

Regulatorische Wirkung der Chemokine im Knochenmark

Chemokine sind eine Gruppe von chemotaktischen Zytokinen, die Migration, Aktionen und Reaktionen vieler Zellen im gesamten Körper steuern. Chemokine werden aus verschiedenen zellulären Komponenten des Knochenmarks ("bone marrow" = BM) sezerniert. Die hämatopoetischen Stammzellen (HSZ), die innerhalb des BM gebildet werden, sind einem komplexen Netzwerk von Chemokinen ausgesetzt, so dass die produzierten Chemokine das Schicksal dieser Stammzellen beeinflussen. Chemokine steuern den Transport von HSZ unter physiologischen und pathologischen Bedingungen (Rankin 2012). HSZ haben die Fähigkeit, zur transendothelialen Migration und auch zur Mobilisierung in peripheres Blut (PB) durch Expression von Chemokinrezeptoren (Yin und Li 2006).

Die Funktion der Chemokine (z.B. RANTES/CCL5 als Ligand aktiviert den Rezeptor CCR5) wird durch Rezeptoren vermittelt. Die meisten dieser Rezeptoren können auf mehr als ein Chemokin reagieren, während die Mehrheit der Chemokine an mehr als einen Rezeptor binden kann (Mantovani 1999). Chemokine, die aus verschiedenen Zellen freigesetzt werden, erzeugen eine Art Konzentrationsgradient, um die Zellen mit entsprechenden Rezeptoren für höhere Konzentrationen der Chemokine zu rekrutieren. Diese Übersicht konzentriert sich auf die Rolle der Chemokine und ihrer Rezeptoren bei normalen und pathologischen Zuständen innerhalb des BM.

Innerhalb des BM bestimmt eine Vielzahl von Chemokinen prämetastatische Entwicklung und Teilung von Tumorzellen. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass verschiedene Chemokine die Bildung von Tumorzellen in der BM-Mikroumgebung fördern und auch an der neoplastischen Transformation, dem Tumorwachstum und der Metastasierung, beteiligt sind (Kaplan et al. 2006; Kulbe et al. 2004; Shiozawa et al. 2011).

Das normale BM umfasst:

- a) nicht-hämatopoetische (Osteolineage-Zellen, **mesenchymale Stammzellen**, endotheliale und perivaskuläre Zellen sowie neuronale und gliale Zellen) und
- b) hämatopoetische Komponenten (Osteoklasten und Makrophagen/Monozyten), die direkt und indirekt die Reifung, Proliferation, Selbsterneuerung und Differenzierung von HSZ durch die Expression und Sekretion von Faktoren wie Chemokinen beeinflussen (Calvi und Link 2014; Yamazaki et al. 2011).

Mesenchymale Stammzellen (MSZ) gehören zu den BM-Stammzellen mit Selbsterneuerungs- und Differenzierungsfähigkeit zu osteogenen, chondrogenen und adipogenen Zelllinien. Da die Funktion der MSZ durch sympathische Nervenfasern beeinflusst wird und da MSZ eine Reihe von Chemokin- und andere Faktoren freisetzen, wird eine geeignete Umgebung für die Proliferation, Differenzierung und Mobilisierung des HSC-Pools geschaffen (Ehninger und Trumpp 2011; Nwajei und Konopleva 2013; Pontikoglou et al. 2011; Schinköthe et al. 2008).

Hämatopoetische Stammzellen (HSZ): HSZ bilden eine einzigartige Population somatischer Stammzellen mit einer hohen Fähigkeit zur Selbsterneuerung und Differenzierung zu verschiedenen Arten von Blutzellen. Unter normalen physiologischen Bedingungen befinden sich bei HSZ eine osteoblastische/endosteale Nische und eine vaskuläre Nische (Bydlowski et al. 2013; Ema und Suda 2012). Die Chemokine, die von der BM-Mikroumgebung sezerniert werden, einschließlich CXCL12, CCL3, CCL8, CCL14a und CCL19, sind wirksam bei der Förderung der Hämatopoese, indem sie das Überleben, die Proliferation und die Chemotaxis von Stamm- und Vorläuferzellen beeinflussen (Broxmeyer 2008; Rossi und Zlotnik 2000; Youn et al. 2000). Jeder dieser Faktoren wird durch mechanische, hormonelle (Nebenschilddrüsenhormon) und lokale Signale [bonemorphogenes Protein (BMP) und Angiopoietin] beeinflusst, unter denen Chemokine und ihre Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Verhaltens von HSZ spielen (Chotinantakul und Leraanaksiri 2012; Haylock und Nilsson 2006; Nwajei und Konopleva 2013).

Die Sekretionsrate bestimmter Chemokine und die Expression ihrer zugehörigen Rezeptoren im BM wird durch **zwei separate Mechanismen** reguliert:

a) den Transkriptionsfaktor des sympathischen Nervensystems (SNS):

MSZ werden durch rhythmische SNS-Aktivität durch die Verteilung adrenerger Fasern zwischen BM-Stromazellen beeinflusst.

b) den durch Hypoxie induzierbaren Faktor-1 α (HIF-1 α)

Die Aktivierung des HIF-1 α -transcription-Faktors induzierte eine Ruhephase der HSZ. Infolgedessen beeinflusst eine hypoxische Nische den Zyklus der HSZ und ihre Mobilisierung in das PB (Hoggatt und Pelus 2011; Hoggatt und Scadden 2012)

Es gibt Hinweise auf eine umfassende Kommunikation und Interaktion zellulärer Bestandteile der Knochenmarkszellen durch spezifische Produktion von Chemokinen und Expression eines hochspezifischen Musters von Chemokinrezeptoren.

Daher kann die genaue Identifizierung dieser wichtigen **regulatorischen Chemokin-Moleküle** und der Art ihrer Expression helfen, die komplizierten Mechanismen der **zellulären Interaktionen im BM-Mikroumfeld** zu verstehen.

References

Ahmadzadeh A, et al. Regulatory effect of chemokines in bone marrow niche Cell Tissue Res. DOI 10.1007/s00441-015-2129-4