19 und COVID-19-Kontroll-IgG-Gruppen. Das heisst, dass die spezifische Hemmung der hochaffinen Bindungsstelle von α -Thrombin an GPIIb/IIIa die Thrombozytensekretion und Aggregationsreaktion hemmt. Das deutet darauf hin, dass die α -Thrombin/GPIIb/IIIa-Achse die Thrombozytenfunktion in Gegenwart suboptimaler α -Thrombinkonzentrationen verstärken kann.

Zur Bestätigung des pharmakologischen Ansatzes wurde die zentrale Rolle von GPIIb/IIIa anhand von Thrombozyten untersucht, die von COVID-19-Patienten mit BSS isoliert wurden. Deren Thrombozyten wiesen im Ver-

gleich zu COVID-19-Patienten ohne BSS eine deutlich verringerte Aggregation als Reaktion auf niedrige Konzentrationen von α -Thrombin auf.

FAZIT

Die Interaktion von GPIIb/IIIa mit α -Thrombin in niedriger Konzentration trägt möglicherweise zur Bildung von prokoagulierenden Thrombozyten bei COVID-19-Patienten bei. Eine solche Interaktion ist vermutlich nur ein Aspekt von vielen, die möglicherweise die Thrombozytenaktivität bei COVID-19-Patienten regulieren. Diese Ergebnisse liefern eine wichtige Grundlage für das Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung und für die Identifizierung eines Targets für neue Behandlungsmöglichkeiten.

Dr. Michaela Bitzer, Tübingen