

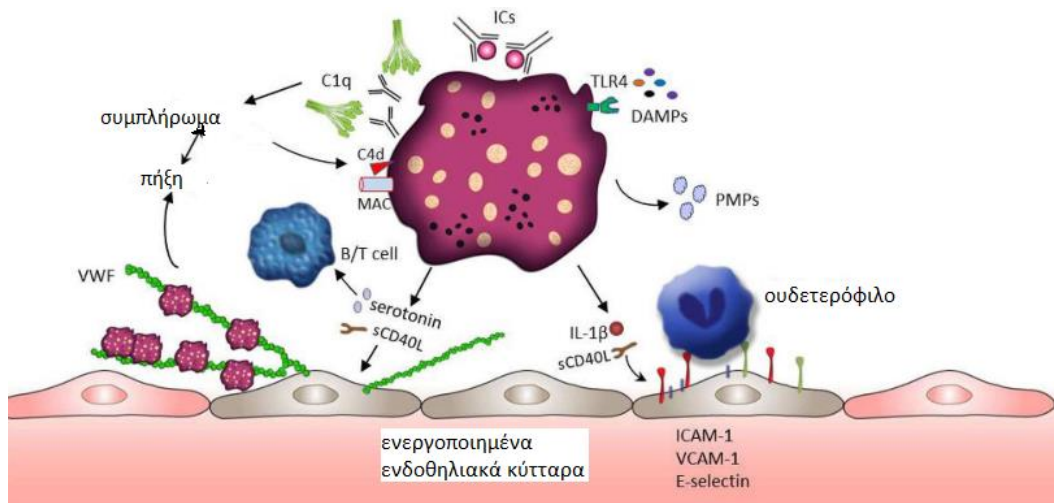
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Διερεύνηση μηχανισμών ενεργοποίησης αιμοπεταλίων στα  
αυτοάνοσα νοσήματα**

GRADUATE THESIS

**Investigation of platelet activation mechanisms in  
autoimmune diseases**





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Όνομα φοιτητών / Name of students

**Παπασπύρος Νικόλαος** 62117044

Papaspyros Nikolaos

**Μελά Ειρήνη-Γρηγορία** 62117125

Mela Irene-Grigoria

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΩΝ / NAME OF SUPERVISORS

**Δρ. Βογιατζάκη Χρυσάνθη**

Dr. Voyiatzaki Chrysa

**Δρ. Τσουμάνη Μαρία**

Dr. Tsoumani Maria

Αθήνα 2021/Athens 2021



University of West Attica  
Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences



GRADUATE THESIS

## **Investigation of platelet activation mechanisms in autoimmune diseases**

NAME OF STUDENTS

Παπασπύρος Νικόλαος 62117044

Papaspyros Nikolaos

Μελά Ειρήνη-Γρηγορία 62117125

Mela Irene-Grigoria

FIRST SUPERVISOR

Dr. Dimitrios Chaniotis

SECOND SUPERVISOR

Dr. Chrysa Voyiatzaki

THIRD SUPERVISOR

Dr. Maria Trapali

FOURTH SUPERVISOR

Dr. Maria Tsoumani

Athens 2021



## Δήλωση περί λογοκλοπής

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, δηλώνουμε ενυπογράφως ότι είμαστε αποκλειστικοί συγγραφείς της παρούσας διπλωματικής εργασίας, για την ολοκλήρωση της οποίας κάθε βοήθεια είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται λεπτομερώς στην εργασία αυτή. Έχουμε αναφέρει πλήρως και με σαφείς αναφορές, όλες τις πηγές χρήσης δεδομένων, απόψεων, θέσεων και προτάσεων, ιδεών και λεκτικών αναφορών, είτε κατά κυριολεξία είτε βάσει επιστημονικής παράφρασης. Αναλαμβάνουμε την προσωπική και ατομική ευθύνη ότι σε περίπτωση αποτυχίας στην υλοποίηση των ανωτέρω δηλωθέντων στοιχείων, είμαστε υπόλογοι έναντι λογοκλοπής, γεγονός που σημαίνει αποτυχία στην διπλωματική μας εργασία και κατά συνέπεια αποτυχία απόκτησης Τίτλου Σπουδών, πέραν των λοιπών συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων. Δηλώνουμε, συνεπώς, ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε και ολοκληρώθηκε από εμάς προσωπικά και αποκλειστικά και ότι, αναλαμβάνουμε πλήρως όλες τις συνέπειες του νόμου στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δεν μας ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής άλλης πνευματικής ιδιοκτησίας.

Ονόματα φοιτητών

Παπασπύρος Νικόλαος



Μελά Ειρήνη-Γρηγορία



## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Οι κάτωθι υπογεγραμμένοι, Παπασπύρος Νικόλαος του Παναγιώτη με αριθμό μητρώου 62117044 και Μελά Ειρήνη-Γρηγορία του Μιχαήλ με αριθμό μητρώου 62117125, φοιτητές του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής ΣΕΥΠ του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών δηλώνουμε υπεύθυνα ότι: «Είμαστε συγγραφείς αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχαμε για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες κάναμε χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνουμε ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από εμάς αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μας, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μας ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μας».

Οι Δηλούντες

Παπασπύρος Νικόλαος



Μελά Ειρήνη-Γρηγορία





## Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε από καρδιάς τις καθηγήτριες κα Βογιατζάκη Χρυσάνθη και κα Τσουμάνη Μαρία που μας εμπιστεύθηκαν και μας ανέθεσαν αυτό το πολύπλευρο επιστημονικό θέμα. Σας ευχαριστούμε για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή σας με σκοπό την ολοκλήρωση και τελειοποίηση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Επίσης θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε ιδιαίτερα τον καθηγητή κο Δημήτριο Χανιώτη και την καθηγήτρια κα Τράπαλη Μαρία, ως μέλη της εξεταστικής επιτροπής, οι οποίοι αφιέρωσαν τον χρόνο τους προκειμένου να πραγματοποιηθεί η εξέταση της πτυχιακής μας εργασίας.





## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

<b>HSC:</b> πολυδύναμο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο	παθογόνων μικροοργανισμών
<b>TPO:</b> Θρομβοποιητίνη	<b>mtDNA:</b> μιτοχονδριακό DNA
<b>RNA:</b> ριβονουκλεοτιδικές αλληλουχίες ή ριβονουκλεοτιδικό οξύ	<b>ITAM:</b> κατηγορία ανοσοϋποδοχέων των οποίων η ενεργοποίηση εξαρτάται από την τυροσίνη
<b>PRRs:</b> (pattern recognition receptors) υποδοχείς αιμοπεταλίων που αναγνωρίζουν μοτίβα ή μοριακά πρότυπα παθογόνων μικροβίων	<b>IC:</b> (immune complexes) ανοσοσυμπλέγματα
<b>NO:</b> μονοξείδιο αζώτου ή νιτρικό οξείδιο	<b>Staphylococcus aureus:</b> Χρυσίζων Σταφυλόκοκκος
<b>VWF:</b> παράγοντας Von Willebrand	<b>PSGL-1:</b> ο σύνδεσμος της P-σελεκτίνης που βρίσκεται στα λευκοκύτταρα
<b>GPCRs:</b> υποδοχείς αιμοπεταλίων συζευγμένοι με G-πρωτεΐνη	<b>ROS:</b> δραστικές μορφών οξυγόνου ή ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (εξαιρετικά τοξικές, βοηθούν στην αποδόμηση και εξουδετέρωση παθογόνων)
<b>TxA2:</b> A2 θρομβοξάνη	<b>SLE:</b> Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
<b>ADP:</b> διφωσφορική αδενοσίνη	<b>mDC:</b> μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα
<b>PF4:</b> (CXCL4) Παράγοντας αιμοπεταλίων 4	<b>pDC:</b> πλασματοκυτταρικά δενδριτικά κύτταρα
<b>β-TG:</b> β-Θρομβοσφαιρίνη	<b>MPV:</b> μέσος όγκος αιμοπεταλίων
<b>NAP-2:</b> (CXCL7) πρωτεΐνη ενεργοποίησης ουδετερόφιλων -2	<b>APS:</b> αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο
<b>AMP:</b> πρωτεΐνες με αντιμικροβιακή δράση	<b>APL:</b> αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα
<b>NETs:</b> εξωκυττάρια παγίδες ουδετερόφιλων	<b>aCL:</b> αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα αντικαρδιολιπίνης
<b>IL-1β:</b> Ιντερλευκίνη-1β	<b>IFN-γ:</b> ιντερφερόνη-γ
<b>HMGB-1:</b> (high mobility group box 1) κυτταροκίνη που εκκρίνουν τα αιμοπετάλια	<b>PDW:</b> εύρος κατανομής μεγέθους αιμοπεταλίων
<b>PAF:</b> παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων	<b>RF:</b> ρευματοειδής παράγοντας
<b>PMVs:</b> μικροσωματίδια που προέρχονται από αιμοπετάλια	<b>ACPA:</b> αντικιτρολλινικά αντισώματα
<b>TLRs:</b> (Toll-like receptors) κατηγορία υποδοχέων που φέρουν τα αιμοπετάλια	<b>FLS:</b> (Fibroblast-like synovialocytes) κύτταρα που μοιάζουν με ινοβλάστες
<b>NLRs:</b> (Nod-like receptors) κατηγορία υποδοχέων που φέρουν τα αιμοπετάλια	<b>NLR:</b> αναλογία ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα
<b>CLRs:</b> (C-type lectin-like receptors) κατηγορία υποδοχέων που φέρουν τα αιμοπετάλια	<b>PLR:</b> αναλογία αιμοπεταλίων προς λεμφοκύτταρα
<b>DAMP:</b> (damage-associated molecular pattern) προϊόντα ή μοριακά μοτίβα	<b>MS:</b> πολλαπλή σκλήρυνση
	<b>RRMS:</b> υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα MS
	<b>PRMS:</b> προϊούσα υποτροπιάζουσα MS
	<b>PPMS:</b> πρωτοπαθώς προϊούσα MS
	<b>SPMS:</b> δευτεροπαθώς προϊούσα MS

**BBB:** αιματοεγκεφαλικός φραγμός

**RNS:** δραστικές μορφές αζώτου

**PDI:** (protein disulfide isomerase)

ισομεράση πρωτεϊνικών δισουλφιδικών δεσμών

**VAMP8:** (Vesicle-associated membrane protein 8) πρωτεΐνη μεμβράνης σχετιζόμενη με κυστίδια 8

**EAE:** (experimental allergic encephalomyelitis) πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα

**scFv:** (single-chain variable fragment) αντισώματα μονής αλυσίδας

## Περίληψη

Ο πολυδιάστατος ρόλος των αιμοπεταλίων και η ενεργή συμμετοχή τους σε ένα εξαιρετικά ευρύ φάσμα ανοσολογικών λειτουργιών, ήρθε στο φως μόλις τις τελευταίες δεκαετίες. Σκοπός της παρούσας μελέτης, είναι η διερεύνηση και ανάδειξη των μηχανισμών που καθιστούν τα αιμοπετάλια αληθινούς «φρουρούς» του ανοσοποιητικού μας συστήματος και που τους προσδίδουν πρωταγωνιστικό ρόλο στη παθοφυσιολογία πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων. Πράγματι, ύστερα από ανασκόπηση μιας πληθώρας επιστημονικών άρθρων και κλινικών μελετών, διαπιστώθηκε η συμβολή των αιμοπεταλίων στην επαγωγή και ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης στον οργανισμό καθώς και η συνδρομή αυτών των κυττάρων στην έμφυτη και επίκτητη ανοσία του ανθρώπου. Επιπροσθέτως, μελετήθηκαν εις βάθος τα αυτοάνοσα νοσήματα του Ερυθηματώδη λύκου, του Αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της Ψωρίασης και της Πολλαπλής σκλήρυνσης. Απόρροια της μελέτης αυτής, είναι η παραδοχή πως τα παραπάνω νοσήματα παρουσιάζουν έναν κοινό μηχανισμό παθογένειας, την ενεργοποίηση και δράση των αιμοπεταλίων καθώς και των μικροσωματιδίων που παράγουν. Εν κατακλείδι, τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούνται και συνεισφέρουν ποικιλοτρόπως στην παθολογία των αυτοάνοσων νοσημάτων, επιδεινώνοντας την επίπτωση και την σοβαρότητα τους.

## ABSTRACT

The multidimensional (or multi-faceted) role of platelets and their active participation in a wide spectrum of immunological functions, came to light just a few decades ago. The purpose of the current study, is to investigate and present the mechanisms that enable platelets to be “guardians” of our immune system and play a pivotal role in the pathophysiology of many autoimmune diseases. Indeed, after meticulous research, it became obvious that platelets undoubtedly contribute to the development and regulation of inflammation and that these blood cells have a great effect on the innate and adaptive immune system. Additionally, the autoimmune diseases of systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, rheumatoid arthritis, psoriasis and multiple sclerosis were thoroughly investigated in this reviews. Consequently, we discovered that the aforementioned diseases share a common pathological mechanism where platelets’ activation plays central role. Platelets are activated and contribute to the pathophysiology of these autoimmune diseases through various “immunological pathways”. Hence, the activation of these blood cells results in the deterioration of the diseases’ incidence and the aggravation of the severity of the symptoms.

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	8
Περίληψη.....	12
ABSTRACT .....	13
Περιεχόμενα.....	14
Εισαγωγή.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....	18
1.1 Φυσιολογία Αιμοπεταλίων .....	18
1.1.1 Μορφολογικά και δομικά χαρακτηριστικά.....	18
1.1.2 Βασικός λειτουργικός ρόλος .....	19
1.2 Μηχανισμοί ενεργοποίησης αιμοπεταλίων.....	20
1.2.1 Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων λόγω τραύματος σε αγγείο .....	21
1.2.2 Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων από παθογόνο μικρόβιο ή από το σύστημα συμπληρώματος.....	23
1.3 Αυτοάνοσα νοσήματα .....	25
1.3.1 Ορισμός και Επιδημιολογία .....	25
1.3.2 Συμβολή αιμοπεταλίων στα αυτοάνοσα νοσήματα .....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 .....	28
2.1 Ρόλος αιμοπεταλίων στην ανοσολογική απόκριση .....	28
2.1.1 Κοκκία αιμοπεταλίων και ανοσοδραστικό περιεχόμενο που εκκρίνουν .....	28
2.1.2 Αντιμικροβιακές πρωτεΐνες και διαλυτοί μεσολαβητές της φλεγμονής που εκκρίνουν τα αιμοπετάλια .....	32
2.1.3 Μικροσωματίδια που απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια.....	34
2.1.4 Κύριοι υποδοχείς που συνεισφέρουν στην ανοσολογική δραστηριότητα των αιμοπεταλίων .....	36
2.1.5 Άμεση αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα λευκοκύτταρα .....	39
2.1.6 Αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με το σύστημα συμπληρώματος .....	44
2.2 Ο διπλός ρόλος των αιμοπεταλίων στη φλεγμονή .....	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....	50
3.1 Αιμοπετάλια και Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (SLE) .....	50
3.1.1 Παθοφυσιολογία του SLE.....	50
3.1.2 Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων στο SLE.....	53
3.1.3 Συμβολή των αιμοπεταλίων στην παθογένεια του SLE .....	54
3.2 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στο αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (APS) .....	60
3.2.1 Παθοφυσιολογία του APS .....	60

3.2.2 Ενεργοποίηση και συμβολή των αιμοπεταλίων στη παθογένεια του APS.....	62
3.3 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στη ψωρίαση .....	64
3.3.1 Παθοφυσιολογία και παθολογία της ψωρίασης .....	64
3.3.2 Ενεργοποίηση και συμβολή των αιμοπεταλίων στην παθογένεια της ψωρίασης....	66
3.4 Αιμοπετάλια και ρευματοειδής αρθρίτιδα .....	69
3.4.1 Παθοφυσιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	69
3.4.2. Συμβολή αιμοπεταλίων στην ανάπτυξη της φλεγμονής που διέπει τη ρευματοειδή αρθρίτιδα .....	71
3.5 Αιμοπετάλια και πολλαπλή σκλήρυνση (MS) .....	76
3.5.1 Παθοφυσιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης.....	76
3.5.2 Ενεργοποίηση και συμβολή των αιμοπεταλίων στην παθογένεια της πολλαπλής σκλήρυνσης .....	79
Συμπεράσματα-Συζήτηση .....	83
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ:.....	85
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	86





## Εισαγωγή

Τα αυτοάνοσα νοσήματα στη σύγχρονη εποχή αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό ποσοστό των νοσημάτων τόσο στην Ελλάδα όσο και παγκοσμίως, ταλαιπωρώντας κατά συνέπεια πολλούς συνανθρώπους μας. Στις παθολογικές αυτές καταστάσεις, το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα στρέφεται εναντίον του οργανισμού, με κύρια υποκείμενη αιτία και παράγοντα εξέλιξης της νόσου τη φλεγμονή. Πράγματι, η ανάπτυξη της φλεγμονής στις συγκεκριμένες περιπτώσεις νοσημάτων διατυπώνεται σε ποικίλες έρευνες και μελετάται εις βάθος. Ωστόσο, νέες μελέτες αναδεικνύουν την σύνδεση των αιμοπεταλίων με τα αυτοάνοσα νοσήματα και υπογραμμίζουν την συμβολή αυτών στην αύξηση της φλεγμονής. Με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων πυροδοτείται η έκκριση ποικίλων πρωτεϊνών, δημιουργούνται ισχυρότερα μόρια προσκόλλησης και μαζί με άλλες ενέργειες των αιμοπεταλίων διαμορφώνεται το κατάλληλο περιβάλλον επικοινωνίας και αλληλεπίδρασης με τα κύτταρα που συμμετέχουν στη φλεγμονή. Αυτό το εύρημα επαναπροσδιορίζει τη προσέγγιση της θεραπείας στα αυτοάνοσα νοσήματα καθώς αυτή μπορεί πλέον να στοχεύει στη δράση των αιμοπεταλίων, ρυθμίζοντας έτσι την φλεγμονή και καταπραΰνοντας τα συμπτώματα (1).

Για την διεκπεραίωση αυτής της εργασίας πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση μιας πληθώρας έγκυρων άρθρων στην αγγλική γλώσσα χρησιμοποιώντας ως βάσεις δεδομένων τις πηγές: PubMed, Google Scholar, Wiley και Elsevier.

Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι: platelets, autoimmune diseases, auto-immunity, immune response, psoriasis, systemic lupus erythematosus, sclerosis, platelet activation, autoimmune disorders.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### 1.1 Φυσιολογία Αιμοπεταλίων

Το 1862 ο Giulio Bizzozzero, ο αποκαλούμενος «πατέρας των αιμοπεταλίων», περιέγραψε για πρώτη φορά ένα νέο μορφολογικό στοιχείο του αίματος το οποίο διαδραμάτιζε σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες της αιμορραγίας και της θρόμβωσης και το οποίο ονομάστηκε «αιμοπετάλιο» (2). Τα αιμοπετάλια προέρχονται από τα μεγακαρυοκύτταρα τα οποία παράγονται από το πολυδύναμο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο (HSC) με μια διαδικασία που ονομάζεται μεγακαρυοποίηση και ρυθμίζεται κυρίως από τον αυξητικό παράγοντα Θρομβοποιητίνη (TPO). Η μεγακαρυοποίηση κατά κύριο λόγο λαμβάνει χώρα στον ερυθρό μυελό των οστών, αλλά δύναται να πραγματοποιηθεί και στον σπλήνα σε συνθήκες ύπαρξης συστηματικής φλεγμονής ή γενετικής ανωμαλίας που επηρεάζει τη διαδικασία της αιμοποίησης (3).

#### 1.1.1 Μορφολογικά και δομικά χαρακτηριστικά

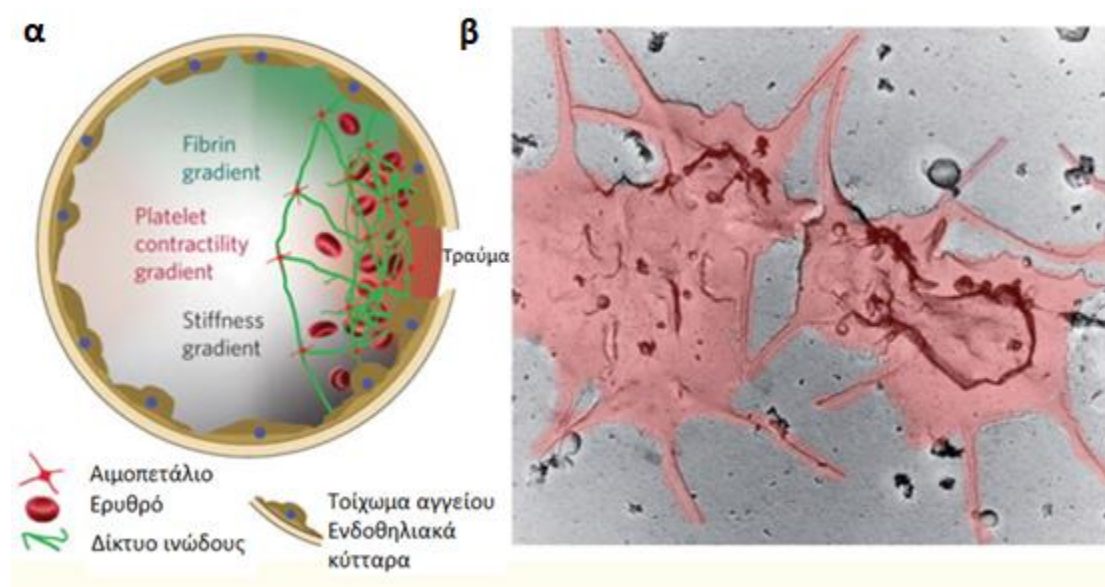
Ειδικότερα, τα αιμοπετάλια αποτελούν θραύσματα του κυτταροπλάσματος των μεγακαρυοκυττάρων τα οποία αποκόπτονται και απελευθερώνονται στη κυκλοφορία του αίματος (2) όπου και επιβιώνουν για 7 με 10 ημέρες και αποτελούν το δεύτερο πιο πολυπληθές είδος κυττάρων αίματος, μετά από τα ερυθροκύτταρα (4)(5). Τα αιμοπετάλια αποτελούν τα μικρότερα κυτταρικά στοιχεία του αίματος με διάμετρο μόλις 2 με 4  $\mu\text{m}$  και πληθυσμό 150.000 με 400.000 / $\mu\text{L}$  αίματος (6), ενώ ακόμη δεν διαθέτουν πυρήνα (7). Η κυτταρική τους μεμβράνη αποτελείται από μια διπλοστοιβάδα φωσφολιπιδίων η οποία εξωτερικά φέρει σε αφθονία τα φωσφολιποειδή Φωσφατιδυλοχολίνη και Σφιγγομυελίνη (8) καθώς επίσης και μια πληθώρα υποδοχέων που εξυπηρετεί την επικοινωνία των αιμοπεταλίων τόσο με τα διάφορα κύτταρα του αίματος και των αγγείων όσο και με την εξωκυττάρια ουσία (7). Επιπρόσθετα, τα απύρηνα αυτά κύτταρα διαθέτουν στο κυτταρόπλασμά τους διάφορα είδη κοκκίων (μεταξύ τους και τα λυσοσώματα) τα οποία περιέχουν

κυτταροκίνες και προπαρασκευασμένες διαλυτές πρωτεΐνες με αντιμικροβιακή και ανοσογόνο δράση, τις οποίες και απελευθερώνουν στη κυκλοφορία μόλις αυτά ενεργοποιηθούν (4)(9). Η διαδικασία αυτή συνήθως πυροδοτείται όταν τα αιμοπετάλια εντοπίσουν κάποιον παθογόνο μικροοργανισμό στη κυκλοφορία του αίματος (9). Αξίζει να σημειωθεί επίσης, πως το περιεχόμενο των κοκκίων τους αλλά και κάποιες ριβονουκλεοτιδικές αλληλουχίες (RNA) που περιέχουν τα αιμοπετάλια στο κυτταρόπλασμά τους, τα έχουν κληρονομήσει από τα προγονικά τους κύτταρα (4). Τα αιμοπετάλια, ωστόσο, δεν αποτελούν απλώς «οχήματα αποθήκευσης» κυτταροκινών και πρωτεϊνών, τις οποίες εκκρίνουν όταν οι συνθήκες το απαιτούν. Απεναντίας, διαθέτουν τα κυτταρικά όργανα και τον μοριακό εξοπλισμό που απαιτείται προκειμένου να είναι σε θέση να συνθέσουν αυτόνομα συγκεκριμένες πρωτεΐνες, ως εξειδικευμένη απάντηση σε κάποιο εξωγενές ερέθισμα (10).

### 1.1.2 Βασικός λειτουργικός ρόλος

Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη παύση της αιμορραγίας που είναι απόρροια τραυματισμού των αγγείων του αίματος, επιτελώντας έτσι την διαδικασία της «Αιμόστασης». Το δύσκολο αυτό έργο υλοποιείται χάρη στην ικανότητα των κυττάρων αυτών να συγκεντρώνονται και να προσκολλώνται στο σημείο τραυματισμού των αγγείων και αλληλεπιδρώντας με διάφορες πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας και του υποενδοθηλιακού χώρου, να δημιουργούν έναν σταθερό αιμοπεταλιακό θρόμβο (11) . Το σύνηθες σχήμα των αιμοπεταλίων σε κατάσταση ηρεμίας είναι δισκοειδές, ωστόσο μόλις τα κύτταρα αυτά εντοπίσουν αγγειακό τραυματισμό, τότε ενεργοποιούνται και το σχήμα τους αλλάζει από σφαιρικό σε ακανόνιστο με ψευδοπόδια (6), χάρη στον κυτταροσκελετό ακτίνης που διαθέτουν (2), προκειμένου να προσδεθούν στο σημείο τη αγγειακής βλάβης και να δημιουργήσουν αρχικά έναν αιμοστατικό φραγμό που παύει την αιμορραγία και ύστερα ένα σταθερό θρόμβο (12) (Εικόνα 1) . Προς επίρρωση των παραπάνω, τα αιμοπετάλια συμμετέχουν και στη διαδικασία πήξης του αίματος, δρώντας πράγματι ως «φρουροί» της αγγειακής ακεραιότητας,

γεγονός όμως που ταυτόχρονα αποτελεί Δαμόκλειο σπάθη για το κυκλοφορικό μας σύστημα (10). Συγκεκριμένα, ο αλόγιστος και ανεξέλεγκτος σχηματισμός θρόμβων από τα αιμοπετάλια μέσα στις αρτηρίες ονομάζεται Θρόμβωση και αποτελεί παθολογική κατάσταση για τον οργανισμό, η οποία μπορεί να επιφέρει ακόμα και Έμφραγμα του μυοκαρδίου ή Εγκεφαλικό επεισόδιο (4)(11). Εντούτοις, ο αιμοστατικός ρόλος των αιμοπεταλίων ανέκαθεν ήταν (και είναι) ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση ενός κλειστού, ακέραιου και υψηλής πίεσεως κυκλοφορικού συστήματος, ενώ την τελευταία δεκαπενταετία έχουν διαπιστωθεί και άλλες μη αιμοστατικές λειτουργίες των αιμοπεταλίων, εξίσου σημαντικές (5) .



**Εικόνα 1:** α) Τα αιμοπετάλια εντοπίζονται στο σημείο τραυματισμού και δημιουργείται ο θρόμβος. β) Ηλεκτρονική μικρογραφία ενεργοποιημένου αιμοπεταλίου με την εμφάνιση ψευδοπόδιων. (11)

## 1.2 Μηχανισμοί ενεργοποίησης αιμοπεταλίων

Είναι αξιοσημείωτο ότι τα αιμοπετάλια διαθέτουν ποικίλους υποδοχείς στην επιφάνειά τους, με άμεση συνέπεια την ενεργοποίηση και σύνδεση τους με

διαφορετικά είδη κυττάρων και ουσιών (1). Πολλοί υποδοχείς εκφράζονται συνεχώς στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων όπως ο GPIa, ο GPVI, η ιντεγκρίνη αIIbβ3 και οι PRRs υποδοχείς (pattern recognition receptors), ενώ κάποιοι άλλοι βρίσκονται αποθηκευμένοι στα κοκκία και εμφανίζονται στην επιφάνεια μετά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (11). Οι υποδοχείς λοιπόν που εκφράζονται, συμμετέχουν όχι μόνο στην λειτουργία της αιμόστασης αλλά και στην ανοσολογική απόκριση του οργανισμού, καθιστώντας τα αιμοπετάλια πρωταγωνιστές στη διαδικασία πήξης του αίματος και συνάμα προσδίδοντάς τους ένα σημαντικό ρόλο στην ανίχνευση και εξολόθρευση παθογόνων. Συνεπώς, τα αιμοπετάλια μπορούν να ενεργοποιηθούν όχι μόνο από το τραυματισμό κάποιου αγγείου αλλά και από βακτήρια, ιούς, παράσιτα καθώς και από το σύστημα του συμπληρώματος.

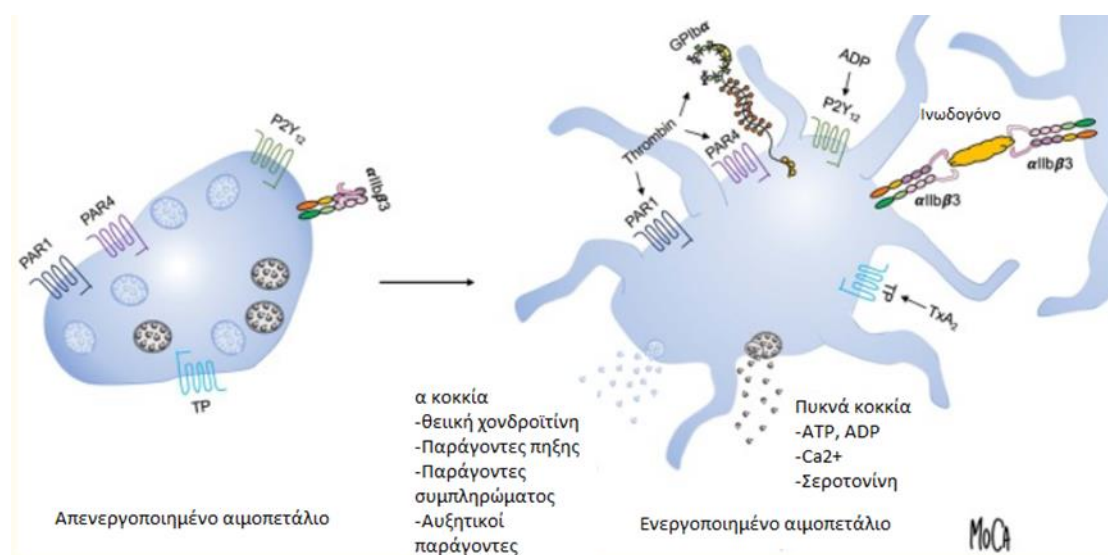
### 1.2.1 Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων λόγω τραύματος σε αγγείο

Αρχικά, συνηθέστερη αιτία ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι η διαταραχή της ακεραιότητας κάποιου αιμοφόρου αγγείου. Σε φυσιολογικές συνθήκες το ενδοθήλιο του αγγείου έχει την ιδιότητα να αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, παράγοντας προστακυκλίνη, οξειδίο του αζώτου (NO) και CD39, προλαμβάνοντας με αυτόν τον τρόπο την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα (4)(13). Με την διαταραχή όμως της ακεραιότητας του ενδοθηλίου του αγγείου, προκαλείται η συστολή του και δημιουργούνται μεταβολές στην διατμητική τάση (shear stress). Παράλληλα, τα κύτταρα αίματος, με πρώτα τα αιμοπετάλια, ανταποκρίνονται σε αυτές τις αλλαγές, προκειμένου να αποτρέψουν την απώλεια αίματος (11). Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο επιτυγχάνεται μέσω του παράγοντα Von Willebrand (VWF), σε συνθήκες υψηλής διατμητικής τάσης, ο οποίος είναι η γέφυρα μεταξύ ενδοθηλίου και αιμοπεταλίων, συνδέοντας το εκτεθειμένο κολλαγόνο του ενδοθηλίου με το σύμπλεγμα γλυκοπρωτεΐνης GP Ib-IX-V της επιφάνειας των αιμοπεταλίων (4). Το παραπάνω σύμπλεγμα GP Ib-IX-V, περιλαμβάνει τους υποδοχείς GPIa (~ 145 kD), GPIbβ (~ 22 kD), GPIX (~ 17 kD) και GVP (~ 82 kD) (11). Επιπλέον, μπορεί να επιτευχθεί άμεση σύνδεση των αιμοπεταλίων με το κολλαγόνο

μέσω των GP Ia//IIa και GPVI υποδοχέων τους, σε συνθήκες χαμηλής διατμητικής τάσης (4)(14). Με αυτόν τον τρόπο ενεργοποιούνται τα αιμοπετάλια, αλλάζει το σχήμα τους και τα κοκκία τους μεταφέρονται από το κυτταρόπλασμα στην επιφάνεια. Επίσης, αυξάνεται η συγγένεια των μορίων προσκόλλησης των αιμοπεταλίων, δηλαδή των γλυκοπρωτεϊνών GP Ib-V-X, GPIIb-IIIa και GPVI, αυξάνοντας έτσι τη σύνδεση των αιμοπεταλίων (15). Η αλληλεπίδραση των συζευγμένων με G-πρωτεΐνη υποδοχέων (GPCRs), όπως ο GPIIb, με τους διαλυτούς αγωνιστές τους, τον παράγοντα VWF ή το κολλαγόνο (16), ενεργοποιούν μια άλλη κατηγορία υποδοχέων στα αιμοπετάλια, τις ιντεγκρίνες και συγκεκριμένα τις αIIbβ3 (GPIIb/IIIa), ανβ3, α2β1 (GPIa/IIa, VLA-2 ή CD49b/CD29), α5β1 (VLA-5) και α6β1 (VLA-6) (1)(11)(17). Η μετατροπή των ιντεγκρινών, από ανενεργή σε ενεργή κατάσταση, προκύπτει μέσω της αλλαγής στη διαμόρφωση της α και β υπομονάδας των υποδοχέων αυτών (17). Ο πιο άφθονος υποδοχέας είναι η αIIbβ3 και βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων αλλά και στο εσωτερικό των α-κοκκίων. Η ενεργοποίηση της ιντεγκρίνης αIIbβ3, έχει ως αποτέλεσμα την σύνδεση των αιμοπεταλίων με το ινωδογόνο και τελικά τη συσώρευση των αιμοπεταλίων (Εικόνα 2). Η ιντεγκρίνη ανβ3 συνδέεται με την βιτρονεκτίνη, ενώ οι α5β1 και α6β1 συνδέονται με τη λαμινίνη και την ινονεκτίνη στο σημείο τραυματισμού του αγγείου (11)(14). Αυτή η ενεργοποίηση και σύνδεση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους, ισχυροποιείται με στοιχεία θρομβίνης που δημιουργούνται κατά την διαδικασία της πήξης. Η θρομβίνη συνδέεται με τα αιμοπετάλια μέσω των υποδοχέων τους PAR1 και PAR4 (υποδοχείς που έχουν ενεργοποιηθεί από πρωτεάση), μέσω των GPCRs καθώς και δια μέσου της GPIIb αλυσίδας του συμπλέγματος GPIIb-IX-V (18), βελτιώνοντας έτσι τον αναπτυσσόμενο θρόμβο. Αξίζει να σημειωθεί πως ο υποδοχέας PAR1 είναι αρκετά πιο ευαίσθητος στην θρομβίνη από ότι ο υποδοχέας PAR4 (τουλάχιστον 10 φορές πιο ευαίσθητος) αφού ανιχνεύει ακόμη και ελάχιστη συγκέντρωση θρομβίνης, όπως ~ 1 nM (11).

Κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων τους αποτελεί κομβικό σημείο. Η έκκριση παραγόντων που περιέχονται στα κοκκία όπως η διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) και η σεροτονίνη, προκαλούν την ενεργοποίηση και συσώρευση ακόμη περισσότερων

αιμοπεταλίων (13)(18). Επιπλέον, στο κυτταρόπλασμα των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων ενισχύεται η μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε A2 θρομβοξάνη (TxA<sub>2</sub>) και η απελευθέρωση της τελευταίας στη κυκλοφορία (13)(11) ενώ επέρχεται και περαιτέρω ενεργοποίηση των ιντεγκρινών. Οι υποδοχείς των αιμοπεταλίων για το ADP είναι οι P2Y<sub>1</sub>, P2Y<sub>12</sub>, P2X<sub>1</sub> και για την A2 θρομβοξάνη ο υποδοχέας TP, αντίστοιχα (11)(17). Έχει παρατηρηθεί ότι οι υποδοχείς P2Y<sub>1</sub> και P2Y<sub>12</sub> είναι υποδοχείς GPCRs και συνδέονται πράγματι με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Αντίθετα, ο υποδοχέας P2X<sub>1</sub>, δρα ως διάυλος ιόντων ασβεστίου και οδηγεί στην κυτταροσκελετική αναδιάταξη και επομένως στην αλλαγή σχήματος των αιμοπεταλίων (17).



**Εικόνα 2:** Ενεργοποίηση αιμοπεταλίου και απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων. (12)

### 1.2.2 Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων από παθογόνο μικρόβιο ή από το σύστημα συμπληρώματος

Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται επίσης μόλις ανιχνεύσουν μέσω των υποδοχέων τους συγκεκριμένα μοτίβα μορίων τα οποία ανήκουν σε εξωγενείς

παθογόνους μικροοργανισμούς. Η ενεργοποίηση αυτή επιτελείται χάρη στους υποδοχείς PRRs που διαθέτουν τα αιμοπετάλια οι οποίοι αναγνωρίζουν συγκεκριμένα μοτίβα ή μοριακά πρότυπα παθογόνων κατά την μόλυνση και είσοδό τους στον ανθρώπινο οργανισμό (9). Η παρουσία, δηλαδή, ενός αριθμού μορίων από παθογόνους μικροοργανισμούς, όπως οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS), είναι ικανή να ενεργοποιήσει τα αιμοπετάλια με αποτέλεσμα να ξεκινήσει η πήξη του αίματος (1). Αφού τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται, συσσωρεύονται και εξασθενούν την ανάπτυξη των παθογόνων, μαζί με τη βοήθεια κι άλλων κυττάρων ανοσίας, όπως των ουδετερόφιλων, με τα οποία και αλληλεπιδρούν (1). Μπορούν ακόμα να εσωτερικεύσουν μικρά βακτήρια και ιούς, μια διαδικασία που μοιάζει με την φαγοκυττάρωση, με την διαφορά ότι τα παθογόνα συντήκονται με τα α-κοκκία των αιμοπεταλίων και όχι με τα λυσοσώματα (15). Για αυτό τον λόγο, αναφέρεται ότι τα αιμοπετάλια μπορούν να δράσουν εξίσου ως θρομβοκύτταρα και ως ανοσοκύτταρα (9).

Προς επίρρωση των παραπάνω, είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί ότι έχει παρατηρηθεί μια ιδιαίτερη σχέση μεταξύ των αιμοπεταλίων και του συμπληρώματος. Φαίνεται ότι τα αιμοπετάλια και το συμπλήρωμα μπορούν να ενεργοποιηθούν μεταξύ τους με αμοιβαίο τρόπο. Συνήθως, το συμπλήρωμα ενεργοποιείται από βακτηριακές λοιμώξεις και έχει αποδειχτεί ότι το C1q (συστατικό του συμπληρώματος) είναι ικανό να ενεργοποιήσει τα αιμοπετάλια μέσω του C1qR υποδοχέα τους (19). Βέβαια, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μπορούν εξίσου να ενεργοποιήσουν το συμπλήρωμα (20), με μια διαδικασία που θα αναλυθεί στη συνέχεια.

Τα τελευταία δύο μονοπάτια ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, που αφορούν την «αφύπνιση» αυτών των κυττάρων από παθογόνους μικροοργανισμούς και από τη δράση του συμπληρώματος, εξετάζονται ενδελεχώς στο επόμενο κεφάλαιο καθώς υπάγονται στο πλαίσιο συμμετοχής των αιμοπεταλίων στην ανοσολογική απόκριση και στη παθογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων.



## 1.3 Αυτοάνοσα νοσήματα

### 1.3.1 Ορισμός και Επιδημιολογία

Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι απόρροια της αδυναμίας του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος να διαχωρίσει τα εαυτά κύτταρα του οργανισμού του από τα υπόλοιπα μη εαυτά, γεγονός που συχνά αναφέρεται ως «παραβίαση της ανεκτικότητας στο εαυτό». Επεξηγηματικά, η προαναφερθείσα έκφραση «ανεκτικότητα στο εαυτό» ή αλλιώς «ανοσολογική ανοχή» μεταφράζεται ως η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να αποφεύγει τη στόχευση και επίθεση σε εαυτά μόρια, κύτταρα ή ιστούς. Ιστορικά, η έννοια της «αυτοανοσίας» και οι μηχανισμοί που ευθύνονται για τις κλινικές της εκδηλώσεις έγιναν αρχικά αντιληπτές πριν από 50 περίπου χρόνια χάρη στις πρωτοποριακές μελέτες του Macfarlane Burnet. Από τότε και για αρκετό καιρό τα αυτοάνοσα νοσήματα θεωρούνταν σπάνια, ωστόσο σύμφωνα με πρόσφατες και ενδελεχείς επιδημιολογικές μελέτες, φαίνεται ότι προσβάλουν πλέον το 3-5 % του παγκόσμιου πληθυσμού. Πράγματι, στις μέρες μας εμφανίζονται περίπου 100 διακριτές αυτοάνοσες παθολογικές καταστάσεις. Τα αυτοάνοσα αυτά νοσήματα διακρίνονται σε οργανοειδικά, τα οποία προσβάλουν μόνο συγκεκριμένα όργανα (όπως η Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση), και σε συστηματικά τα οποία ευθύνονται για μια πληθώρα οργανικών δυσλειτουργιών καθώς προσβάλουν πολλαπλά όργανα (όπως ο Ερυθηματώδης Λύκος) (21).

Σύμφωνα με σύγχρονες θεωρίες, η ανάπτυξη αυτοάνοσου νοσήματος προϋποθέτει τόσο την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης όσο και την επιρροή που ασκούν διάφοροι επιγενετικοί παράγοντες στον άνθρωπο, καθώς ο συνδυασμός αυτών των δύο στοιχείων πυροδοτεί τελικά τα ανοσολογικά μονοπάτια που επιφέρουν την καταστροφή των ιστών του σώματος. Πράγματι, η παραπάνω διατύπωση φαίνεται να επιβεβαιώνεται από ποικίλες μελέτες που υποστηρίζουν ότι όταν ένα από δύο μονοζυγωτικά δίδυμα εμφανίσει αυτόανοση νόσο, τότε υπάρχει μεγάλη πιθανότητα, με μέσο όρο της τάξης του 12-67%, να νοσήσει και το άλλο δίδυμο από την αντίστοιχη ασθένεια (Πίνακας 1). Επιπρόσθετα, ο επιπολασμός και

η συχνότητα εμφάνισης των αυτοάνοσων νοσημάτων διαφέρει ανά γεωγραφική περιοχή καθώς επίσης παρατηρείται αυξημένη συχνότητα αυτών των νοσημάτων στις γυναίκες από ότι στους άντρες, με αναλογία που κυμαίνεται από 10 : 1 έως 1 : 1 (με εξαίρεση την νόσο Crohn όπου υπερέχουν οριακά οι άντρες με αναλογία 1 : 1.2) (Πίνακας 1). Ωστόσο, παρά τη σύγκλιση των παραπάνω δεδομένων στη κοινή αποδοχή ότι η εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και παρά τις εκτεταμένες έρευνες που διενεργούνται, δυστυχώς δεν υπάρχει ακόμη κάποιο γενετικό ή κλινικό «εργαλείο» που να υπολογίζει την πιθανότητα εμφάνισης τέτοιου είδους νοσημάτων. (21)

**Πίνακας 1:** Γεωεπιδημιολογικά στοιχεία μερικών αυτοάνοσων νοσημάτων (21).

Νόσος	Ηλικία εμφάνισης	Φύλο (θήλεα / άρρενα)	Μονοζυγωτικά δίδυμα	Περιστατικά ανά 100.000 ανθρώπους / χρόνο		
				Ευρώπη	Βόρεια Αμερική	Ασία και Μέση Ανατολή
Πολλαπλή Σκλήρυνση	20-40	2/1	9-31%	0.8-8.7	2.7-7.5	0.7-3.6
Διαβήτης τύπου Ι	6-13	1/1	13-48%	>20	10-20	<1
Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση	50-60	10/1	63%	1.4-3.1	2.7 (ΗΠΑ)	0.34-0.42
Αυτοάνοση Ηπατίτιδα	<40 (T1) 2-14 (T2)	4/1 (T1) 10/1 (T2)	Μειμονωμένα περιστατικά	1.07-3.0	0.5 (ΗΠΑ)	0.08-0.15 (Ιαπωνία)
Νόσος Graves	50-60	5/1	17-60%	21-50	38	120
Νόσος Crohn	15-30, 60-80	1/1.2	4%	3.1-12.7	6.9-20.2	0.24-1.34
Ελκώδης Κολίτιδα	15-30, 60-80	1/1	6.3-18.8%	4.1-16.5	8.3-19.2	0.36-6.02
Κοιλιοκάκη	Παιδική ηλικία	1/1	75-83%	1.5-8.7	0.9-9.1	Ασαφές

Νόσος Addison	15-45	0.8-2.4/1	Ασύμφωνο ποσοστό	0.56-6.20	1 (ΗΠΑ)	Ασαφές
Σύνδρομο Sjogren	40-50	9/1	Μεμονωμένα περιστατικά	5.3 (Βορειο-δυτική Ελλάδα)	3-5 (ΗΠΑ)	6.57
Ερυθματώδης Λύκος	30-50	9/1	11-25%	1.0-5.0	1.2-8.7	0.9-3.1
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	44-55	2/1	15-30%	9-36	31-45	8-42

### 1.3.2 Συμβολή αιμοπεταλίων στα αυτοάνοσα νοσήματα

Όπως έχει ήδη αναφερθεί και όπως προκύπτει από τις κλινικές έρευνες, η φλεγμονή αποδεικνύεται πως είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας αλλά και η παθοφυσιολογική βάση για διάφορες φλεγμονώδεις διαταραχές του οργανισμού καθώς και για την εμφάνιση αρκετών αυτοάνοσων νοσημάτων (22). Κάποια μόνο από αυτά τα νοσήματα, τα οποία θα μελετηθούν και στα επόμενα κεφάλαια της παρούσης έρευνας, είναι η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, ο Ερυθματώδης Λύκος, η Πολλαπλή Σκλήρυνση, η Ψωρίαση και το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (23)(24). Παράλληλα, τα αιμοπετάλια, πέρα από τις αιμοστατικές τους λειτουργίες, διαθέτουν την ικανότητα να παράγουν και να εκκρίνουν μια πληθώρα ανοσορυθμιστικών μορίων – μεσολαβητών της φλεγμονής, οδηγώντας έτσι στην έναρξη και ρύθμιση των διαδικασιών της φλεγμονής δια μέσου και της επικοινωνίας τους με άλλα αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα αλλά και με το ενδοθήλιο (25). Κατά συνέπεια, προκύπτει το συμπέρασμα ότι τα αιμοπετάλια και τα βιοδραστικά μόρια που εκκρίνουν αποτελούν ρυθμιστές της βλάβης που δημιουργείται στους ιστούς και συνεισφέρουν τα μέγιστα στη παθογένεια ποικίλων φλεγμονωδών διαταραχών του οργανισμού και ειδικά στις αυτοάνοσες νόσους (20) (10). Αναμφισβήτητα, λοιπόν, ο κυτταρικός αυτός πληθυσμός φαίνεται να επιτελεί ποικίλες λειτουργίες που αφορούν στην έμφυτη και επίκτητη ανοσία του οργανισμού συμμετέχοντας ενεργά στην ανοσολογική απόκριση μέσω διάφορων μηχανισμών, όπως αναλύεται και στη συνέχεια (2) .

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### 2.1 Ρόλος αιμοπεταλίων στην ανοσολογική απόκριση

Η γνώση μας αναφορικά με τη συμμετοχή των αιμοπεταλίων στη ρύθμιση της φλεγμονής αλλά και στη γενικότερη ανοσολογική απάντηση του οργανισμού, εμπλουτίστηκε σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Μολονότι για πάνω από έναν αιώνα θεωρούνταν ρυθμιστές μονάχα της αιμόστασης, τα αιμοπετάλια πλέον αναγνωρίζονται ως πανταχού παρών «φρουροί» του ανοσοποιητικού μας συστήματος, βοηθώντας στην πρόκληση και ρύθμιση της φλεγμονής ενώ ταυτόχρονα διαδραματίζουν έναν ζωτικής σημασίας ρόλο στην αποτελεσματική ανοσία του ανθρώπου (15). Πράγματι, τα κύτταρα αυτά δρουν επικουρικά τόσο στην εντόπιση και εξουδετέρωση παθογόνων μικροβίων που εισβάλλουν στον ανθρώπινο οργανισμό όσο και στην επαγωγή φλεγμονώδους αντίδρασης όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο. Η συμμετοχή των αιμοπεταλίων σε αυτές τις διάφορες ανοσολογικές απαντήσεις του έμφυτου αλλά και επίκτητου ανοσοποιητικού μας συστήματος, καθίσταται εφικτή χάρη στην ικανότητα των κυττάρων αυτών να επικοινωνούν άμεσα ή έμμεσα με τα υπόλοιπα κύτταρα του ανοσοποιητικού - όπως τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα, τα συστατικά του συμπληρώματος - και με τα ενδοθηλιακά κύτταρα (26). Η αλληλεπίδραση με τα λευκά αιμοσφαίρια του ανοσοποιητικού επιτυγχάνεται μέσω των κυτταροκινών και των μορίων που περιέχουν στα κοκκία τους ή στο κυτταρόπλασμά τους τα αιμοπετάλια και τα οποία εκκρίνουν μόλις ενεργοποιηθούν, καθώς επίσης και μέσω μιας πληθώρας υποδοχών και γλυκοπρωτεϊνών που φέρουν τα αιμοπετάλια στην κυτταρική τους μεμβράνη (11).

#### 2.1.1 Κοκκία αιμοπεταλίων και ανοσοδραστικό περιεχόμενο που εκκρίνουν

Η απουσία πυρήνα αλλά και η αδυναμία αντιγραφής και πολλαπλασιασμού των αιμοπεταλίων, δεν τα εμποδίζει από το να συμμετέχουν ενεργά σε ένα τεράστιο εύρος ανοσολογικών φυσιολογικών λειτουργιών στον οργανισμό μας. Τα κύτταρα

αυτά μπορούν να ανταποκρίνονται αποτελεσματικά σε διάφορα εξωτερικά ερεθίσματα και να αλληλεπιδρούν με κύτταρα του ανοσοποιητικού χάρη στο περιεχόμενο των κοκκίων που διαθέτουν (11). Συγκεκριμένα, τα αιμοπετάλια διαθέτουν τέσσερα είδη κοκκίων, τα α-κοκκία, τα πυκνά κοκκία, τα λυσοσώματα και τα T κοκκία, τα οποία περιέχουν και εκκρίνουν ουσίες και μόρια που δρουν ως μεσολαβητές της φλεγμονής και ως ρυθμιστές της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού (11)(27).

Τα α-κοκκία είναι το πιο πολυάριθμο είδος κοκκίων, αφού κάθε αιμοπετάλιο διαθέτει περίπου 50-80 α-κοκκία τα οποία περιέχουν ετερογενή μόρια - πρωτεϊνών κυρίως - τα οποία είτε απελευθερώνονται στη κυκλοφορία ύστερα από ενεργοποίηση του αιμοπεταλίου είτε εκφράζονται στην μεμβράνη του αιμοπεταλίου (27). Τα α-κοκκία είναι επίσης τα μεγαλύτερα σε μέγεθος (με διάμετρο 200-400 nm) και υπολογίζεται ότι περιέχουν περίπου 284 πρωτεΐνες (28). Οι πρωτεΐνες αυτές, που κατά κύριο λόγο είναι κυτταροκίνες, διαδραματίζουν κομβικό ρόλο στην προσκόλληση και δημιουργία συσσωματώματος από αιμοπετάλια στο σημείο της φλεγμονής, στην αφύπνιση και ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού αλλά και στη συνεργασία αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων με απώτερο σκοπό την αποτελεσματική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (11)(28).

Ειδικότερα, κάποιες από τις σημαντικότερες κυτταροκίνες που εκκρίνουν τα α-κοκκία είναι ο Παράγοντας αιμοπεταλίων 4 (PF4 ή CXCL4), η β-Θρομβοσφαιρίνη (β-TG), η κυτταροκίνη RANTES (CCL5), η κυτταροκίνη MIP-1α (CCL3) και το πεπτίδιο NAP-2 (πρωτεΐνη ενεργοποίηση ουδετερόφιλων -2 ή CXCL7), οι ανοσολογικές λειτουργίες των οποίων αποτυπώνονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2) (10). Ακόμη, τα α-κοκκία των αιμοπεταλίων φέρουν και πρωτεΐνες με αντι-μικροβιακή δράση, όπως η Θρομβοσιδίνη 1 και 2 (thromboscidin), επιδρώντας έτσι και στην έμφυτη ανοσολογική απάντηση του οργανισμού (11). Επιπρόσθετα, στα κοκκία αυτά περιέχονται και διάφοροι παράγοντες πήξης (παράγων V, XI, XIII κ.ά.), παράγοντες του συμπληρώματος, αυξητικοί παράγοντες (PDGF, TGF-β, EGF, VEGF κ.ά.) καθώς και μόρια προσκόλλησης (P-σελεκτίνη, CD40L, ινωδογόνο, ινονεκτίνη, παράγοντας vWF κ.ά) (1)(12) . Αξίζει να σημειωθεί ,ωστόσο, πως αρκετές από τις

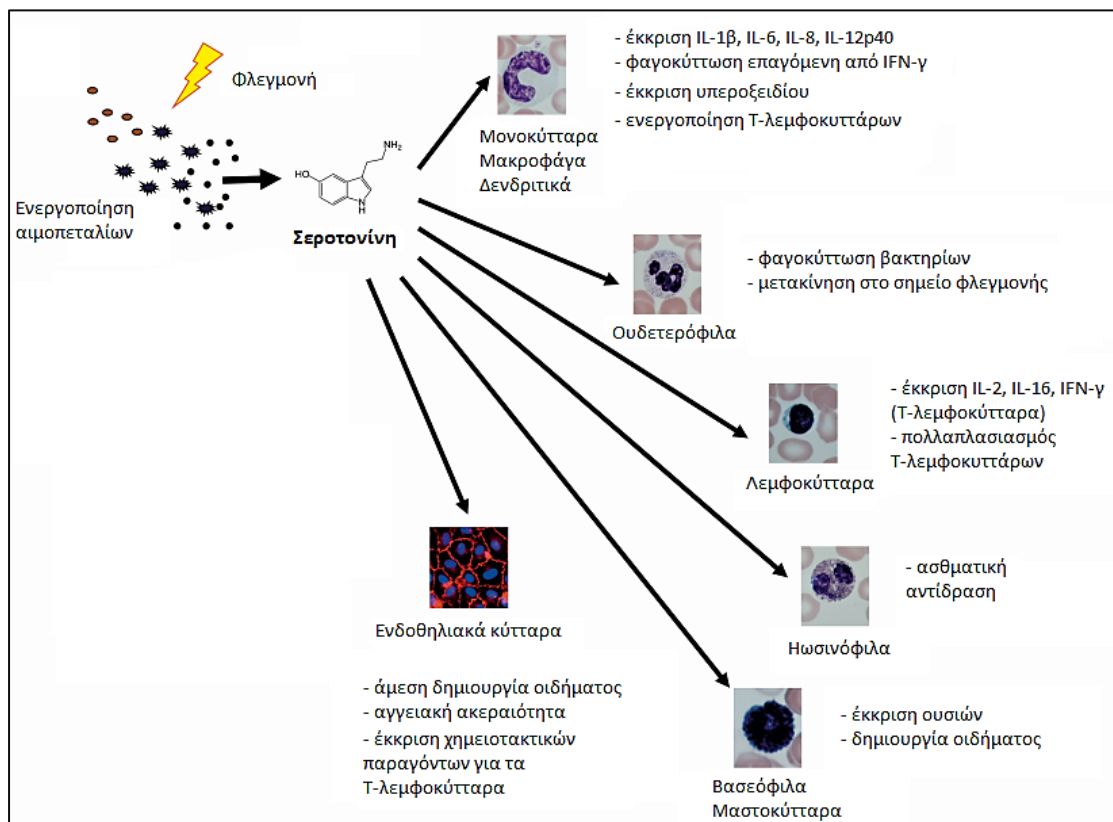
εκατοντάδες πρωτεΐνες που περιέχουν τα α-κοκκία, εξυπηρετούν αντίθετες λειτουργίες. Για παράδειγμα μια κυτταροκίνη μπορεί να επάγει την πρόκληση της φλεγμονής, ενώ μια άλλη κυτταροκίνη να επιφέρει τη λύση της φλεγμονής. Συνεπώς, γίνεται αντιληπτό πως τα αιμοπετάλια πράγματι διαθέτουν την ικανότητα να παράγουν συγκεκριμένη ανοσολογική απόκριση ανάλογα με το εξωτερικό ερέθισμα που τα ενεργοποιεί, γεγονός που τα καθιστά κομβικής σημασίας κύτταρα για το ανοσοποιητικό (11).

**Πίνακας 2:** Κύριες κυτταροκίνες που περιέχονται στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων και η ανοσολογική τους δράση (4) (10) (27) (28)

Κυτοκίνες	Ανοσολογική δράση
<b>Παράγοντας αιμοπεταλίων 4</b> (PF4 ή CXCL4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Η πιο άφθονη κυτταροκίνη των α-κοκκίων, απαραίτητη για σχηματισμό NET (εξωκυττάρια παγίδα ουδετερόφιλων), εμποδίζει απόπτωση ουδετερόφιλων, ρυθμίζει έκφραση του παράγοντα TNF (παράγοντα νέκρωσης όγκων) (10)</li> <li>➤ Επάγει φαγοκύττωση και απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτταροκίνων από τα λευκοκύτταρα, ενώ ρυθμίζει τη χημειοταξία των κυττάρων αυτών (27)</li> <li>➤ «Επιστρατεύει» τα μονοκύτταρα στο σημείο φλεγμονής και αυξάνει την οψωνοποίηση των Gram(-) βακτηρίων (4)</li> </ul>
<b>β-Θρομβοσφαιρίνη</b> (β-TG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα και τα κατευθύνει στο σημείο βλάβης ή φλεγμονής, επάγει την φαγοκυτταρική δραστηριότητα των μακροφάγων (28)</li> </ul>
<b>RANTES (CCL5)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Προάγει την χημειοταξία των μονοκυττάρων, των μακροφάγων και των T-λεμφοκυττάρων καθώς και την επιστράτευση αυτών κοντά στο ενδοθήλιο (27)</li> <li>➤ Επάγει την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και την διαφοροποίησή τους (4)</li> </ul>
<b>MIP-1α (CCL3)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Προάγει τη μετανάστευση των μονοκυττάρων και των μακροφάγων και επάγει την έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτταροκίνων από τα κύτταρα αυτά (27)</li> <li>➤ Ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα και τα ηωσινόφιλα και προάγει τη παραγωγή ανοσοσφαιρινών από τα B-λεμφοκύτταρα (28)</li> </ul>
<b>NAP-2 (Neutrophil Activation Protein-2 ή CXCL7)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα και τα κατευθύνει στο σημείο βλάβης ή φλεγμονής (28)</li> </ul>

Τα πυκνά κοκκία των αιμοπεταλίων, είναι περίπου 10 φορές λιγότερα από τα α-κοκκία, έχουν διάμετρο 150 nm και εμπεριέχουν μικρότερα μόρια όπως σεροτονίνη, ασβέστιο, μαγνήσιο, ATP και ADP (28)(29). Συγκεκριμένα, τα

αιμοπετάλια εκκρίνουν σεροτονίνη στα σημεία οξείας φλεγμονής, αυξάνοντας έτσι την επιστράτευση των ουδετερόφιλων στον ιστό που φλεγμαίνει (29), ενώ η απελευθέρωση του ADP στη κυκλοφορία έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ακόμα περισσότερων αιμοπεταλίων και την συσσώρευση αυτών δια μέσου των ιντεγκρινών που εκφράζονται στην επιφάνειά τους (17). Η αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου βοηθά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η εξωκυττάρια απελευθέρωση του βοηθάει στη μετάδοση του κυτταρικού σήματος για ενεργοποίηση περαιτέρω γειτονικών κυττάρων ενώ το μαγνήσιο λειτουργεί επικουρικά στην αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα ουδετερόφιλα. Ωστόσο, αποδεικνύεται πως η σεροτονίνη των πυκνών κοκκίων αποτελεί μία από τις πιο καθοριστικές ουσίες που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, αφού επιδρά ποικιλοτρόπως στη συντριπτική πλειοψηφία των κυττάρων του ανοσοποιητικού, όπως φαίνεται και στη παρακάτω εικόνα (Εικόνα 3) (29).



**Εικόνα 3:** Έκκριση σεροτονίνης (ως απόρροια ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων) και η ευεργετική επίδρασή της στα κύτταρα του ανοσοποιητικού (29)

Τα λυσοσώματα περιέχουν μια πληθώρα υδρολυτικών ενζύμων (10). Κατά κύριο λόγο εκκρίνουν πρωτεάσες, κάποιες από τις οποίες είναι η καρβοξυπεπτιδάση, η καθεψίνη D και E, η β-γλυκουρονιδάση, η ελαστάση και η κολλαγενάση (11)(29). Οι πρώτες δύο πρωτεάσες που αναφέρθηκαν συνεισφέρουν στον φλεγμονώδη ρόλο των αιμοπεταλίων (11), ενώ οι υπόλοιπες δρουν ως βακτηριοκτόνα ένζυμα διευκολύνοντας την εξουδετέρωση των παθογόνων (29). Τέλος, στα λυσοσώματα υπάρχουν επίσης ένζυμα τα οποία με την απελευθέρωσή τους εκτός της κυτταρικής μεμβράνης του αιμοπεταλίου, αναδιαμορφώνουν την εξωκυττάρια ουσία (11).

Έχει καταγραφεί επιπλέον μια νέα κατηγορία κοκκίων, τα T κοκκία, τα οποία διαθέτουν μια σωληνοειδής μορφολογία (tubular morphology), από την οποία προκύπτει η ονομασία τους και πιθανόν ανήκουν στο πυκνό σωληνοειδές σύστημα (DTS) (30)(31). Τα T κοκκία περιέχουν τον υποδοχέα TLR-9, την ισομεράση πρωτεϊνικών δισουλφιδικών δεσμών (PDI, protein disulfide isomerase) και την πρωτεΐνη VAMP-8 (Vesicle-associated membrane protein 8) (30)(31). Έχει δειχτεί ότι μετά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, τα T κοκκία οδηγούνται στην κυτταρική μεμβράνη και συμβάλουν στην έκκριση του TLR-9. Ωστόσο, η PDI εντοπίζεται αποκλειστικά στο DTS και ενώ αρκετές μελέτες υποστηρίζουν την απελευθέρωση της PDI από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, ακόμα δεν έχει αποδειχθεί η άμεση σύντηξη των μεμβρανών του DTS με την κυτταρική μεμβράνη (30).

### 2.1.2 Αντιμικροβιακές πρωτεΐνες και διαλυτοί μεσολαβητές της φλεγμονής που εκκρίνουν τα αιμοπετάλια

Πέρα από το πλούσιο περιεχόμενο των κοκκίων τους, τα αιμοπετάλια μόλις ενεργοποιηθούν από κάποιο εξωγενές ερέθισμα είτε εκκρίνουν ουσίες με βιοδραστικό περιεχόμενο τις οποίες φέρουν στο κυτταρόπλασμα τους είτε ακόμα συνθέτουν και εκκρίνουν πρωτεΐνες με αντιμικροβιακή δράση (AMP) (29). Αυτοί οι διαλυτοί μεσολαβητές που εκκρίνονται, ρυθμίζουν την αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα υπόλοιπα λευκοκύτταρα και καθορίζουν την φλεγμονώδη διαδικασία (11). Σημαντική βιοδραστική ουσία η οποία δεν είναι αποθηκευμένη στα



κοκκία αλλά στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων, είναι η β-ντεφενσίνη, μια κατιονική πρωτεΐνη με αντιβακτηριακή δράση. Συγκεκριμένα, τα αιμοπετάλια εκκρίνουν τρεις τύπους της, την β-ντεφενσίνη 1, 2 και 3. Η β-ντεφενσίνη 1 εκκρίνεται ως εξειδικευμένη ανοσολογική απάντηση στην α-τοξίνη του Χρυσίζων Σταφυλόκοκκου, επάγοντας τον σχηματισμό των NETs (εξωκυττάρια παγίδες ουδετερόφιλων) από τα ουδετερόφιλα και αναστέλλοντας την ανάπτυξη του βακτηρίου (29).

Μια ακόμη καθοριστική ουσία που παράγεται και εκκρίνεται από τα αιμοπετάλια είναι η Ιντερλευκίνη-1β (IL-1β). Η πρωτεΐνη αυτή είναι ζωτικής σημασίας για την επαγωγή επαρκούς και αποτελεσματικής ανοσολογικής απόκρισης και παράγεται ύστερα από ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από συγκεκριμένο ερέθισμα. Αν και τα αιμοπετάλια δεν έχουν πυρήνα, η παραγωγή της Ιντερλευκίνης-1β είναι εφικτή χάρη στο προϋπάρχον αγγελιοφόρο RNA (mRNA) (προερχόμενο από μεγακαρυοκύτταρα) που κωδικοποιεί την σύνθεση της και στον απαραίτητο οργανικό εξοπλισμό, τα οποία διαθέτουν τα αιμοπετάλια στο κυτταρόπλασμά τους (28). Η Ιντερλευκίνη-1β ασκεί ένα μεγάλο εύρος επιδράσεων στα λευκοκύτταρα και στο ενδοθήλιο, καθώς είναι καθοριστική τόσο για την έκκριση πολλών ακόμη άλλων κυτταροκινών όσο και για την φλεγμονή που λαμβάνει χώρα στα αγγεία (26). Ειδικότερα, η κυτταροκίνη αυτή δρα κατά την οξεία φάση της φλεγμονής ενεργοποιώντας τα κύτταρα του ανοσοποιητικού (και κυρίως τα Τ-λεμφοκύτταρα) ενώ παράλληλα αυξάνει την διαπερατότητα του ενδοθηλίου επάγοντας την έκκριση NO και την προσκόλληση των ουδετερόφιλων στο ενδοθήλιο (29)(4)(27). Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί πως η Ιντερλευκίνη-1β αυξάνει την πιθανότητα σύνδεσης των αιμοπεταλίων με το κολλαγόνο και το ινωδογόνο, ενώ παρουσία κολλαγόνου επάγει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων (4).

Άλλη μια σημαντική κυτταροκίνη που εκκρίνεται από τα αιμοπετάλια, αλλά δεν είναι αποθηκευμένη στα κοκκία τους, είναι η πρωτεΐνη HMGB1 (high mobility group box 1) (29). Η κυτταροκίνη αυτή επιδρά αποφασιστικά στην έναρξη σχηματισμού θρόμβου και συμμετέχει στην επιστράτευση των λευκοκυττάρων στο σημείο βλάβης ενώ παράλληλα αυξάνει και το προσδόκιμο επιβίωσης τους. Επίσης, σε νόσους όπως η Συστημική Σκλήρυνση παρατηρήθηκε πως η HMGB1 πρωτεΐνη

επάγει τον σχηματισμό NETs (32). Καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει εξίσου και ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), ο οποίος όταν συντίθεται και εκκρίνεται φαίνεται να επάγει τον σχηματισμό συσσωματώματος μεταξύ αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων αλλά και μεταξύ αιμοπεταλίων και μονοκυττάρων στο αίμα. Επιπρόσθετα, ο PAF ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια προκαλώντας τη σύνθεση και έκκριση της Ιντερλευκίνης-1β από αυτά (26), ενώ πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν την συνεισφορά του παράγοντα στη παθογένεια διάφορων αυτοάνοσων νοσημάτων, φλεγμονωδών διαταραχών ακόμα και περιπτώσεις καρκίνου (29). Τέλος, ένας ακόμη διαλυτός μεσολαβητής της φλεγμονής όπου απελευθερώνεται από το κυτταρόπλασμα των αιμοπεταλίων είναι η Θρομβοξάνη. Συγκεκριμένα, όπως έχει ήδη προαναφερθεί, η Θρομβοξάνη προκύπτει λόγω της μετατροπής του αραχιδονικού οξέος στο κυτταρόπλασμα των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων (13)(11). Η δράση της, λοιπόν, περιλαμβάνει την επαγωγή της διαφοροποίησης του πληθυσμού των T-λεμφοκυττάρων και την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων, συμμετέχοντας έτσι ενεργά στη φλεγμονώδη διαδικασία (28).

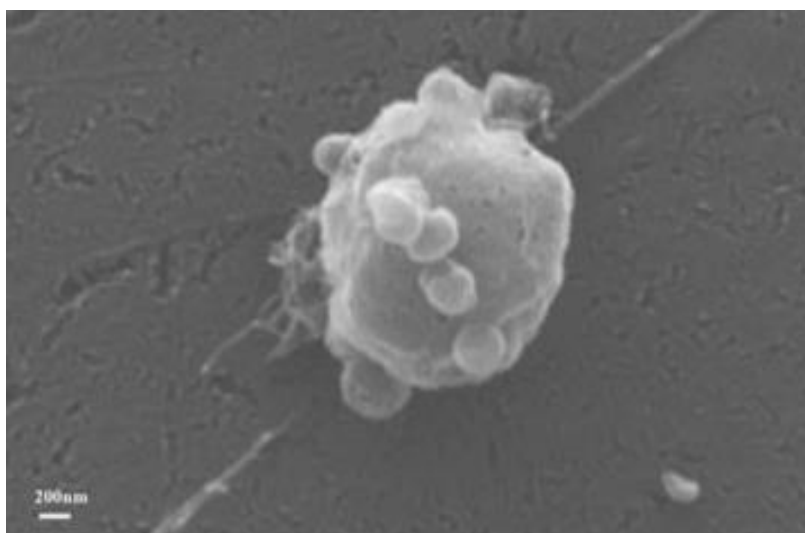
### 2.1.3 Μικροσωματίδια που απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια

Ένας ακόμη μηχανισμός που διαθέτουν στο «οπλοστάσιο» τους τα αιμοπετάλια προκειμένου να συμμετέχουν ενεργά στην ανοσολογική απόκριση του οργανισμού, είναι η απελευθέρωση μικροσωματιδίων (11). Μικροσωματίδια απελευθερώνονται και από πολλά άλλα είδη κυττάρων, όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λευκοκύτταρα και τα καρκινικά κύτταρα, ωστόσο η πλειονότητα των μικροσωματιδίων που κυκλοφορούν στα υγρά του ανθρώπινου οργανισμού προέρχονται από τα αιμοπετάλια (28)(11). Τα μικροσωματίδια είναι μικρά κυστίδια προερχόμενα από την μεμβράνη των κυττάρων με διάμετρο 0,1-1 μM τα οποία λειτουργούν ως «οχήματα μεταφοράς» ουσιών και μορίων (28) (Εικόνα 4). Σύμφωνα με πρωτεομικές αναλύσεις, στα μικροσωματίδια που προέρχονται από αιμοπετάλια (PMVs) έχουν βρεθεί πάνω από 600 διακριτές πρωτεΐνες (11).

Γενικότερα, τα μικροσωματίδια αυτά μπορεί να περιέχουν νουκλεϊκά οξέα, πρωτεΐνες, λιπίδια ή και μικρότερα μόρια (32). Κατά κύριο λόγο, στις λιπιδικές

αυτές μεμβράνες εσωκλείονται μόρια προσκόλλησης των αιμοπεταλίων (όπως η P-σελεκτίνη), χημειοκίνες (όπως η RANTES) και κυτταροκίνες (όπως η Ιντερλευκίνη-1β). Έχει παρατηρηθεί ότι το περιεχόμενο των μικροσωματιδίων επάγει την μετακίνηση των μονοκυττάρων κοντά στο σημείο φλεγμονής του ενδοθηλίου των αγγείων, επιφέροντας παράλληλα κατά αυτόν τον τρόπο την επιδείνωση της αθηροσκλήρωσης των αγγείων αυτών (28)(4). Προς επιβεβαίωση της παραπάνω παρατήρησης, σύγχρονες μελέτες αποδεικνύουν πως ασθενείς με ποικίλες θρομβωτικές ή φλεγμονώδεις διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό μικροσωματιδίων που προέρχονται από αιμοπετάλια στην κυκλοφορία του αίματός τους (11). Εξίσου αυξημένος αριθμός μικροσωματιδίων από αιμοπετάλια παρατηρείται και σε αρκετές περιπτώσεις λοίμωξης από ιούς της γρίπης ή σε τυχόν τραυματισμό κάποιου αγγείου. Στην τελευταία περίπτωση, τα μικροσωματίδια επάγουν την επιστράτευση και έκκριση αγγειογενετικών παραγόντων στο σημείο της αγγειακής βλάβης, προασπίζοντας έτσι την αγγειακή ακεραιότητα (4).

Παρομοίως, σε μόλυνση από βακτήρια τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και απελευθερώνουν στη κυκλοφορία μικροσωματίδια που περιέχουν Ιντερλευκίνη-1β, γεγονός που ενισχύει την διαδικασία της φλεγμονής σε περιπτώσεις Ρευματοειδούς αρθρίτιδας, όπως θα αναλυθεί και στο επόμενο κεφάλαιο (11). Τέλος, τα PMVs δύνανται να περιέχουν και κάποια μόρια RNA, όπως τα μικρά μόρια miRNA. Τα miRNA είναι πολύ μικρές αλληλουχίες RNA (μήκους 20-22 νουκλεοτιδίων) τα οποία ωστόσο διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην έκφραση των γονιδίων, αποτελώντας μια τάξη γονιδιακών ρυθμιστών (28)(4). Έχει βρεθεί πως τα αιμοπετάλια διαθέτουν πάνω από 250 διαφορετικά ταυτοποιημένα είδη miRNA τα οποία και μπορούν να μεταφέρουν σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού μας, μέσω των μικροσωματιδίων που απελευθερώνουν. Αξίζει επίσης να σημειωθεί πως έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα miRNA από αιμοπετάλια στη κυκλοφορία ασθενών με στεφανιαία νόσο ή σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου στο παρελθόν, γεγονός που εξαίρει τη σημασία των μικροσωματιδίων που προέρχονται από αιμοπετάλια τόσο για την λειτουργία τους στην ανοσολογική απόκριση όσο και για την συμμετοχή τους στην φλεγμονώδη διαδικασία (28).



**Εικόνα 4:** Ηλεκτρονική μικρογραφία ανθρώπινων ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων που εμφανίζουν βλάστηση μικροσωματιδίων. Τα μικροσωματίδια λόγω του μεγέθους τους έχουν την ικανότητα να διεισδύουν στους ιστούς, για αυτό το λόγο θεωρούνται αποτελεσματικοί φορείς ουσιών. Τα μικροσωματίδια καθώς και το περιεχόμενό τους επηρεάζουν και διεγείρουν τα κύτταρα-στόχους και εμφανίζονται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως στα αυτοάνοσα νοσήματα, σε λοιμώξεις και καρδιαγγειακές διαταραχές (33)(34)

#### 2.1.4 Κύριοι υποδοχείς που συνεισφέρουν στην ανοσολογική δραστηριότητα των αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια εκτός από τους κλασικούς υποδοχείς που αξιοποιούνται ευρέως στη διαδικασία της αιμόστασης και οι οποίοι μελετήθηκαν στην ενότητα 1.2.1, διαθέτουν και άλλους υποδοχείς χάρη στους οποίους μπορούν και αλληλεπιδρούν με τα περισσότερα είδη των λευκοκυττάρων. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα αιμοπετάλια διαθέτουν PRRs υποδοχείς που αναγνωρίζουν συγκεκριμένα μοτίβα παθογόνων που εισέρχονται στον οργανισμό. Σε αυτή τη κατηγορία υποδοχέων ανήκουν οι υποδοχείς TLRs (Toll-like receptors), NLRs (Nod-like receptors) και CLR (C-type lectin-like receptors) (9). Επίσης, τα αιμοπετάλια

διαθέτουν υποδοχείς για σύνδεση με ανοσοσφαιρίνες (FcR) αλλά και με συστατικά του συμπληρώματος (1). Δίνεται λοιπόν η δυνατότητα στα αιμοπετάλια μέσω αυτών και άλλων υποδοχέων να συνδεθούν με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και να επιφέρουν την ενεργοποίηση των τελευταίων (19).

Αρχικά, τα αιμοπετάλια διαθέτουν στην επιφάνεια τους και τους 10 τύπους TLRs υποδοχέων που υπάρχουν, ωστόσο έως τώρα μόνο οι TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR7 και TLR9 υποδοχείς διακρίνονται για την λειτουργία τους (9). Σε γενικές γραμμές, οι υποδοχείς αυτοί βοηθούν στην σύνδεση των αιμοπεταλίων με μικροοργανισμούς (όπως ιούς και βακτήρια) και με άλλα κύτταρα τα οποία ενεργοποιούν. Κατά κύριο λόγο, έχουν μελετηθεί οι TLR2 και TLR4 οι οποίοι αναγνωρίζουν δομικά συστατικά παθογόνων (κυρίως βακτηρίων), προκαλούν την παραγωγή NO και ενεργοποιούν την G-πρωτεϊνική κινάση (15). Συγκεκριμένα, ο TLR2 μπορεί να συνδεθεί με πεπτίδια Gram(-) ή Gram(+) βακτηρίων (σε συνδυασμό με τον TLR1 ή τον TLR6 υποδοχέα) με αποτέλεσμα να ενισχύει την έκφραση της P-σελεκτίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων (19). Ο TLR4 όταν συνδεθεί ειδικά με τον λιποπολυσακχαρίτη των Gram(-) βακτηρίων προκαλεί την έκκριση κυτταροκίνων (όπως ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων) και ενεργοποιεί τον πυρηνικό παράγοντα NF- $\kappa$ B (15)(9). Σε αντίθεση με τους TLR2 και TLR4, οι υποδοχείς TLR3, TLR7 και TLR9 βρίσκονται στο εσωτερικό των αιμοπεταλίων και αναγνωρίζουν παράγωγα νουκλεοτιδίων. Συγκεκριμένα, ο TLR3 υποδοχέας αναγνωρίζει το δίκλωνο RNA (dsRNA), ενώ ο TLR7 υποδοχέας αναγνωρίζει το μονόκλωνο RNA (ssRNA) ιών, συμπεριλαμβανομένου του ιού της γρίπης, του HIV-1, της ηπατίτιδας C και του δάγγειου πυρετού (αυτοί οι ιοί εσωκλείονται εντός των αιμοπεταλίων). Ο TLR9 ανιχνεύει δίκλωνο DNA (dsDNA) βακτηρίων ή ιών που περιέχει μη μεθυλιωμένα δινουκλεοτίδια CpG (νησίδια CpG) καθώς επίσης αναγνωρίζει και μια κατηγορία παθογόνων προϊόντων DAMP (damage-associated molecular pattern).

Οι NLRs υποδοχείς βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα των αιμοπεταλίων και ρυθμίζουν την φλεγμονώδη απόκριση και την απόπτωση των κυττάρων (9). Περισσότερο έχει μελετηθεί ο υποδοχέας NLRP3 (NOD, leucine-rich repeat, and pyrin domain-containing protein 3) ο οποίος παίζει καθοριστικό ρόλο στην δημιουργία του φλεγμονοσώματος και στην ενεργοποίηση της κασπάσης-1 των

αιμοπεταλίων (4). Απόρροια των παραπάνω, είναι η έκκριση μικροσωματιδίων πλούσια σε Ιντερλευκίνη-1β από τα αιμοπετάλια, η οποία επάγει την φλεγμονώδη αντίδραση και αυξάνει την διαπερατότητα του ενδοθηλίου. Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός ότι σε μόλυνση από τον ιό DENV και σύνδεση του ιού με τον υποδοχέα TLR4 των αιμοπεταλίων, ενεργοποιείται εξίσου και ο NLRP3 υποδοχέας (9), ενώ ακόμη έχει παρατηρηθεί ότι το οξειδωμένο μιτοχονδριακό DNA (mtDNA), που απελευθερώνεται σε περιβάλλον φλεγμονής και από τα ίδια αιμοπετάλια, δύναται και αυτό να ενεργοποιήσει τον NLRP3 (35).

Όσον αφορά την οικογένεια των CLR's υποδοχέων των αιμοπεταλίων, δυο εξ αυτών έχουν την μεγαλύτερη κλινική σημασία, αφού συμμετέχουν στη παθολογία αρκετών μολυσματικών ασθενειών, και αυτοί είναι ο DC-SIGN και ο CLEC-2. Ο DC-SIGN υποδοχέας αναγνωρίζει N-συνδεδεμένες γλυκάνες με υψηλή περιεκτικότητα μαννόζης που βρίσκονται στις ιϊκές πρωτεΐνες του φακέλου των ιών, με αποτέλεσμα ιοί όπως ο HIV-1 και ο DENV να συνδέονται με τα αιμοπετάλια. Επιπλέον, ο υποδοχέας αυτός αναγνωρίζει και μια κατηγορία DAMP, συγκεκριμένα το εξωκυτταρικό μιτοχονδριακό DNA, προκαλώντας έτσι την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (9). Ο CLEC-2 είναι υποδοχέας τύπου ITAM (Immunoreceptor tyrosine-based activation motif) και εκφράζεται στην επιφάνεια πολλών κυττάρων του ανοσοποιητικού όπως στα T-λεμφοκύτταρα, στα δενδριτικά κύτταρα αλλά και στα αιμοπετάλια (19). Παρομοίως και ο CLEC-2 συνδέεται με ιούς, όπως ο HIV-1 και ο DENV, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στη παθολογία και επίπτωση των νόσων αυτών. Επιπλέον, ο CLEC-2 αναγνωρίζει την ποδοπλανίνη (Grp38) η οποία εντοπίζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των λεμφικών αγγείων (11) και φαίνεται ότι η σύνδεση τους διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στις βακτηριακές λοιμώξεις (9).

Τα ανθρώπινα αιμοπετάλια ωστόσο πέρα από τους PRRs υποδοχείς, εκφράζουν και τον FcγRIIa υποδοχέα ο οποίος είναι ο μόνος που αναγνωρίζει το σταθερό τμήμα "Fc" της IgG ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης (9). Ο υποδοχέας αυτός μαζί με τους υποδοχείς CLEC-2 και FcγR αποτελούν τους τρεις υποδοχείς που εκφράζουν τα αιμοπετάλια και ανήκουν στην οικογένεια των ανοσοϋποδοχέων ITAM (36). Ο FcγRIIa υποδοχέας παρέχει τη δυνατότητα στα αιμοπετάλια να συνδέονται έμμεσα με ανοσοσυμπλέγματα (immune complexes, IC) και με

οψωνινοποιημένα (με IgG σωμάτια) βακτήρια ή ιικά σωμάτια (37)(9). Επομένως, αντισώματα IgG που έχουν συνδεθεί με βακτήρια ή ιούς αναγνωρίζονται από τον FcγRIIIa υποδοχέα και ακολουθεί ύστερα η σύνδεση του αιμοπεταλίου με την συγκεκριμένη ανοσοσφαιρίνη και το συνολικό IC, γεγονός που τελικά οδηγεί στην ενεργοποίηση του αιμοπεταλίου (9). Συν τις άλλους, έχει αποδειχθεί ότι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (πρωτεΐνη οξείας φάσης) επάγει την σύνδεση των αιμοπεταλίων με τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα κύτταρα, δια μέσου του υποδοχέα FcγRIIIa (37). Ακόμη, φαίνεται πως ο υποδοχέας FcγRIIIa συνεργάζεται και με άλλους υποδοχείς των αιμοπεταλίων, όπως το σύμπλεγμα GPIIb-IX-V ή η ιντεγκρίνη αIIbβ3, συμβάλλοντας στην περαιτέρω ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και επάγοντας τη δράση τους όχι μόνο στην αιμόσταση αλλά και στην εξουδετέρωση του παθογόνου (37)(9).

Τέλος, τα αιμοπετάλια εκφράζουν υποδοχείς και για συστατικά του συστήματος του συμπληρώματος, με σημαντικότερο τον υποδοχέα C1qR ο οποίος αναγνωρίζει το συστατικό C1q και ενεργοποιεί το συμπλήρωμα. Ακόμη, μέσω αυτού του υποδοχέα τα αιμοπετάλια δύνανται να συνδεθούν με την πρωτεΐνη A του Χρυσίζων Σταφυλόκοκκου (*Staphylococcus aureus*) και έτσι να αλληλεπιδράσουν άμεσα με το βακτήριο αυτό (11). Κατά συνέπεια, ο υποδοχέας C1qR όχι μόνο ενεργοποιεί το σύστημα του συμπληρώματος, επάγοντας ακόμα μεγαλύτερη έμφυτη ανοσιακή απόκριση, αλλά συμμετέχει και στις διαδικασίες της φλεγμονής, της πήξης του αίματος και της ενδαγγειακής μόλυνσης (6).

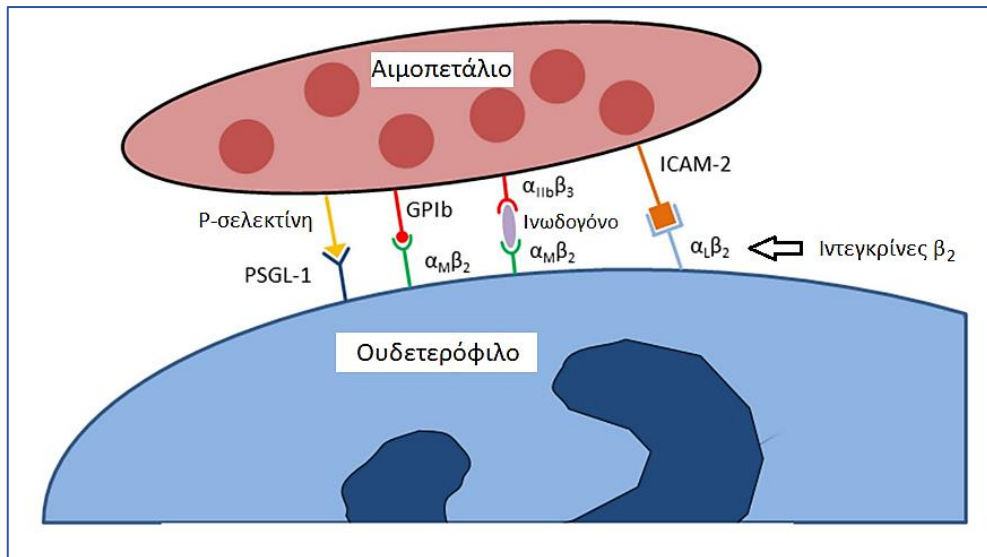
### 2.1.5 Άμεση αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα λευκοκύτταρα

Η αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα λευκοκύτταρα είναι καθοριστική για την προετοιμασία και πυροδότηση της ανοσιακής απάντησης. Τα ουδετερόφιλα είναι το πιο πολυπληθές είδος λευκοκυττάρων στον άνθρωπο και μαζί με τα μονοκύτταρα σηματοδοτούν την έναρξη της ανοσολογικής απόκρισης και την ενεργοποίηση των ανοσοδραστικών μηχανισμών των κυττάρων του ανοσοποιητικού

(4). Σε προηγούμενη ενότητα αναλύθηκε εις βάθος η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και των λοιπών ειδών λευκοκυττάρων μέσω των σημάτων που εκπέμπουν οι κυτταροκίνες και οι διαλυτοί μεσολαβητές της φλεγμονής που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Η άμεση αλληλεπίδραση και σύνδεση, ωστόσο, των αιμοπεταλίων με τα λευκοκύτταρα είναι εξίσου βαρύνουσας σημασίας για την άμυνα του οργανισμού και επιτυγχάνεται χάρη στα μόρια προσκόλλησης που φέρουν τα αιμοπετάλια, όπως θα δούμε και στη συνέχεια.

Αρχικά, κύρια οδός επικοινωνίας και αλληλεπίδρασης μεταξύ αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων, είναι ο άξονας που δημιουργείται μεταξύ της P-σελεκτίνης των αιμοπεταλίων και του συνδέσμου της PSGL-1 που βρίσκεται στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων (4). Η P-σελεκτίνη είναι ένα μόριο προσκόλλησης που φέρουν τα αιμοπετάλια στα  $\alpha$ -κοκκία τους και το οποίο εκφράζεται στην επιφάνειά τους, όταν αυτά ενεργοποιηθούν (27). Αυτή συνδέεται με κύτταρα που εκφράζουν στην επιφάνειά τους τον PSGL-1, όπως τα ουδετερόφιλα (κυρίως), τα μονοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και άλλα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια (1)(27)(19). Η σύνδεση της P-σελεκτίνης με τον PSGL-1 είναι απαραίτητη για την μετακίνηση των ουδετερόφιλων στο σημείο της αγγειακής βλάβης ή της φλεγμονής και για την προσκόλληση τους στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και το ενδοθήλιο (11). Μόλις επιτευχθεί η ένωση P-σελεκτίνης και PSGL-1, επέρχεται η παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) από τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα που έχουν ενεργοποιηθεί, επάγεται η ενεργοποίηση και στρατολόγηση των ουδετερόφιλων στο σημείο που έλαβε χώρα η παραπάνω ένωση, καθίσταται δυνατή η δια-ενδοθηλιακή μετακίνηση κυτταρικών πληθυσμών καθώς επίσης ενεργοποιούνται οι ιντεγκρίνες των λευκοκυττάρων (19). Συγκεκριμένα, μόλις ενεργοποιηθεί η ιντεγκρίνη- $\beta$ 2 (ή αλλιώς Mac-1) των ουδετερόφιλων, τότε αυτή συνδέεται με το ινωδογόνο ή τον υποδοχέα GP1ba ή τον υποδοχέα ICAM-2 ή τον υποδοχέα JAM-3 ή και με άλλους συνδέσμους-υποδοχείς των αιμοπεταλίων, ισχυροποιώντας έτσι την αρχική ένωση της P-σελεκτίνης με τον σύνδεσμο PSGL-1 (26) (Εικόνα 5).



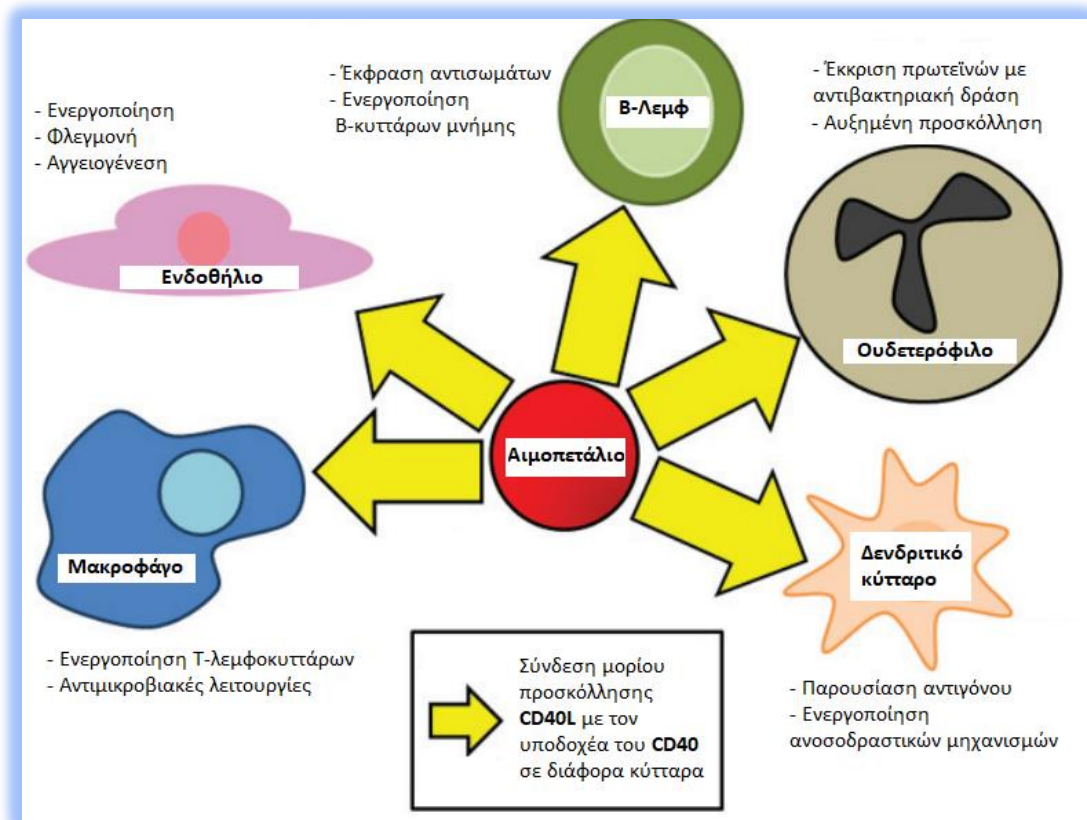


**Εικόνα 5:** Μόρια προσκόλλησης που συμβάλλουν στη σύνδεση και αλληλεπίδραση ανάμεσα στα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια (17).

Κατά αυτόν τον τρόπο προκύπτει ένα συσσωμάτωμα αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων, το οποίο σύμφωνα με *in vitro* μελέτες επάγει την ενεργοποίηση των μηχανισμών σύνθεσης και έκκρισης κυτταροκίνων από τα λευκοκύτταρα και ειδικά από τα ουδετερόφιλα (26). Εντούτοις, έχει αποδειχθεί πως συσσωματώματα των παραπάνω κυττάρων συνεισφέρουν στη παθογένεια διάφορων παθολογικών φλεγμονωδών καταστάσεων και επιδεινώνουν κλινικά σύνδρομα όπως λόγου χάρη αυτό της σήψης (26). Πράγματι, η αλληλεπίδραση αυτή μεταξύ αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων μπορεί να είναι πρόσκαιρη και όχι διαρκής αλλά επάγει την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και αυξάνει την φαγοκυτταρική τους δραστηριότητα, αποτελώντας κλινική παράμετρο για ποικίλες παθολογικές διαταραχές (15). Συνεπώς, διακοπή ή παρεμπόδιση της σύνδεσης της P-σελεκτίνης με τον PSGL-1 σύνδεσμο και άρα απουσία συσσωματώματος αιμοπεταλίων-ουδετερόφιλων, συνεπάγεται με μείωση και υποχώρηση της υπάρχουσας φλεγμονής (19).

Ένας ακόμη τρόπος σύνδεσης και αλληλεπίδρασης μεταξύ αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων παρέχεται δια μέσου του μορίου προσκόλλησης CD40L που βρίσκεται στα αιμοπετάλια. Ο υποδοχέας για αυτή τη γλυκοπρωτεΐνη είναι ο CD40 και βρίσκεται σε πολλά είδη κυττάρων όπως τα Β-λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα,

τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα ουδετερόφιλα (19)(11). Κατά συνέπεια, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, που παράγουν το 90% του διαλυτού CD40L που υπάρχει στη κυκλοφορία (38), μπορούν να συνδεθούν με όλους τους παραπάνω κυτταρικούς πληθυσμούς ρυθμίζοντας και πυροδοτώντας ένα μεγάλο εύρος ανοσιακών αποκρίσεων, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 6). Ειδικότερα, η αλληλεπίδραση με τα παραπάνω κύτταρα μέσω της “γέφυρας” CD40L-CD40 έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ROS από τα ουδετερόφιλα (εξαιρετικά τοξικές μορφές που βοηθούν στην αποδόμηση και εξουδετέρωση παθογόνων), την παραγωγή αντιγονοειδικών αντισωμάτων IgG, την ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων και Τ-λεμφοκυττάρων, την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων αλλά και την αύξηση της κυτταροτοξικής δράσης των Τ-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων (17)(19).



**Εικόνα 6:** Αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού μέσω του CD40L και ανοσοδραστικά γεγονότα που πυροδοτούνται (39).

Προς επίρρωση των παραπάνω, η σύνδεση των αιμοπεταλίων με τα ουδετερόφιλα είναι ζωτικής σημασίας για έναν επιπλέον λόγο, τη δημιουργία NETs. Τα NETs θεωρούνται ιδιαίτερα σημαντικοί ρυθμιστές της έμφυτης ανοσίας, αφού αιχμαλωτίζουν και εξουδετερώνουν παθογόνα μόρια ή μικροοργανισμούς που ανιχνεύονται στη κυκλοφορία του αίματος (4)(11). Επί παραδείγματι, όπως έχει ήδη προαναφερθεί, η α-τοξίνη του *S. aureus* επάγει την έκκριση της β-ντεφενσίνης από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια του ανθρώπου, με τα τελευταία να συνδέονται με τα ουδετερόφιλα και να πυροδοτούν τον σχηματισμό NET και την εξουδετέρωση του εν λόγω βακτηρίου (4)(1). Αυτές οι εξωκυττάρια παγίδες αποτελούνται τόσο από προϊόντα του πυρήνα (ιστόνες, αποσυμπυκνωμένη χρωματίνη, DNA) όσο και από προϊόντα των κοκκίων των ουδετερόφιλων (αντιμικροβιακές πρωτεΐνες, ελαστάση, μυελοπεροξειδάση, μεταλλοπρωτεϊνάσες) τα οποία αποβάλλονται στον εξωκυττάριο χώρο και διαμορφώνουν αυτόν τον σχηματισμό που εξολοθρεύει παθογόνους μικροοργανισμούς (11)(1). Ωστόσο, πέρα από την ευεργετική τους δράση και σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, τα NETs φαίνεται να συμμετέχουν εξίσου στη παθογένεια φλεγμονωδών διαταραχών και αυτοάνοσων νοσημάτων ή ακόμα και στην ανάπτυξη θρομβωτικών ανωμαλιών με δυσοίωνες επιπτώσεις για τον άνθρωπο (10)(17)(29) .

Στις παραπάνω παθολογικές καταστάσεις αλλά και στην ευρύτερη ανοσιακή απάντηση του οργανισμού συνεισφέρει και η αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα μονοκύτταρα. Συγκεκριμένα, τα μονοκύτταρα καλούνται και αυτά στο σημείο της αγγειακής βλάβης ή της φλεγμονής από τα αιμοπετάλια και προσκολλώνται στο ενδοθήλιο πιο γρήγορα και πιο ισχυρά από ότι τα ουδετερόφιλα. Τα επιστρατευμένα στο σημείο της φλεγμονής μονοκύτταρα επάγουν άμεσα την παραγωγή και έκκριση κυτταροκινών και χημειοτακτικών παραγόντων, μεταφέρουν το ερέθισμα “υπάρξεως βλάβης” και σε άλλα λευκοκύτταρα, ενώ ακόμα δύνανται να μετακινηθούν πιο εύκολα από σημείο σε σημείο της φλεγμονής. Παρ’ όλα αυτά, η σύνδεση και η δημιουργία συσσωματώματος από αιμοπετάλια και μονοκύτταρα στο σημείο της φλεγμονής, παρατηρείται σε μια ποικιλία φλεγμονωδών, θρομβωτικών και αυτοάνοσων νοσημάτων. Επιπλέον, το πλήθος των συσσωματωμάτων αυτών αποτελεί ευαίσθητο δείκτη ενεργοποίησης των

αιμοπεταλίων και σημαντικό βιοδείκτη επίπτωσης νόσων, όπως παραδείγματος χάρη των Στεφανιαίων συνδρόμων (26).

Τέλος, τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν επίσης με τα κύτταρα Kupffer και τα δενδριτικά κύτταρα, δύο κατηγορίες κυτταρικών πληθυσμών που επιτελούν λειτουργίες εξαιρετικά σημαντικές για την επαρκή ανοσολογική απόκριση του οργανισμού και ειδικά για την εξουδετέρωση παθογόνων μικροβίων (26). Αρχικά, τα κύτταρα Kupffer βρίσκονται κυρίως στο ήπαρ, όπου και διέρχεται και «φιλτράρεται» συνεχώς το αίμα. Τα κύτταρα αυτά μόλις εντοπίσουν τυχόν μόλυνση στη κυκλοφορία από εξωγενή παθογόνο μικροοργανισμό, ενεργοποιούν και κινητοποιούν τα αιμοπετάλια μέσω της ιντεγκρίνης GPIIb (CD41), πυροδοτώντας μια σειρά από διαδικασίες που επάγουν την φαγοκυττάρωση και εξάλειψη των παθογόνων (32). Επιπρόσθετα, τα δενδριτικά κύτταρα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην αναγνώριση του παθογόνου ή του ξένου αντιγόνου, στον επιτυχή συνδυασμό έμφυτων και επίκτητων ανοσοαποκρίσεων αλλά και στις διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα σε αλλεργίες ή αυτοάνοσα νοσήματα. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, λοιπόν, προάγουν την ωρίμανση και την διαφοροποίηση των δενδριτικών κυττάρων προκειμένου να ενεργοποιήσουν τις παραπάνω ανοσοδραστικές λειτουργίες τους. Συν τοις άλλοις, τα αιμοπετάλια φαίνεται να μπορούν να ρυθμίσουν ακόμη και τη σύνθεση και έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκίνων από τα δενδριτικά κύτταρα, γεγονός που επισφραγίζει την σημασία της αλληλεπίδρασης και συνεργασίας μεταξύ των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και των δενδριτικών κυττάρων (26).

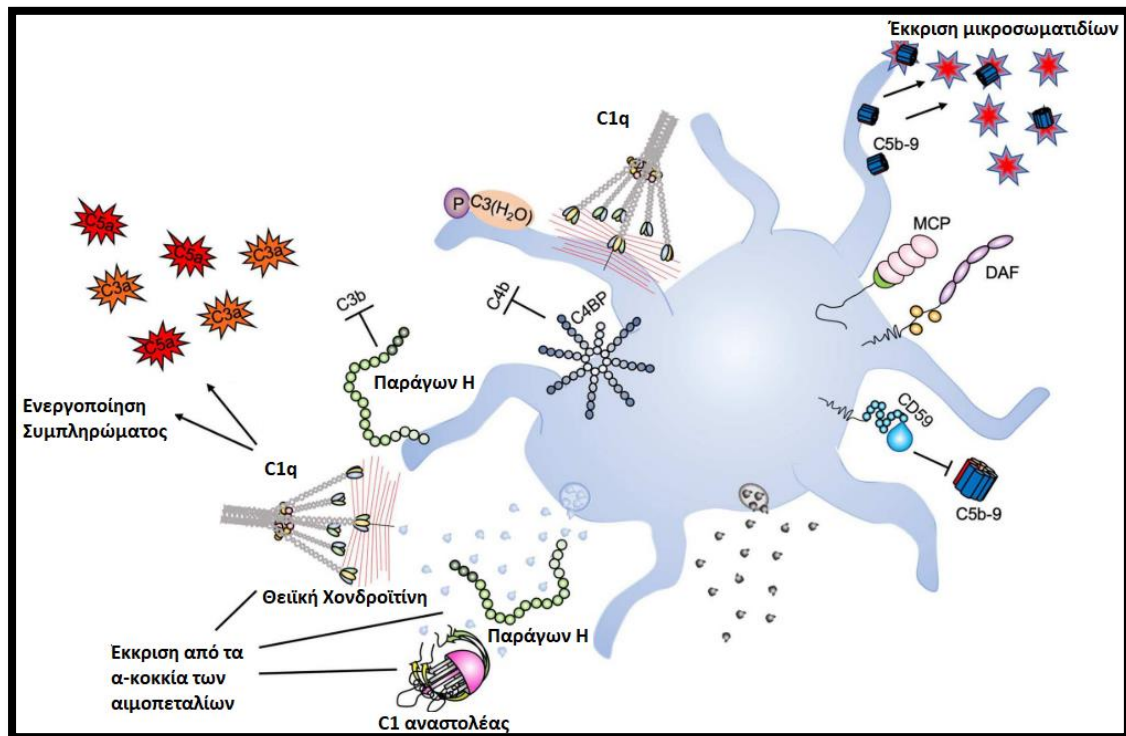
#### 2.1.6 Αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με το σύστημα συμπληρώματος

Εκτός από την αλληλεπίδραση και συνεργασία με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού που προαναφέρθηκε, τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν ενεργά και δια μέσου πολλών οδών και με το σύστημα του συμπληρώματος. Το σύστημα αυτό συνεισφέρει ποικιλοτρόπως στην άμυνα του οργανισμού, προάγοντας την

εξουδετέρωση παθογόνων μικροβίων και εξωγενών βλαπτικών παραγόντων, μέσω της διαδικασίας της οψωνοποίησης και της φαγοκύττωσης από άλλα κύτταρα (6). Συνεπώς, η επικοινωνία μεταξύ αιμοπεταλίων και συμπληρώματος αυξάνει ακόμη περισσότερο την έμφυτη ανοσία του ανθρώπου (11). Κατ' αρχάς ενεργοποιημένα αιμοπετάλια που εκφράζουν Ρ-σελεκτίνη στην επιφάνειά τους δύνανται να πυροδοτήσουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, καθώς επάγουν την εναπόθεση του συστατικού του συμπληρώματος C3b πάνω σε αυτά και τη παραγωγή των συστατικών C3a και C5b-9 (27). Πράγματι, η Ρ-σελεκτίνη λειτουργεί ως πρωτεΐνη που συνδέει τα αιμοπετάλια με το C3b συστατικό του συμπληρώματος και ύστερα σηματοδοτεί την παραγωγή και άλλων συστατικών. Τα C1q, C4, C3 και C9 είναι κάποια μόνο από τα συστατικά του συμπληρώματος που παρατηρούνται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων (38), από όπου επάγεται συχνά η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η δημιουργία των συστατικών του (20).

Η εναπόθεση, ωστόσο, αρκετών συστατικών του συμπληρώματος στη κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων δεν οφείλεται αποκλειστικά στην δράση της Ρ-σελεκτίνης αλλά και στην έκκριση της Θεϊκής Χονδροϊτίνης. Η Θεϊκή Χονδροϊτίνη αποτελεί τη πιο άφθονη γλυκοζαμινογλυκάνη (πολυσακχαρίτης) που βρίσκεται στο πλάσμα του αίματος του ανθρώπου και απελευθερώνεται από τα α-κοκκία των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Η εκκρινόμενη αυτή γλυκοζαμινογλυκάνη συνδέεται με το συστατικό C1q και πυροδοτεί την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 7) (38). Επιπρόσθετα, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια προάγουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος μέσω της απελευθέρωσης πρωτεϊνικών κινασών και ATP στον εξωκυττάριο χώρο, αλλά και μέσω της φωσφορυλίωσης των συστατικών C3 και C3b (11). Άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι η διαδικασία ενεργοποίησης του συμπληρώματος που μεσολαβείται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια είναι μια επαρκώς ελεγχόμενη διαδικασία (6)(38). Συγκεκριμένα, στην μεμβράνη των αιμοπεταλίων υπάρχει μια πληθώρα ρυθμιστικών παραγόντων του συμπληρώματος όπως οι CD55 (ή DAF), CD59, κλαστερίνη, CD46 και άλλοι που ρυθμίζουν την εν λόγω διαδικασία. Επιπλέον, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια διαθέτουν στα

α-κοκκία τους και διαλυτούς ρυθμιστικούς παράγοντες του συμπληρώματος όπως ο παράγων H, η πρωτεΐνη C4BP και ο αναστολέας C1, οι οποίοι εκκρίνονται και συμμετέχουν εξίσου στη ρύθμιση της ενεργοποίησης του συμπληρώματος (ΕΙΚΟΝΑ 6) (12)(6).



**Εικόνα 7:** Αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενεργοποιημένου αιμοπεταλίου και συστατικών του συμπληρώματος (12).

Τα αιμοπετάλια, επίσης, δύνανται να ενεργοποιήσουν το συμπλήρωμα ακόμα και χωρίς άμεση επαφή των ίδιων των κυττάρων με τα συστατικά του συμπληρώματος, αλλά απλώς και μόνο με την απελευθέρωση μικροσωματιδίων. Τα μικροσωματίδια αυτά που απελευθερώνονται από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, φέρουν τον υποδοχέα gC1qR μέσω του οποίου συνδέονται και αλληλεπιδρούν με το συστατικό C1q ενώ πολλές φορές φέρουν και τα συστατικά C1q και C5b-9 καθώς κυκλοφορούν στο πλάσμα του αίματος. Απόρροια των παραπάνω είναι η ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος ακόμα και στα πιο απομακρυσμένα σημεία του σώματος, χάρη στα μικροσωματίδια αυτά. Συμπερασματικά, τόσο τα ίδια τα αιμοπετάλια όσο και τα μικροσωματίδια που

απελευθερώνουν, είναι ικανά να προξενήσουν και να υποστηρίξουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, γεγονός που διαδραματίζει μεν καθοριστικό ρόλο στην εξουδετέρωση μικροβίων αλλά και που συνεισφέρει δε στη παθοφυσιολογία διάφορων αγγειακών και φλεγμονωδών διαταραχών (27).

Η αλληλεπίδραση όμως μεταξύ αιμοπεταλίων και συμπληρώματος δεν είναι μονόπλευρη αλλά αμφίδρομη. Όπως προκύπτει από έρευνες, αρκετές πρωτεΐνες του συμπληρώματος αλληλεπιδρούν με τα αιμοπετάλια και επιφέρουν την ενεργοποίησή τους (22). Ειδικότερα, σε αρκετές περιπτώσεις το συστατικό C1q συνδέεται με τα αιμοπετάλια, τα ενεργοποιεί, αυξάνει την έκφραση Ρ-σελεκτίνης στην επιφάνεια τους και έτσι επάγει την περαιτέρω ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Το συστατικό C1q επίσης δραστηριοποιεί τα αιμοπετάλια παρουσιάζοντας σε αυτά ανοσολογικά σύμπλοκα (immune complexes), προκειμένου να κινητοποιήσουν τις φαγοκυτταρικές λειτουργίες των αιμοπεταλίων που θα εξολοθρεύσουν το παθογόνο μικρόβιο που εισήλθε στον οργανισμό. Τέλος, όταν ενεργοποιείται το σύστημα του συμπληρώματος από κάποιο απειλητικό εξωγενές ερέθισμα (μολυσματικό ή μη), παράγονται τα συστατικά C3a και C5a που ονομάζονται και αναφυλατοξίνες. Τα αιμοπετάλια φέρουν υποδοχείς και για τα δύο αυτά συστατικά και έτσι μόλις συνδεθούν με αυτά, ενεργοποιούνται και αλληλεπιδρούν με τα υπόλοιπα κύτταρα του ανοσοποιητικού πυροδοτώντας την κατάλληλη ανοσολογική απόκριση (6).

## 2.2 Ο διπλός ρόλος των αιμοπεταλίων στη φλεγμονή

Όπως έχει γίνει αντιληπτό και όπως προκύπτει από μία πληθώρα κλινικών μελετών, τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο τόσο στην πρόκληση και επαγωγή της φλεγμονής όσο και στην λύση της. Προηγουμένως, αναφέρθηκε η σημασία της αλληλεπίδρασης των αιμοπεταλίων με τα υπόλοιπα κύτταρα του ανοσοποιητικού και με το σύστημα συμπληρώματος, που συνεισφέρει σε αυτή τη διαδικασία. Ωστόσο, η διττής φύσεως λειτουργία των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους διαδικασίας οφείλεται και στην δυνατότητα των ίδιων των κυττάρων αυτών να παράγουν ουσίες που καθορίζουν

την πορεία της φλεγμονής. Οι ουσίες αυτές ανήκουν στην κατηγορία των εικοσανοειδών (λιπιδικές μορφές) και πρακτικά δρουν ως μεσολαβητές των διαδικασιών της φλεγμονής, επιτελώντας ακόμη και αντίθετες λειτουργίες πολλές φορές, ανάλογα με το στάδιο της φλεγμονής. Μόλις τα αιμοπετάλια ενεργοποιηθούν, παράγουν αυτόνομα τέτοιες ουσίες όπως η θρομβοξάνη, η προσταγλαδίνη E2 και D2, το εικοσανοειδές 12-HETE και οι ισοπροστάνες, που είναι όλα μόρια με προφλεγμονώδεις ιδιότητες και προάγουν την συνάθροιση και συνεργασία διάφορων κυττάρων του ανοσοποιητικού. Ειδικότερα, η συνεργασία μεταξύ αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή λευκοτριενών, οι οποίες σχετίζονται με τη διαρκή αύξηση και εξέλιξη της φλεγμονής (10).

Η λύση της φλεγμονής από την άλλη, είναι μια ενεργή διαδικασία που επέρχεται με αλλαγή στις τάξεις των μεσολαβητών της φλεγμονής και συγκεκριμένα με τις ρεσολβίνες, τις προτεκτίνες, τις μαρεσίνες και τις λιποξίνες να καταλαμβάνουν την θέση των λευκοτριενών, των προσταγλαδίνων και της θρομβοξάνης. Οι λιποξίνες παράγονται δια μέσου τριών διαφορετικών μονοπατιών με ένα εκ των οποίων να λαμβάνει χώρα στα συσσωματώματα που σχηματίζουν τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια με τα ουδετερόφιλα. Μία από τις λιποξίνες που παράγονται χάρη σε αυτά τα συσσωματώματα είναι η λιποξίνη B4, η οποία έχει αντιφλεγμονώδη δράση, καταπολεμά και αδρανοποιεί τις λευκοτριένες, παύει την παραγωγή κυτταροκίνων, μειώνει την διαπερατότητα του ενδοθηλίου και ελαττώνει την δράση των ουδετερόφιλων. Αντίστοιχα, η προσταγλαδίνη H2 μεταφέρεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια στα ενδοθηλιακά κύτταρα όπου και μετατρέπεται σε προστακυκλίνη, η δράση της οποίας αντισταθμίζει τελικά τη δράση της θρομβοξάνης. Οι ρεσολβίνες, οι προτεκτίνες και οι μαρεσίνες που παράγουν τα αιμοπετάλια (αλλά και τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα) προάγουν την επούλωση των πληγών και των τραυμάτων, αδρανοποιούν τις λευκοτριένες, περιορίζουν τη δράση του πυρηνικού παράγοντα (NFκB) και αυξάνουν την φαγοκύτωση αποπτωτικών κυττάρων όπως λόγω χάρη των ουδετερόφιλων (10)(17).



Η φαγοκύττωση αποπτωτικών κυττάρων και δη των ουδετερόφιλων από τα μακροφάγα είναι απαραίτητη για την εξομάλυνση και τον ολοκληρωτικό τερματισμό της φλεγμονής. Είναι πράγματι ζωτικής σημασίας η απομάκρυνση των ουδετερόφιλων από το σημείο της φλεγμονής, αφού πρώτα έχει προηγηθεί η εξουδετέρωση του παθογόνου μικροβίου ή της αιτίας της φλεγμονής των ιστών, καθώς σε αντίθετη περίπτωση ίσως προκύψει εκτεταμένη βλάβη των φλεγμόντων ιστών αντί για επούλωση. Προς επιβεβαίωση του παραπάνω ισχυρισμού, τυχόν αδυναμία του οργανισμού να πυροδοτήσει την φαγοκυτταρική δράση των μακροφάγων έναντι των ουδετερόφιλων και άλλων αποπτωτικών κυττάρων που βρίσκονται στο σημείο της φλεγμονής, σχετίζεται με την παθογένεια πολλών χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών (17).

Απόρροια όλων των παραπάνω δράσεων εν τέλει, είναι η ολοκλήρωση και διακοπή των φλεγμονωδών διαδικασιών, η επαναφορά των κυττάρων του ανοσοποιητικού σε ανενεργή κατάσταση και η απομάκρυνσή τους από το σημείο που φλεγμαίνει, η λύση της φλεγμονής και τελικά η επούλωση των τραυμάτων των ιστών (10). Συμπερασματικά, η δράση των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων είναι καταλυτική όσον αφορά την προετοιμασία και την έναρξη της φλεγμονώδους διαδικασίας καθώς επιστρατεύουν και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού και εκκρίνουν ποικίλους διαλυτούς μεσολαβητές της φλεγμονής (15). Εν τούτοις τα ίδια αυτά κύτταρα δρουν εξίσου καθοριστικά και στην λύση της φλεγμονής, προάγοντας την παύση των φλεγμονωδών ερεθισμάτων από τα διάφορα κύτταρα που βρίσκονται στο σημείο και επιδιώκοντας την επούλωση των ιστικών βλαβών (10).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

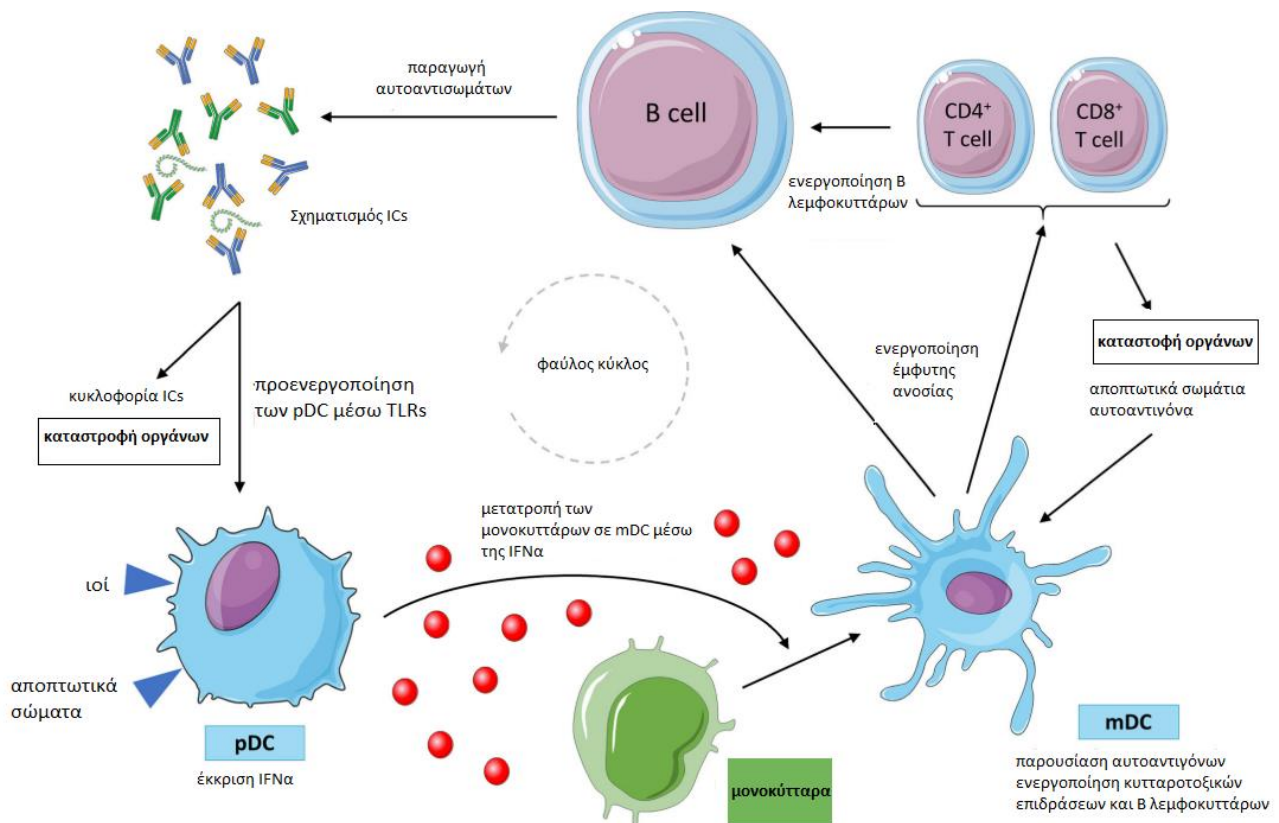
### 3.1 Αιμοπετάλια και Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (SLE)

#### 3.1.1 Παθοφυσιολογία του SLE

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (SLE) είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος, γνωστή για την πολυπλοκότητα της, καθώς προσβάλλει διάφορα όργανα, προκαλώντας ποικίλα συμπτώματα. Συγκεκριμένα, πρόκειται για την μη φυσιολογική ενεργοποίηση της έμφυτης και προσαρμοστικής ανοσίας. Η συνεργασία των δενδριτικών, T και B λεμφοκυττάρων προκαλούν την παραγωγή των αυτοαντισωμάτων (35). Τα δενδριτικά κύτταρα χωρίζονται σε μυελοειδή (mDC) και τα πλασματοκυτταρικά (pDC). Η σύνδεση των δενδριτικών κυττάρων με αντιγόνα του ίδιου οργανισμού, προκαλεί την απελευθέρωση κυτταροκινών (IL-1, IL-6) στρατολογώντας κι άλλα ανοσοκύτταρα (35). Επίσης, προκαλεί την έκφραση ενός ισχυρού παράγοντα φλεγμονής, της IFN-α1, η οποία συνδέεται με την αυξημένη ενεργοποίηση αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, παραγωγή αντισωμάτων και απόπτωση. Με αυτόν τον τρόπο, ενεργοποιούνται τα T και B λεμφοκύτταρα και παράγονται αυτοαντισώματα (40)(41)(36). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αυστηρά ελεγχόμενη διαδικασία της απόπτωσης οδηγεί στην κυκλοφορία και την έκθεση πυρηνικών επιτόπων, προκαλώντας την αυτοανοσία (36)(35). Σε συνδυασμό με τα παραπάνω, σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχει και η ανεπάρκεια του παράγοντα C1q και C4, η οποία οδηγεί στην ελαττωμένη απέκκριση νουκλεϊκών αυτοαντιγόνων, δίνοντας την ευκαιρία στα αυτοαντισώματα να συνδεθούν με αυτά (35)(42). Τα αντιγόνα-στόχοι αποτελούν κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες, στοιχεία κυτταρικής επιφάνειας και πυρηνικά συστατικά όπως το DNA και οι ιστόνες (43). Τα αντισώματα που παράγονται στους ασθενείς με SLE χωρίζονται ανάλογα με τον στόχο τους, σε αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και anti-dsDNA που είναι κυρίως IgG αντισώματα. Η σύνδεση των αυτοαντισωμάτων με τα αντίστοιχα αυτοαντιγόνα δημιουργούν ανοσοσυμπλέγματα (44), τα οποία προκαλούν την ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και των αιμοπεταλίων (35). Για

παράδειγμα, τα αντί-dsDNA αντισώματα συνδεδεμένα με DNA διεγείρουν τα μονοκύτταρα μέσω των TLRs υποδοχέων (43). Ως αποτέλεσμα της παραπάνω ενέργειας, προκαλείται απελευθέρωση μιας πληθώρας κυτταροκινών και σε συνδυασμό με την απόπτωση και την απελευθέρωση DAMPs, προκύπτει ένας φαύλος κύκλος ενεργοποίησης ανοσοκυττάρων, φλεγμονής και καταστροφής των ιστών σε διάφορα όργανα (35)(43) (Εικόνα 8). Ο υποδοχέας FcγRIIA εκφράζεται σε πολλά κύτταρα όπως τα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα σιτευτικά κύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα. Πειράματα έδειξαν ότι τα κύτταρα που εκφράζουν τον FcγRIIA διευκολύνουν τη συγκράτηση των IC στα νεφρά, ενισχύοντας την νεφρίτιδα λύκου (44). Νέες μελέτες κάνουν λόγο για την συνεισφορά της ανοσοσφαιρίνης IgE στη παθογένεια του SLE, καθώς ενεργοποιεί ισχυρά τα βασεόφιλα, οδηγώντας στην αύξηση των Th2 κυττάρων αλλά και άλλων κυττάρων όπως μονοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα, B λεμφοκύτταρα, NK και αιμοπετάλια, αφού όλα τα παραπάνω κύτταρα διαθέτουν υποδοχέα FcεRI. Με αυτόν τον τρόπο εκκρίνονται προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χημειοκίνες. Επιπλέον, συμμετέχει στη σύλληψη και παρουσίαση αντιγόνου (APEX, MPG και CLIP4) προωθώντας την ενεργοποίηση των T και B λεμφοκυττάρων (35). Πρόσφατα έχει μελετηθεί ένα νέο σύνολο κυττάρων, τα Th9, χαρακτηριζόμενα από την έκκριση της κυτταροκίνης IL-9, η οποία βρέθηκε αυξημένη στους ασθενείς με SLE. Η συγκεκριμένη κυτταροκίνη οδηγεί στην μετανάστευση των σιτευτικών κυττάρων στα όργανα, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στη φλεγμονή ανάλογα τα σήματα από το μικροπεριβάλλον (35).

Η σοβαρότητα της νόσου ποικίλει και συνήθως εντοπίζονται βλάβες στο δέρμα, στις αρθρώσεις, στους νεφρούς, στους πνεύμονες, και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (43)(44). Επομένως, συνήθεις εκδηλώσεις είναι το εξάνθημα, η αρθρίτιδα, η σπειραματονεφρίτιδα αλλά και αιματολογικές ανωμαλίες όπως η λευκοκυτταροπενία και η θρομβοκυτταροπενία (36). Παράλληλα, έχουν καταγραφεί ποικίλες περιπτώσεις θρομβώσεων και φαίνεται ότι η αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα αποτελεί κύρια αιτία θνησιμότητας σε ασθενείς με SLE (45).



**Εικόνα 8:** Ιοί, αποπτωτικά σώματα ή ICs προκαλούν την έκκριση IFNα από τα δενδρικά κύτταρα pDC. Αυτή η ιντερφερόνη προκαλεί τον μετασχηματισμό των μονοκυττάρων σε δενδρικά κύτταρα mDC. Τα mDC παρουσιάζουν αντιγόνα και μπορούν να ενεργοποιήσουν τα CD4+ T κύτταρα. Τόσο τα mDC όσο και τα ενεργοποιημένα CD4+ T κύτταρα στη συνέχεια, υποστηρίζουν τις κυτταροτοξικές λειτουργίες των CD8+ T κυττάρων. Επιπλέον, τα mDC υποστηρίζουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των B κυττάρων, ενισχύοντας την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Αυτά τα αυτοαντισώματα συσσωματώνονται με τα κυκλοφορούντα αυτοαντιγόνα δημιουργώντας ανοσοσυμπλέγματα ICs, διακρινόμενα από την παραγωγή IFNα.

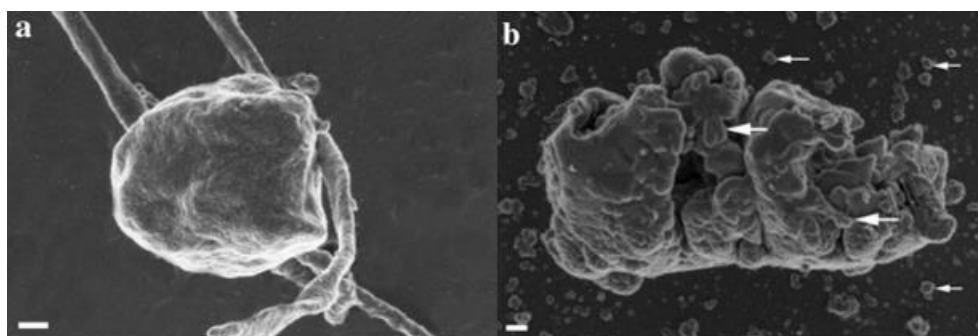
Η θρομβοκυτταροπενία είναι μία από τις πιο συχνές αιματολογικές ανωμαλίες στο SLE και εμφανίζεται στο 10-15% των ασθενών (36). Έχει συσχετιστεί με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αλλά και με την σοβαρότητα της νόσου, υποδηλώνοντας ότι συνδέεται στενά με την παθογένεια του SLE. Η θρομβοκυτταροπενία αποτελεί δείκτη εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών και αθηροσκλήρωσης και συνδέεται με κακή πρόγνωση (36)(46). Ακόμα δεν είναι πλήρως κατανοητοί οι λόγοι που προκαλούν την θρομβοκυτταροπενία, παρόλο που

επικρατεί η άποψη ότι η αυξημένη καταστροφή των αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία ή η αυξημένη δέσμευση των αιμοπεταλίων στους πνεύμονες και στον εγκέφαλο παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων αποτελούν κύριες αιτίες.

### 3.1.2 Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων στο SLE

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο έχει παρατηρηθεί από πολλές μελέτες και έχει συσχετιστεί με την αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα (42). Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων προκαλείται από την αυξημένη παραγωγή της θρομβοξάνης, την αυξημένη επιφανειακή έκφραση της P-σελεκτίνης και την απελευθέρωση του sCD40L (36)(46). Υπάρχουν επίσης μελέτες που υποστηρίζουν ότι ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV) αυξάνεται, ενώ άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι μειώνεται. Πιθανότατα να ισχύουν και οι δύο παρατηρήσεις, καθώς φαίνεται το μέγεθος τους να αυξάνεται όταν η παραγωγή των αιμοπεταλίων είναι αυξημένη, ενώ φαίνεται το μέγεθος τους να μειώνεται λόγω της συχνής απόπτωσης ή ακόμα και της αυξημένης παραγωγής μικροσωματιδίων (36)(43). Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα με τα αντιγόνα τους που σχηματίζονται συχνά στο SLE, ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια και προάγουν τη θρόμβωση μέσω πολλαπλών οδών, όπως μέσω της δέσμευσης με την β2-γλυκοπρωτεΐνη, με αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια και με τους υποδοχείς FcγRIIA των αιμοπεταλίων, τα οποία αναγνωρίζουν IgG αντισώματα (43). Ωστόσο έχει παρατηρηθεί θρόμβωση ανεξάρτητα των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, δηλαδή μέσω των αντι-dsDNA αντισωμάτων (46). Τα anti-dsDNA αντισώματα συνδεδεμένα με DNA μπορούν να ενεργοποιήσουν εξίσου τα αιμοπετάλια, μέσω του FcγRIIA υποδοχέα τους ή μόνα τους τα anti-dsDNA αντισώματα μπορούν να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια, μέσω της β3 υπομονάδας των ιντεγκρινών αIIbβ3 και ανβ3 (43). Το τελευταίο μπορεί να οφείλεται σε δύο λόγους, είτε τα αντί dsDNA αντισώματα ανιχνεύουν το DNA των αιμοπεταλίων, το οποίο βρίσκεται στην επιφάνειά τους, είτε λόγω διασταυρούμενης ειδικότητας. Τελευταίες έρευνες επισημαίνουν ότι τα IgE-ICs μπορούν εξίσου να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια μέσω του FcεRI υποδοχέα (35). Λόγω του αριθμού των αιμοπεταλίων στην

κυκλοφορία, ο υποδοχέας FcγRIIA, είναι ο πιο άφθονος τύπος FcγR στο αίμα, με αποτέλεσμα να ανιχνεύονται πιο εύκολα τα συμπλέγματα. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων οδηγεί στην αλλαγή του σχήματος τους, στην απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων, στην παραγωγή μικροσωματιδίων και εν τέλει στην συμβολή τους στην νόσο μέσω της θρόμβωσης και της ενεργοποίησης ανοσοκυττάρων (Εικόνα 9).



**Εικόνα 9:** α) Αιμοπετάλιο με λεία μεμβράνη και ψευδοπόδια υγιούς ατόμου, β) Επίχρισμα πλάσματος πλούσιο σε αιμοπετάλια από ασθενή με SLE. Φαίνεται η διογκωμένη του μεμβράνη (παχιά βέλη) και τα μικροσωματίδια αιμοπεταλίων (λεπτά βέλη). Κλίμακα 200nm. (41)

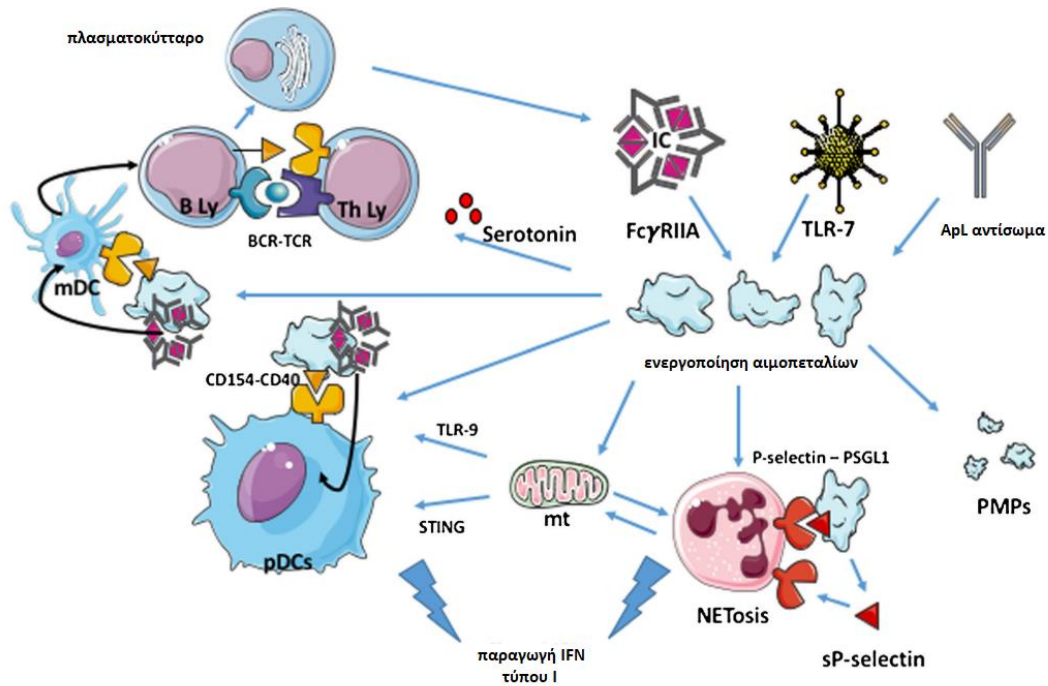
### 3.1.3 Συμβολή των αιμοπεταλίων στην παθογένεια του SLE

Η συμβολή των αιμοπεταλίων στην παθογένεια της νόσου είναι σημαντική (36) (Εικόνα 10). Σε πειράματα αποδείχθηκε όντως, ότι η μείωση των αιμοπεταλίων βελτίωσε την δραστηριότητα της νόσου και μειώθηκε το ποσοστό θνησιμότητας (38).

Η έκφραση του CD40L (ανήκει στην οικογένεια TNF) στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων καθώς και η απελευθέρωση του ως διαλυτό μόριο sCD40L (δείκτης αγγειακής φλεγμονής) είναι αυξημένη σε μεγάλο βαθμό. Έτσι φαίνεται η άμεση σχέση φλεγμονής και αιμοπεταλίων καθώς, σε ασθενείς με SLE, παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση του sCD40L που εκκρίνεται από τα

αιμοπετάλια (36)(38). Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με τα δενδριτικά κύτταρα, μέσω του CD40L, οδηγώντας στην πρόσληψη του αντιγόνου, ενισχύοντας την παραγωγή IFN- $\alpha$  αλλά και την έκφραση συνδιεργετικών μορίων που αποσκοπούν στην πλήρη ενεργοποίηση των CD4+ T λεμφοκυττάρων (46)(38). Μέσω του CD40L αυξάνεται η επιβίωση των δενδριτικών κυττάρων, επομένως αυξάνεται και ο χρόνος παρουσίας των αντιγόνων καθώς και η παρατεταμένη ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων, συμβάλλοντας στην αυτοανοσία (46). Άλλα μόρια όπως P-σελεκτίνη-PSGL-1, GPIb-CD11b, και GPIIb / IIIa-CD11 / CD18 συμβάλουν στην σύνδεση αιμοπεταλίων με λεμφοκύτταρα και έχει αποδειχτεί ότι το ποσοστό των συνδεδεμένων λεμφοκυττάρων με αιμοπετάλια είναι αρκετά υψηλό (40). Τα B-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται και παράγουν IL-10, μια αντιφλεγμονώδη κυτταροκίνη, η οποία βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στους ασθενείς με SLE και επιδρά στην επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των B-λεμφοκυττάρων καθώς και στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων (40). Είναι αξιοσημείωτο επίσης ότι τα αιμοπετάλια μέσω του CD40L, όχι μόνο αυξάνουν την παραγωγή αντισωμάτων αλλά φαίνεται να αλλάζουν και τους ισότυπους των B-λεμφοκυττάρων (36)(46). Επίσης, τα αιμοπετάλια μέσω της σύνδεσης CD40L ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα εκείνα να παράγουν διάφορες κυτταροκίνες, όπως IL-8 και NF $\kappa$ B, να εκφράζουν μόρια προσκόλλησης, όπως ICAM-1, ελκύοντας αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα, προάγοντας την θρόμβωση (46). Μετά από διέγερση του TLR4, τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν sCD40L και κυτταροκίνες, συμπεριλαμβανομένης της IL-1 $\beta$ , η οποία είναι γνωστή για τη φλεγμονώδη δράση της. Επιπλέον, μετά από διέγερση των TLR4 ή TLR7, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό των NETs και την απελευθέρωση αυξημένης ποσότητας IFN- $\alpha$ . Τα NETs, ενώ είναι γνωστό ότι εντείνουν τη φλεγμονή, στο SLE μπορεί ταυτόχρονα να αποτελούν και πηγή αυτοαντιγόνων (36)(43). Βέβαια, ακόμα δεν είναι γνωστή η αιτία που διεγείρει την ενεργοποίηση των TLR4 και TLR7 ώστε να προκληθεί η παραπάνω ενέργεια. Ωστόσο, είναι πολύ πιθανό τα εξωκυττάρια νουκλεϊκά οξέα ή και η πρωτεΐνη HMGB1 να είναι η αιτία, καθώς αυτά αυξάνονται σε ασθενείς με SLE ενώ παράλληλα είναι γνωστό ότι ενεργοποιούν τον TLR4 (36). Επιπλέον, πειράματα έχουν δείξει ότι η ιογενής μόλυνση θα μπορούσε να συμβάλει στην παθογένεια του

SLE, ενεργοποιώντας τα αιμοπετάλια μέσω του TLR7 υποδοχέα και οδηγώντας στην δημιουργία των NETs (46).

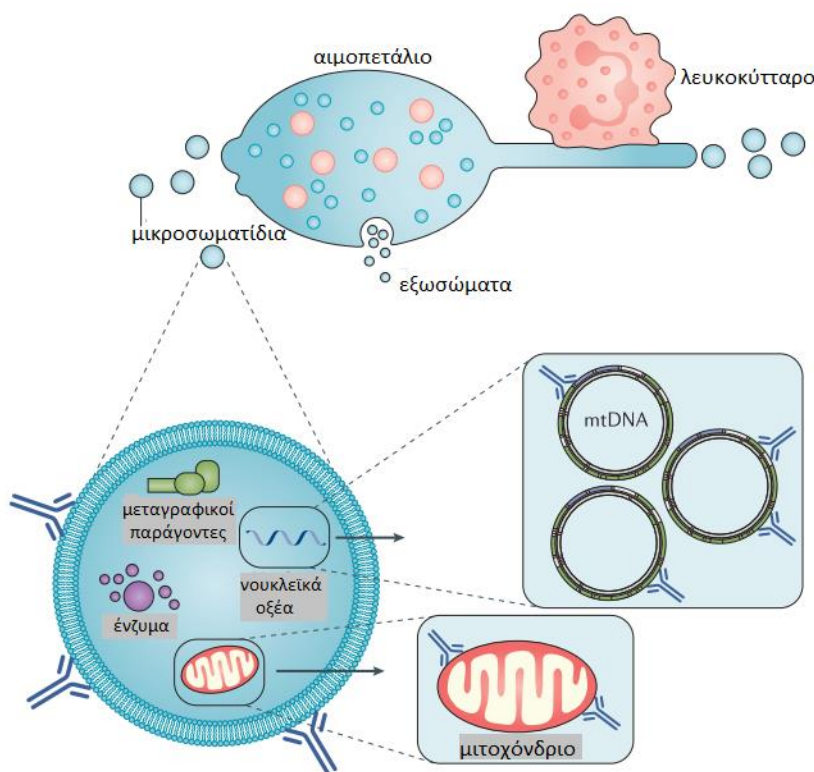


**Εικόνα 10:** Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων συμβάλει στην παθογένεια του SLE (46)

Υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες για το αν η συγκέντρωση των μικροσωματιδίων από αιμοπετάλια είναι αυξημένη ή μειωμένη σε ασθενείς με SLE. Παρόλα αυτά, έχει αποδειχτεί ότι τα μικροσωματίδια μπορούν να αποτελέσουν αντιγόνα-στόχοι για τα αυτοαντισώματα σε ασθενείς με SLE. Πράγματι, τα μικροσωματίδια φαίνεται να συνδέονται με IgG αυτοαντισώματα σχηματίζοντας ανοσοσυμπλέγματα (36). Παράλληλα, τα PMVs έχουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή θρομβίνης από τον παράγοντα Va-Χα, συμβάλλοντας στην πηκτική δραστηριότητα των αιμοπεταλίων (47). Επιπλέον, περιλαμβάνουν αρκετά φλεγμονώδη μόρια, όπως IL-1, DAMPs, μιτοχόνδρια ή miRNA, mtDNA που βοηθούν στην παθογένεια του SLE. Συγκεκριμένα, τα μιτοχόνδρια καθώς και το mtDNA τους, λόγω της βακτηριακής προέλευσης τους, αντιμετωπίζονται ως DAMPs και έτσι



δύνανται να αποτελέσουν αντιγόνα για τα αντι-dsDNA αντισώματα (36) (Εικόνα 11). Λαμβάνοντας υπόψη τον πληθυσμό των αιμοπεταλίων και των μικροσωματιδίων τους στο αίμα, γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι αποτελούν μια σημαντική πηγή mtDNA (35).



**Εικόνα 11:** Τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν μικροσωματίδια, τα οποία αποτελούν στόχο για τα SLE αυτοαντισώματα. Το mtDNA και τα μιτοχόνδρια που απελευθερώνονται από τα μικροσωματίδια μπορούν επίσης να αναγνωριστούν από τα SLE αυτοαντισώματα. (36)

Οι S100A8 και S100A9 είναι DAMPs και ενώ είναι γνωστό ότι εκφράζονται από μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα, τόσο τα μεγακαρυοκύτταρα όσο και τα αιμοπετάλια μπορούν επίσης να εκφράζουν αυτές τις πρωτεΐνες. Οι πρωτεΐνες αυτές έχουν βρεθεί σε υψηλά επίπεδα σε οξείες και χρόνιες νόσους (όπως η καρδιαγγειακή νόσος) και σε αυτοάνοσα νοσήματα. Σε ασθενείς με SLE όμως, φαίνεται να αυξάνεται περισσότερο η έκφραση τους από τα αιμοπετάλια και πλέον τα επίπεδα του S100A8 / A9 σχετίζονται με τον αριθμό των αιμοπεταλίων και την

ενεργοποίηση τους. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη έκφραση της IFN-α που εντοπίζεται στο SLE, καθώς έχει δειχτεί ότι ασθενείς με αυξημένη δραστηριότητα IFN-α είχαν αυξημένη έκφραση του S100A8 / A9 και επίσης υπό διέγερση IFN-α πραγματοποιείται έκφραση S100A8 / A9 από τα μεγακαρυοκύτταρα, in vitro (36). Επομένως, η αυξημένη έκφραση αυτών των πρωτεϊνών που συνάδει με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μπορεί να αποτελούν μια αιτία για την αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα στο SLE. Μελέτες επίσης έχουν συνδέσει τις πρωτεΐνες S100A8 / A9 με την αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, την παραγωγή αυτοδραστικών CD8+ T κυττάρων και την παραγωγή IL-17, συνδέοντας αυτές με την παθογένεια της συγκεκριμένης νόσου (36)(46).

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων οδηγεί στην ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος, καθώς εκφράζουν διάφορα μόρια, όπως φωσφατιδυλοσερίνη, P-σελεκτίνη και θειϊκή χονδροϊτίνη, τα οποία μπορούν να ξεκινήσουν την κλασσική οδό του συστήματος του συμπληρώματος. Συγχρόνως, η πρωτεΐνη C1q του συμπληρώματος ενισχύει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, συμβάλλοντας στην παθογένεια του SLE. Παράλληλα, το σύστημα συμπληρώματος ενεργοποιείται από ανοσοσυμπλέγματα οδηγώντας στην εξουδετέρωση των τελευταίων, το οποίο σχετίζεται με τις εξάρσεις της νόσου (36)(38). Σε ασθενείς με SLE έχει περιγραφεί η αυξημένη εναπόθεση συμπληρώματος στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων χωρίς ακόμα να έχει διευκρινιστεί η αιτία, αν και μελέτες υποστηρίζουν ότι συμβάλουν τα αυτοαντισώματα (38)(48). Για παράδειγμα, έχει περιγραφεί η αυξημένη εναπόθεση του C4d στα αιμοπετάλια, η οποία έχει συσχετιστεί με αυξημένη δραστηριότητα της νόσου και με θρομβωτικά επεισόδια. Παράλληλα φαίνεται ότι, η αυξημένη εναπόθεση των πρωτεϊνών συμπληρώματος στα αιμοπετάλια οδηγεί στην καταστροφή τους (36).

Η αυξημένη απελευθέρωση σεροτονίνης από τα πυκνά κοκκία των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων πιθανότατα να έχει ενεργό ρόλο στην παθογένεια του SLE, λόγω της δράσης της στα αιμοφόρα αγγεία και στα κύτταρα ανοσίας, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως (36). Τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν σεροτονίνη μετά από την ενεργοποίησή τους μέσω του FcγRIIA υποδοχέα (36)(46). Μελέτες έχουν δείξει ότι τα αιμοπετάλια ασθενών με SLE έχουν μειωμένα επίπεδα

σεροτονίνης, ενώ η συγκέντρωσή της αυξάνεται στο πλάσμα και στα ούρα. Επιπλέον, τα μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης στα αιμοπετάλια έχουν συσχετιστεί με ενεργή νόσο SLE, με κατανάλωση του συμπληρώματος (δηλαδή απουσία ή χαμηλές συγκεντρώσεις των συστατικών του) και νεφρίτιδα (36)(46).

Μια από τις επιπλοκές που εμφανίζονται σε ασθενείς με SLE είναι η νεφρίτιδα. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι τα αιμοπετάλια συμβάλουν στην εμφάνιση της νεφρίτιδας. Σε βιοψίες νεφρών από ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου εντοπίζονται αιμοπετάλια και ουσίες που απελευθερώνουν όπως CXCL12, sCD40L και IL-27 βρίσκονται σε αυξημένη ποσότητα (36). Τα αιμοπετάλια ακόμη προκαλούν την έκφραση του CD40 στα μεσαγγειακά κύτταρα. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μπορούν να προκαλέσουν *in vitro* την παραγωγή του CCL2 από τα μεσαγγειακά κύτταρα, προσλαμβάνοντας με αυτόν τον τρόπο μονοκύτταρα στην περιοχή και προκαλώντας τοπική φλεγμονή. Παράλληλα, οι συσσωματώσεις των αιμοπεταλίων με λευκοκύτταρα που έχουν ανιχνευθεί στο αίμα των ασθενών με SLE παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νεφρίτιδας (36).

## 3.2 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στο αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (APS)

### 3.2.1 Παθοφυσιολογία του APS

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) είναι μια συστηματική αυτοάνοση ασθένεια, η οποία χαρακτηρίζεται από θρομβώσεις και έχει ιδιαίτερη σημασία στην εγκυμοσύνη, καθώς προκαλεί επιπλοκές, όπως επαναλαμβανόμενες αποβολές ή προεκλαμψία (24)(49). Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APL) που συναντιούνται στη νόσο χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: Αντι-β2 γλυκοπρωτεΐνης (αντι-β2GPI), αντικαρδιολιπίνης (aCL) και αντιπηκτικού λύκου (LA) (50). Τα κριτήρια για την διάγνωση του APS είναι η εύρεση λειτουργικού αντιγόνου LA ή / και αντι-β2 γλυκοπρωτεΐνης ή αντικαρδιολιπίνης αντισώματα σε συνδυασμό με τα κλινικά συμπτώματα. Η νόσος αυτή επιβεβαιώνεται με την εύρεση μεσαίου ή υψηλού τίτλου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε απόσταση τουλάχιστον 12 εβδομάδων (51). Το APS μπορεί να εμφανιστεί είτε ως αυτόνομη αυτοάνοση ασθένεια (πρωτογενές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), είτε σε συνδυασμό με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, όπως στον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (δευτερογενές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο) (52), ακόμη και σε άλλες καταστάσεις όπως σε κακοήθειες, λοιμώξεις ή σε συγκεκριμένη χρήση φαρμάκων (49). Το δευτερογενές APS φαίνεται να είναι πιο επικίνδυνο λόγω του μεγαλύτερου κινδύνου θρομβώσεων, ειδικά αν συνυπάρχουν LA αντιγόνα του SLE (52). Η δράση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων οδηγεί στην φλεβική, αρτηριακή και μικροαγγειακή θρόμβωση, σε επιπλοκές στην κύηση, εγκεφαλικά επεισόδια, έμφραγμα μυοκαρδίου αλλά και σε άλλες μη ειδικές επιπτώσεις όπως νεφροπάθεια (52). Επίσης, είναι ενδιαφέρον ότι ένα μικρό ποσοστό ασθενών με APS (1%) μπορεί να αναπτύσσει το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, το οποίο είναι αρκετά απειλητικό για την ζωή, καθώς χαρακτηρίζεται από θρομβώσεις σε πολλαπλά όργανα, κυρίως στον εγκέφαλο και την καρδιά (24).

Η ακριβής παθογένεια του APS παραμένει ασαφής, αλλά έχουν περιγραφεί κάποιοι βασικοί μηχανισμοί. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, των ενδοθηλιακών κυττάρων, των μονοκυττάρων και του συστήματος συμπληρώματος, θεωρούνται

κύριοι παράγοντες για την παθογένεια του APS και συγκεκριμένα για την ανάπτυξη θρόμβωσης (49)(51). Είναι γνωστό ότι τα APL αντισώματα στρέφονται ενάντια σε πρωτεΐνες που συνδέονται σε φωσφολιπίδια. Οι συγκεκριμένες πρωτεΐνες εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων ή στα αιμοπετάλια. Η πρωτεΐνη β2GPI φαίνεται να είναι το κύριο αντιγόνο στο APS και για αυτό η σύνδεση των APL αντισωμάτων με την β2GPI έχει μελετηθεί αρκετά (53). Η πρωτεΐνη β2GPI βρίσκεται στο πλάσμα και αποτελείται από πέντε περιοχές, με την πέμπτη να έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς συνδέεται με ανιονικά φωσφολιπίδια. Στην ενεργοποιημένη της διάταξη, όταν συνδέεται με κύτταρα, εκτίθεται ένας επίτοπος, ο οποίος, επιτρέπει στα αντισώματα να συνδεθούν, μέσω αυτού, με την πρωτεΐνη β2GPI, δημιουργώντας το σύμπλοκο αντίσωμα - β2GPI (24). Τόσο τα IgG και IgM, όσο και τα IgA αντι-β2GPI αντισώματα σχετίζονται με αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση (53).

Τα APL αντισώματα έχουν επίσης περιγραφεί να ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα και το σύστημα συμπληρώματος. Ειδικά τα αντι-β2GPI αντισώματα έχουν συσχετιστεί με την μη φυσιολογική ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μονοκυττάρων μέσω του TLR4 υποδοχέα, επηρεάζοντας δηλαδή την οδό TLR4/ NF-κB/ MAPK (κινάση ενεργοποιούμενη από μιτογόνα). Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγεί στην αύξηση των μορίων προσκόλλησης συμβάλλοντας στην προθρομβωτική κατάσταση. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα επηρεάζονται διαφορετικά από τα APL αντισώματα, δηλαδή εξαρτάται από την ειδικότητα του επιτόπου με το αντίσωμα. Επίσης τα διαφορετικά αντισώματα, όπως αντικαρδιολιπίνης και αντι-β2GPI, ενεργοποιούν διαφορετικές οδούς σηματοδότησης, ρυθμίζοντας με διαφορετικό τρόπο την κυτταρική απόκριση (54). Επιπλέον, το σύμπλεγμα β2GPI - αντι-β2GPI προωθεί την φλεγμονώδη απόκριση μέσω του TLR4 υποδοχέα, επιταχύνοντας με αυτόν τον τρόπο την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και ακόμη αυξάνοντας τον κίνδυνο ανευρύσματος κοιλιακής αορτής (53). Παρόλο που το APS είναι γνωστό για την θρομβωτική τάση, το 40% των ασθενών με αντι-β2GPI εμφανίζει παρατεταμένο χρόνο αιμορραγίας, γεγονός που

δεν έχει εξηγηθεί ακόμα, αλλά υποδεικνύει την επίδρασή των συγκεκριμένων αντισωμάτων στην λειτουργία της αιμόστασης (52).

Τα aCL IgG αντισώματα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης. Έχει παρατηρηθεί ότι τα aCL αντισώματα αποτελούνται από εξαρτώμενα και μη αντισώματα από την β2GPI, δηλαδή aCL αντισώματα τα οποία, εξαρτώνται από την έκφραση της β2GPI πρωτεΐνης. Στην περίπτωση των εξαρτώμενων από την β2GPI πρωτεΐνη, χρειάζεται η β2GPI για την σωστή σύνδεση των aCL αντισωμάτων με την καρδιολιπίνη (CL). Φαίνεται ότι αυτά τα εξαρτώμενα αντισώματα aCL, με τη μεσολάβηση του FCγ υποδοχέα, προωθούν τη σύνδεση των αιμοπεταλίων με το κολλαγόνο, τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και την παραγωγή P σελεκτίνης, προάγοντας την θρόμβωση. Έχει επίσης αποδειχτεί ότι, συγκεκριμένα τα aCl IgG αντισώματα που εξαρτώνται από την β2GPI, αποτελούν ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για εγκεφαλικό επεισόδιο στους άντρες.

Νέες έρευνες δείχνουν την ύπαρξη άλλων αντισωμάτων που στρέφονται εναντίον παραγόντων πήξης, συγκεκριμένων περιοχών (domains) των β2GPI ή εναντίων της αννεξίνης A5, η οποία φυσιολογικά αποτρέπει την πήξη, καθώς προστατεύει τα φωσφολιπίδια. Τα αντισώματα αντιπροθρομβίνης έχουν προταθεί ως δυνητικοί νέοι βιοδείκτες για θρόμβωση ή / και νοσηρότητα κατά την εγκυμοσύνη στο περιβάλλον του APS.

### 3.2.2 Ενεργοποίηση και συμβολή των αιμοπεταλίων στη παθογένεια του APS

Οι ασθενείς με APS έχουν υψηλότερα επίπεδα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και φαίνεται ότι τα αιμοπετάλια έχουν ιδιαίτερο ρόλο στην παθογένεια του APS, καθώς συμβάλλουν στην προθρομβωτική κατάσταση. Έχει βρεθεί ότι τα αντισώματα στο APS μπορούν να ενισχύσουν την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων προκαλούμενη από θρομβίνη (55) Η σύνδεση των αντι-β2GPI αντισωμάτων στην β2GPI δεν προκαλεί άμεσα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, αλλά συμμετέχουν κι άλλοι υποδοχείς στην αλληλεπίδραση των αντισωμάτων με την β2GPI, προκαλώντας θρόμβωση (53). Κάποιοι από αυτούς τους υποδοχείς είναι

οι TLR2, TLR4, TLR8, ApoER2, GPIIb και FcγRIIa. Αποδείχθηκε ότι το σύμπλεγμα β2GPI - αντι-β2GPI προκαλεί την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω των υποδοχέων GPIIb και απολιποπρωτεΐνης E2. Επίσης, το σύμπλοκο αντι-β2GPI / β2GPI/ PF4 παράγοντα αιμοπεταλίων συμβάλει στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τα αντι-β2GPI αντισώματα διμερίζουν την πρωτεΐνη και στη συνέχεια συνδέονται με τα σύμπλοκα PF4/ β2GPI και ενισχύουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω του αIIbβ3 υποδοχέα (24)(54). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι τα αντι-β2GPI αντισώματα ενισχύουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από θρομβίνη, *in vitro*. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η πρωτεΐνη β2GPI είναι αναστολέας του παράγοντα vWF, επομένως τα αντι-β2GPI αντισώματα που προκύπτουν, αιχμαλωτίζοντας την πρωτεΐνη β2GPI, οδηγούν στην αύξηση του vWF. Έπειτα, ο vWF είναι ελεύθερος να συνδεθεί με τον GPIIb υποδοχέα των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβώσεων σε ασθενείς με APS (24)(53).

Όπως και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, οι ασθενείς με APS διαθέτουν IgG αντισώματα τα οποία μπορούν να συνδεθούν με τους FcγRIIa υποδοχείς των αιμοπεταλίων, καθιστώντας τα πιο ευάλωτα στην ενεργοποίησή τους από αντι-β2GPI αντισώματα (24). Παρόλα αυτά δεδομένα από μελέτες υποδεικνύουν ότι τα αιμοπετάλια μπορούν να ενεργοποιηθούν από APL και χωρίς την παρέμβαση του FcγRIIa υποδοχέα (54).

### 3.3 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στη ψωρίαση

#### 3.3.1 Παθοφυσιολογία και παθολογία της ψωρίασης

Η ψωρίαση είναι ένα αρκετά σύνηθες αυτοάνοσο νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από τη παρουσία χρόνιας τοπικής ή και συστηματικής φλεγμονής και εκδηλώνεται κυρίως με δερματικές βλάβες. Ο επιπολασμός της τα τελευταία χρόνια είναι φανερά αυξημένος, αλλά σε γενικά πλαίσια η νόσος αυτή προσβάλλει κάπου ανάμεσα στο 0.51% και 11.43% του παγκόσμιου πληθυσμού (23). Συγκεκριμένα, σύμφωνα με μελέτες το 2% των Αμερικανών πολιτών έχει προσβληθεί από ψωρίαση, με τα ποσοστά των προσβληθέντων ανδρών και γυναικών να είναι ίσα και την ηλικία εμφάνισης να κυμαίνεται από τα 15 μέχρι τα 30 έτη (56). Φαίνεται, επίσης, πως οι νοσούντες έχουν γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση της νόσου, παρά το γεγονός ότι δεν έχει ταυτοποιηθεί ακόμη κάποιο συγκεκριμένο ανοσογόνο (57). Είναι αλήθεια ότι το αυτοάνοσο αυτό νόσημα επιφέρει κατά κύριο λόγο παθολογίες στο δέρμα και στις αρθρώσεις (23)(56). Η διάγνωση με βάση τις δερματολογικές εκδηλώσεις είναι κλινική και συνήθως δεν απαιτεί βιοψία, καθώς η παρουσία ερυθρηματωδών και φολιδωτών πλακών δέρματος ή βλατίδων είναι χαρακτηριστική της νόσου (57) (Εικόνα 12). Ιστοπαθολογικά σημάδια της ψωρίασης στο δέρμα αποτελούν η διείσδυση πολλαπλών ανοσοκυττάρων σε τμήματα της επιδερμίδας, η υπερπλασία των κερατινοκυττάρων, η ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων στα σημεία βλάβης καθώς και η ευρύτερη ενεργοποίηση και αύξηση του πληθυσμού των αιμοπεταλίων (56). Σε βάθος μίας δεκαετίας ύστερα από τα πρώτα δερματικά συμπτώματα της νόσου, ίσως αναπτυχθεί και ένα είδος αρθρίτιδας στον ασθενή, η ψωριασική αρθρίτιδα, κάτι το οποίο συμβαίνει περίπου στο 6-40 % των νοσούντων (57).





**Εικόνα 12:** Δερματικά κλινικά συμπτώματα της ψωρίασης (57).

Ωστόσο μία από τις σημαντικότερες επιπτώσεις της νόσου και ταυτόχρονα η κύρια αιτία θανάτου των ασθενών με ψωρίαση, είναι η αυξημένη πρόκληση καρδιαγγειακών παθήσεων (58). Συγκεκριμένα, όσοι πάσχουν από ψωρίαση παρουσιάζουν αυξημένο κατά 50% κίνδυνο εμφάνισης καρδιολογικών ή αγγειακών παθολογιών, λόγω της συστηματικής και συνεχούς φλεγμονής που υπάρχει στον οργανισμό (59). Πράγματι, οι νοσούντες εμφανίζουν με μεγάλη συχνότητα αγγειοεγκεφαλικές βλάβες, θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονικό εμβολισμό ή ακόμη και έμφραγμα του μυοκαρδίου, γεγονός που αυξάνει κατακόρυφα την θνησιμότητα σε σοβαρές περιπτώσεις ψωρίασης (60). Επιπλέον, παρατηρείται και αυξημένη εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου το οποίο αποτελεί προγενέστερη παθολογία και πρόδρομος για την εμφάνιση καρδιαγγειακών δυσλειτουργιών. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι η εμφάνιση των παραπάνω αγγειοαποφρακτικών παθήσεων σχετίζεται με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων των ασθενών με ψωρίαση. Για παράδειγμα, έμφραγμα του μυοκαρδίου παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με σοβαρές επιπλοκές και επιθετική μορφή της νόσου, και όχι σε ήπιες καταστάσεις (22).

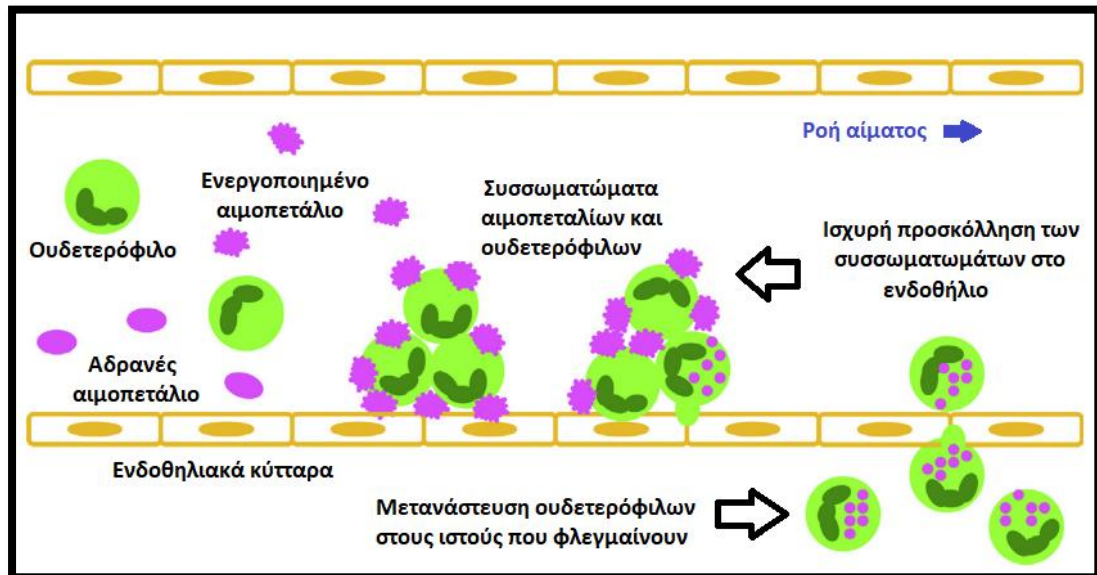
### 3.3.2 Ενεργοποίηση και συμβολή των αιμοπεταλίων στην παθογένεια της ψωρίασης

Αν και οι ακριβείς παθολογικοί μηχανισμοί που επιφέρουν την ανάπτυξη της ψωρίασης δεν είναι πλήρως κατανοητοί ή επαρκώς μελετημένοι, η συμμετοχή των αιμοπεταλίων στη παθογένεια της νόσου κρίνεται αδιαμφισβήτητη και αυτό αποδεικνύεται μέσα από μια πληθώρα κλινικών ευρημάτων (23). Συγκεκριμένα, πολλές κλινικές μελέτες ανέδειξαν μια στενή αλληλεπίδραση και σχέση μεταξύ της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και της εμφάνισης του αυτοάνοσου αυτού νοσήματος. Αρχικά, βρέθηκε πως τα αιμοπετάλια των νοσούντων αντιδρούν πιο εύκολα με την θρομβίνη και το ADP σε συνθήκες *in vitro*. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει την αυξημένη ευαισθησία των αιμοπεταλίων σε αυτούς τους παράγοντες και την τάση τους για σχηματισμό συσσωματώματος αιμοπεταλίων και τελικώς θρόμβου. Επιπλέον, κάποιες ουσίες που αποτελούν και δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, όπως η β-θρομβοσφαιρίνη, ο παράγοντας PF4 και η P-σελεκτίνη, βρέθηκαν αυξημένες στο πλάσμα των ασθενών με ψωρίαση σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα στο πλάσμα των υγιών ανθρώπων (61)(23). Ένα ακόμη στοιχείο ενδεικτικό της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε αυτή τη νόσο, είναι η αυξημένη έκκριση κυτταροκινών από αυτά, όπως η IFN-γ και η IL-17A, οι οποίες συνεισφέρουν στη παθογένεια της φλεγμονής στα αγγεία και της αθηροσκλήρωσης. Η IFN-γ μάλιστα είναι εξαιρετικά επιβλαβής καθώς επεκτείνει την διάρκεια της νόσου και αυξημένα επίπεδά της στο αίμα σχετίζονται με τη χρόνια μορφή της ψωρίασης. Άλλες ουσίες που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και συμβάλλουν στη παθογένεια της νόσου, είναι οι παράγοντες TNF-α και VEGF, οι οποίοι επίσης βρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα του αίματος των νοσούντων. Ειδικότερα, ο παράγοντας TNF-α επάγει την μετάφραση και έκφραση του αυξητικού παράγοντα VEGF και πυροδοτεί την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα κερατινοκύτταρα του δέρματος (56). Απόρροια όλων των παραπάνω μηχανισμών, είναι η αυξημένη δραστηριότητα και προσκολλητική ικανότητα των αιμοπεταλίων, η επαγωγή της φλεγμονής μέσω της έκκρισης κυτταροκινών, η αθηροσκλήρωση, η δημιουργία θρόμβων και τελικά η πρόκληση θανατηφόρων καρδιαγγειακών παθολογιών (59).

Ένας από τους πιο αξιόπιστους δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων αλλά και ο σημαντικότερος παράγοντας παθογένειας όσον αφορά τις καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι ο MPV. Αν ο παραπάνω δείκτης είναι αυξημένος, αυτό συνεπάγεται ότι υπάρχουν πολλές μορφολογικές αλλαγές στο σύνολο των αιμοπεταλίων του οργανισμού και άρα υπάρχουν τόσο σφαιρικά αιμοπετάλια (ανενεργή μορφή) όσο και αιμοπετάλια με ακανόνιστο σχήμα ή ψευδοπόδια (ενεργή μορφή). Κατά αυτόν τον τρόπο, υπάρχει ποικιλομορφία και συνεπώς αυξημένος μέσος όγκος αιμοπεταλίων, αφού τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος από τα ανενεργά. Ο δείκτης αυτός, λοιπόν, είναι αυξημένος και στους ασθενείς με ψωρίαση, αποτελώντας αδιάσειστο τεκμήριο της συμβολής των αιμοπεταλίων στη παθογένεια της νόσου και στην επιδείνωση των αγγειακών παθολογιών (62)(23). Σε εξίσου υψηλά επίπεδα κυμαίνεται και ο δείκτης εύρους κατανομής μεγέθους των αιμοπεταλίων (PDW) στους ασθενείς αυτούς. Ο δείκτης αυτός αντικατοπτρίζει ακόμη εντονότερα την ύπαρξη αιμοπεταλίων ποικίλου μεγέθους με ακανόνιστο και αόριστο σχήμα (δείγμα της ενεργοποίησής τους) που επεκτείνουν περαιτέρω τη φλεγμονώδη διαδικασία (23). Τέλος, παρατηρείται σημαντική αύξηση των PMVs που κυκλοφορούν στο πλάσμα του αίματος, η οποία σχετίζεται ιδιαίτερα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και άρα με την επίπτωσή της νόσου στον οργανισμό (61).

Κλείνοντας, όπως ήδη προαναφέρθηκε, μελετώντας τους ιστούς όπου παρουσιάζονται τα κλινικά συμπτώματα της νόσου, διαπιστώθηκε η διείσδυση πολλαπλών ανοσοκυττάρων σε τμήματα της επιδερμίδας, γεγονός που αποτελεί προϊόν της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (62). Η συντριπτική πλειοψηφία των ανοσοκυττάρων αυτών είναι τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, τα οποία καλούνται στο σημείο της βλάβης από τα αιμοπετάλια. Πολλές φορές, τα αιμοπετάλια και τα ουδετερόφιλα συναθροίζονται μέσα στα αγγεία του αίματος και επιδεινώνουν την φλεγμονώδη διαδικασία. Πράγματι, σε ασθενείς με ψωρίαση παρατηρείται αυξημένος αριθμός συσσωματωμάτων από αιμοπετάλια και ουδετερόφιλα στη κυκλοφορία του αίματος, ο οποίος σχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου (63) (Εικόνα 13). Συνεπώς, αυτός είναι ένας ακόμη τρόπος μέσω του

οποίου τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συνεισφέρουν στη παθογένεια του αυτοάνοσου αυτού νοσήματος.

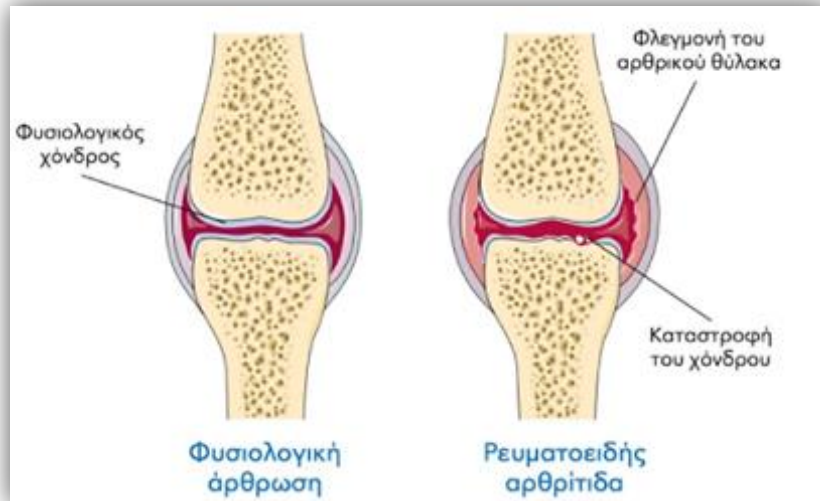


**Εικόνα 13:** Αλληλεπίδραση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων στη κυκλοφορία του αίματος, σε ασθενείς με ψωρίαση (60).

### 3.4 Αιμοπετάλια και ρευματοειδής αρθρίτιδα

#### 3.4.1 Παθοφυσιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα αποτελεί ένα χρόνια αυτοάνοσο νόσημα που προσβάλλει περίπου το 0.5% με 1% της παγκόσμιας κοινότητας. Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις του νοσήματος αφορούν στις περιοχές των αρθρώσεων, όπου και παρατηρείται φλεγμονή η οποία προκαλεί έντονο αίσθημα πόνου, οίδημα και τελικώς καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και κατ' επέκταση των παρακείμενων οστών (64)(33). Πράγματι, σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις ή σε προχωρημένο στάδιο, η πάθηση αυτή δύναται να επιφέρει ιδιαίτερα επώδυνη παραμόρφωση των αρθρώσεων των άκρων και να οδηγήσει σε δυσκολία χειρισμών και περιορισμό κίνησης, σε συχνή ακινησία ή ακόμη και στη πρόκληση μη αναστρέψιμης αναπηρίας (Εικόνα 14). Βασική αιτιολογία της νόσου και κύριος παράγοντας εξέλιξής της, είναι η παρουσία μιας ποικιλίας από προφλεγμονώδη κύτταρα και απορυθμισμένα (dysregulated) μόρια τόσο στη κυκλοφορία του αίματος όσο και στο αρθρικό υγρό των αρθρώσεων του ασθενή. Τα κύτταρα και τα μόρια αυτά επάγουν μια ατέρμονη φλεγμονώδη διαδικασία η οποία αν και λαμβάνει χώρα κυρίως στις αρθρώσεις, συχνά επεκτείνεται και σε άλλα σημεία του σώματος. Κατά συνέπεια, γίνεται σαφές πως πρόκειται για ένα συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα το οποίο προκαλεί μια πληθώρα παθολογιών, με σημαντικότερη την αποικοδόμηση του αρθρικού ιστού (65) (Εικόνα 15). Συχνή και πολλές φορές θανατηφόρα επιπλοκή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, είναι η πρόκληση καρδιαγγειακών παθήσεων στους ασθενείς, γεγονός που αποτελεί απόρροια της εκτεταμένης και επίμονης φλεγμονής που υπάρχει στον οργανισμό καθώς και της αυξημένης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων (64)(65).



**Εικόνα 14:** Βλάβες στην άρθρωση μεταξύ δύο οστών σε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα  
[https://www.drtsoukalas.com/refmatoeidis\\_arthritida\\_osteoarthritida-su-119.html](https://www.drtsoukalas.com/refmatoeidis_arthritida_osteoarthritida-su-119.html)



**Εικόνα 15:** Κλινικά συμπτώματα ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε προχωρημένο στάδιο. Ο ασθενής παρουσιάζει έντονες και επώδυνες παραμορφώσεις στις αρθρώσεις του χεριού του (<https://meygeia.gr/therapies-arthritida-sta-cheria/>)

Όπως στα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα, έτσι και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα ανιχνεύονται αυτοαντισώματα στον ορό του αίματος των ασθενών τα οποία συνεισφέρουν στη παθολογία και στη σοβαρότητα της νόσου. Τα συχνότερα και κυριότερα αυτοαντισώματα που εντοπίζονται στο συγκεκριμένο νόσημα είναι ο ρευματοειδής παράγοντας (RF), ο οποίος στρέφεται εναντίον του τμήματος Fc της ανθρώπινης IgG ανοσοσφαιρίνης, και τα αντικιτρουλλινικά αντισώματα (ACPA), τα οποία στρέφονται εναντίον κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών ή πεπτιδίων (πεπτίδια που έχουν υποστεί μετα-μεταφραστική τροποποίηση). Πρόσφατα, ανακαλύφθηκαν και άλλα αυτοαντισώματα που δρουν έναντι και άλλων μετα-μεταφραστικά τροποποιημένων πρωτεϊνών. Η παρουσία όλων των παραπάνω αυτοαντισωμάτων επιτρέπει την διάκριση των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε διαφορετικές κατηγορίες, οι οποίες σχετίζονται τόσο με διαφορετικά επίπεδα παθολογίας και σοβαρότητας των συμπτωμάτων όσο και με διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση (66).

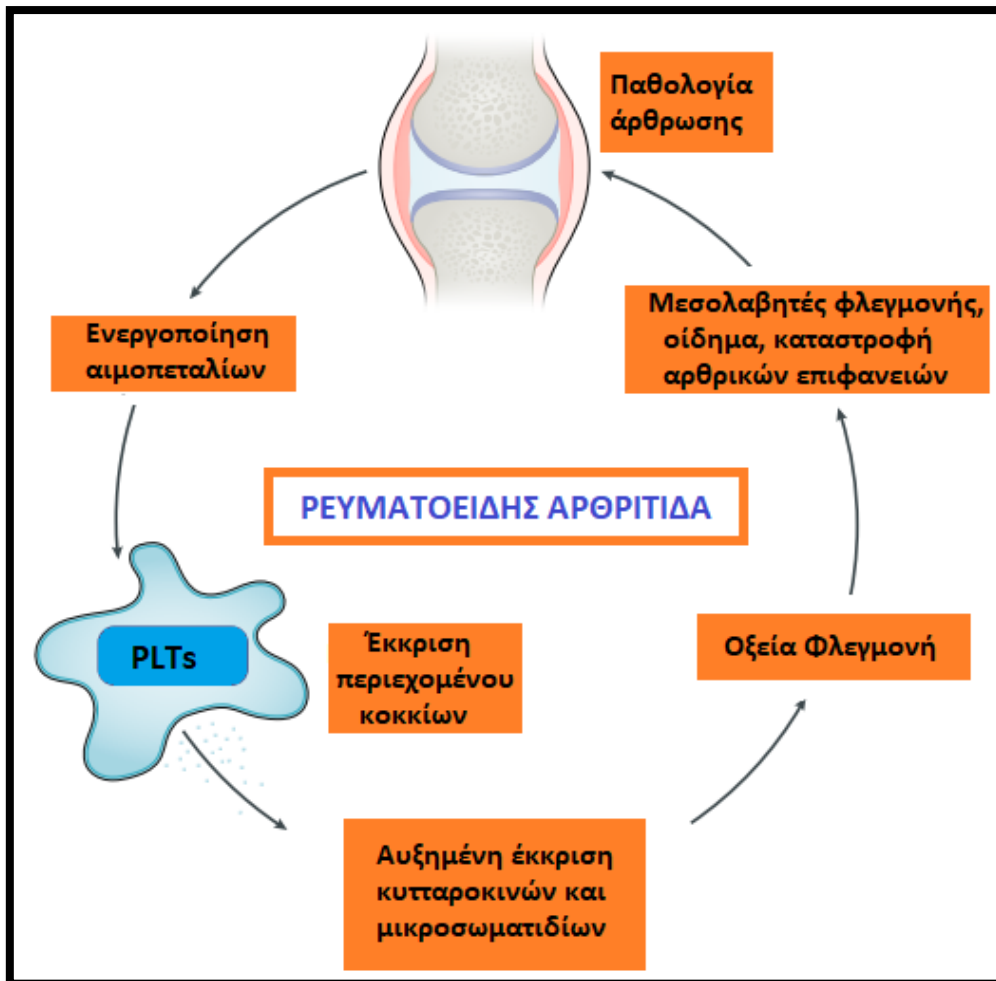
#### 3.4.2. Συμβολή αιμοπεταλίων στην ανάπτυξη της φλεγμονής που διέπει τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η παθογένεια της νόσου οφείλεται κατά κύριο λόγο στην εισβολή αρκετών ανοσοκυττάρων στην περιοχή της άρθρωσης, στην ευρύτερη ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων που βρίσκονται κοντά στο σημείο και στην αυξημένη δραστηριότητα κάποιων κυττάρων που μοιάζουν με ινοβλάστες (Fibroblast-like synovialocytes, FLS) και ανιχνεύονται στο αρθρικό υγρό της άρθρωσης. Οι παραπάνω κατηγορίες κυττάρων, εκκρίνουν αδιάκοπα διαλυτούς μεσολαβητές της φλεγμονής οι οποίοι διαμορφώνοντας ένα περιβάλλον συνεχούς φλεγμονής επιφέρουν σταδιακή και μη αναστρέψιμη φθορά των ανατομικών τμημάτων της άρθρωσης (64). Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και συμμετέχουν εξίσου με τα υπόλοιπα κύτταρα του ανοσοποιητικού στην φλεγμονή, συνεισφέροντας στη σύνθετη παθοφυσιολογία της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας (65) (Εικόνα 16).

Η κύρια οδός επαγωγής της φλεγμονής από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια στην περιοχή της άρθρωσης, είναι μέσω των PMVs που απελευθερώνουν τα

κύτταρα αυτά στην κυκλοφορία. Παρ' ότι τα αιμοπετάλια αδυνατούν να εγκατασταθούν στο αρθρικό υγρό των αρθρώσεων από μόνα τους, τα μικροσωματίδια που εκκρίνονται από αυτά καταφέρνουν και μεταναστεύουν στις αρθρικές κοιλότητες. Αυτή η διαπίστωση προέκυψε ύστερα από κλινικές αναλύσεις με την τεχνική της κυτταρομετρίας ροής, όπου και παρατηρήθηκε σημαντικός αριθμός PMVs στο αρθρικό υγρό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Όπως έχει ήδη προαναφερθεί στο κεφάλαιο 2, τα μικροσωματίδια αυτά περιέχουν πρωτεΐνες, υποδοχείς, διαλυτά μόρια που δρουν ως μεσολαβητές της φλεγμονής και μια ποικιλία κυτταροκινών (67). Στην προκείμενη αυτοάνοση νόσο, ωστόσο, τα PMVs περιέχουν και αυτοαντιγόνα (όπως βιμεντίνη ή άλλες κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες) τα οποία γίνονται στόχος των αυτοαντισωμάτων που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη παράγραφο. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την έκκριση IL-1 από τα PMVs, η οποία επάγει την ενεργοποίηση των κυττάρων FLS, αυξάνει τη φλεγμονή στην αρθρική κοιλότητα (64). Κατά συνέπεια, ο αριθμός των PMVs είναι ιδιαίτερα σημαντικός βιοδείκτης για την εξέλιξη της νόσου (65). Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί, πως η συγκέντρωση των μικροσωματιδίων που εντοπίζονται στο αίμα όσων πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι αυξημένη (600 /  $\mu$ L), ενώ είναι κατά πολύ πιο αυξημένη η συγκέντρωση των μικροσωματιδίων που εντοπίζονται στο αρθρικό υγρό των ίδιων ανθρώπων (200.000 /  $\mu$ L). Κατά αυτόν τον τρόπο, τα PMVs καθίστανται το πιο πολυπληθές είδος κυτταρικού στοιχείου στην αρθρική κοιλότητα της άρθρωσης και αποτελούν αδιαμφισβήτητους πρωταγωνιστές στη παθοφυσιολογία της φλεγμονής και της νόσου γενικότερα (33).



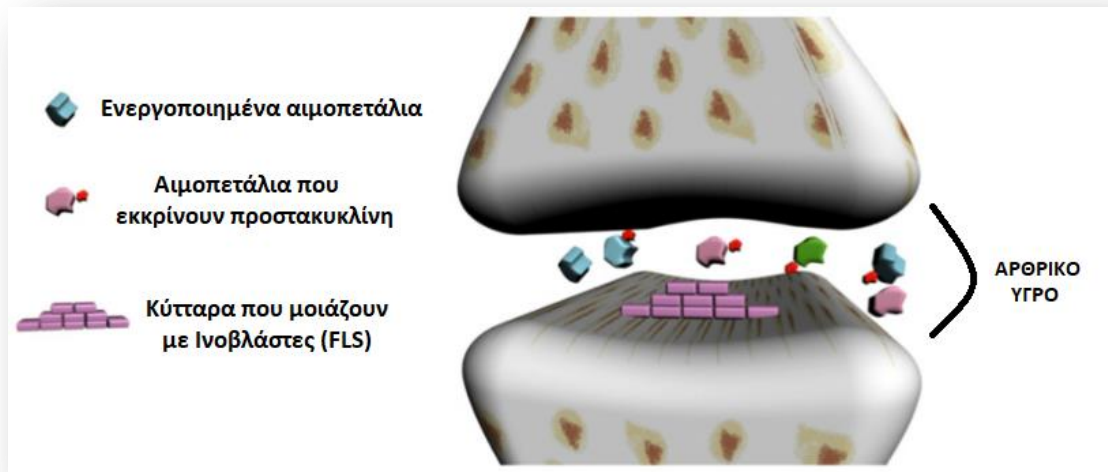


**Εικόνα 16:** Ο φαύλος κύκλος ενεργοποίησης και δράσης των αιμοπεταλίων που συνεισφέρουν στη παθοφυσιολογία της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας (65).

Προηγουμένως αναφέρθηκε πως σε φυσιολογικές συνθήκες τα αιμοπετάλια δεν έχουν τρόπο για να εισχωρήσουν από μόνα τους στο αρθρικό υγρό των αρθρώσεων και άρα απουσιάζουν από αυτό το υγρό του ανθρώπινου οργανισμού. Αντιθέτως, κάποια λευκοκύτταρα, όπως τα ουδετερόφιλα και τα φαγοκύτταρα, είναι φυσιολογικό να υπάρχουν στο αρθρικό υγρό, αλλά σε φυσιολογικά επίπεδα και μικρή συγκέντρωση. Ωστόσο, όπως είναι ήδη γνωστό, όταν υπάρχει φλεγμονή στον οργανισμό ενεργοποιούνται τόσο τα αιμοπετάλια όσο και τα λευκοκύτταρα και αυξάνονται οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις (67). Προς επιβεβαίωση αυτού του ισχυρισμού έρχεται ένας μεγάλος όγκος επιστημονικών και κλινικών δεδομένων,

σύμφωνα με τα οποία η αναλογία ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR) και η αναλογία αιμοπεταλίων προς λεμφοκύτταρα (PLR), που χρησιμοποιούνται ως δείκτες φλεγμονής, παρουσιάζονται αυξημένα στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τόσο αυτοί οι αυξημένοι δείκτες όσο και η εξίσου αυξημένη συγκέντρωση της πρωτεΐνης οξείας φάσης CRP που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς, σχετίζονται με την εξέλιξη και επιδείνωση της νόσου (68). Φαίνεται λοιπόν πως οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων επιτρέπουν την μετακίνηση των αιμοπεταλίων στην αρθρική κοιλότητα. Συγκεκριμένα, η πιο λογική και επιστημονικά αποδεκτή υπόθεση που γίνεται, είναι πως τα αιμοπετάλια συνδέονται με τα λευκοκύτταρα μέσω υποδοχέων και μορίων προσκόλλησης, σχηματίζουν συσσωματώματα και χρησιμοποιώντας τα λευκοκύτταρα ως «οχήματα μεταφοράς» εισβάλλουν τελικώς στο αρθρικό υγρό των αρθρώσεων (67).

Όπως γίνεται αντιληπτό, συνεπώς, τα αιμοπετάλια συμβάλλουν στη γενικευμένη και συστηματική φλεγμονή που επεκτείνεται σε όλο τον οργανισμό αλλά και στην έντονη τοπική φλεγμονή που εκτυλίσσεται στο αρθρικό υγρό των αρθρώσεων. Ειδικότερα, τα αιμοπετάλια που καταφέρνουν και εισβάλλουν στην αρθρική κοιλότητα, επάγουν άμεσα την φλεγμονώδη διαδικασία εκκρίνοντας κυτταροκίνες όπως η προστακυκλίνη, η οποία αποτελεί παράγωγο του αραχιδονικού οξέος που περιέχεται στο κυτταρόπλασμα των αιμοπεταλίων (Εικόνα 17). Επιπρόσθετα, άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι όπως προκύπτει από κλινικές μελέτες, τα αιμοπετάλια δύνανται να ενεργοποιηθούν στα πρώιμα στάδια της ασθένειας ακόμη και από τα ίδια τα αυτοαντισώματα (κυρίως τα ACPA). Παράλληλα, παρουσιάζουν αυξημένη παραγωγή P-σελεκτίνης τόσο ως διαλυτό μόριο που απελευθερώνεται στη κυκλοφορία όσο και ως μόριο προσκόλλησης που εκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων αυτών. Τα παραπάνω δεδομένα λοιπόν αποτελούν δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και σχετίζονται άμεσα με τη εξέλιξη και επίπτωση της νόσου (67).



**Εικόνα 17:** Ενεργοποιημένα αιμοπετάλια στο αρθρικό υγρό μιας άρθρωσης στην οποία εκκρίνουν προστακυκλίνη και εντείνουν την διαδικασία της φλεγμονής (67).

## 3.5 Αιμοπετάλια και πολλαπλή σκλήρυνση (MS)

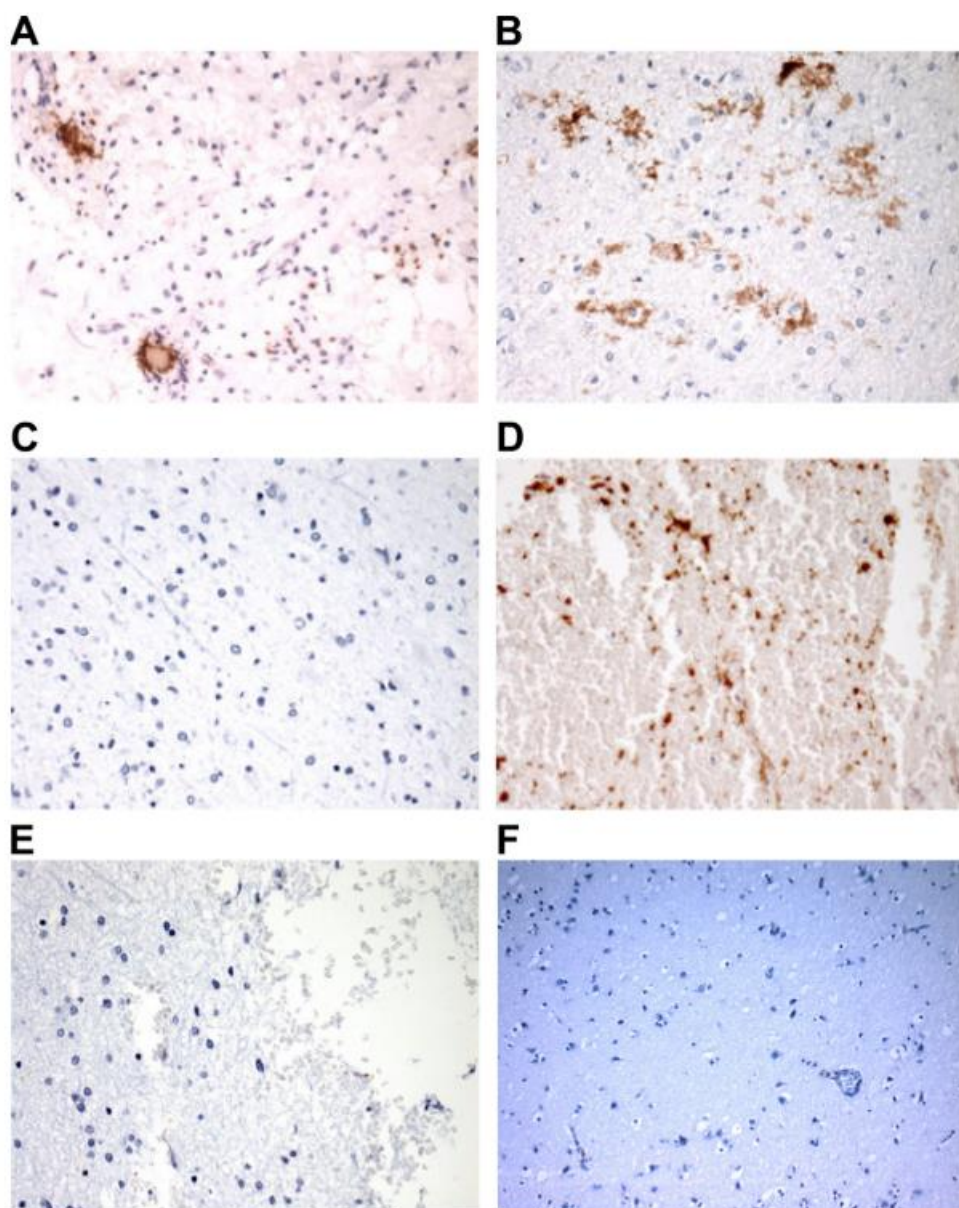
### 3.5.1 Παθοφυσιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης

Η πολλαπλή σκλήρυνση (Multiple Sclerosis (MS), ή σκλήρυνση κατά πλάκας) είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος. Διακρίνεται από διαφορετικούς μηχανισμούς παθοφυσιολογίας, όπως είναι η αξονική και νευρωνική βλάβη, η απομυελίνωση και η φλεγμονή (69). Η κλινική εικόνα ποικίλει και οι παραπάνω μηχανισμοί εμφανίζονται επιλεκτικά σε μεμονωμένους ασθενείς, ενώ επηρεάζει κυρίως γυναίκες (3:1) (70)(71). Μερικά από τα συμπτώματα της MS είναι μυϊκή αδυναμία, γνωστική και αισθητήρια δυσλειτουργία, κόπωση και κατάθλιψη (72). Σε ασθενείς με MS εμφανίζεται επίσης παράλυση σε τμήματα άκρων ή σε όλα τα άκρα (70). Υπάρχουν τέσσερις κύριες μορφές MS, η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα (RRMS), η προϊούσα υποτροπιάζουσα (PRMS), η πρωτοπαθώς προϊούσα (PPMS) και η δευτεροπαθώς προϊούσα (SPMS). Η κλινική εικόνα διαφέρει στο πρώιμο και προοδευτικό στάδιο. Περίπου στο 85% των περιπτώσεων, το πρώιμο στάδιο ξεκινάει με ένα οξύ επεισόδιο, το οποίο επηρεάζει κάποια νευρολογική λειτουργία, συνήθως το οπτικό νεύρο και αποτελεί το πρώτο κλινικό σύνδρομο RRMS. Στη συνέχεια, επέρχεται η ανοσοκαταστολή, η ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων και η φλεγμονή. Καθώς εξελίσσεται η νόσος με την πάροδο του χρόνου, το προοδευτικό στάδιο χαρακτηρίζεται από απομυελίνωση και καταστροφή των αξόνων. Τα νευρολογικά συμπτώματα ποικίλουν καθώς ο εκφυλισμός των νεύρων, δηλαδή η προοδευτική απώλεια δομής και λειτουργία τους, πραγματοποιείται σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού και των περιφερικών νεύρων. Έχουν διατυπωθεί δύο διαφορετικοί τύποι φλεγμονής: Ο πρώτος τύπος σχετίζεται με διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και λεμφοκυτταρική διήθηση, ενώ ο δεύτερος τύπος σχετίζεται με τη συσσώρευση των λεμφοκυττάρων, σοβαρή απομυελίνωση και νευροαξονικό εκφυλισμό, χωρίς όμως ταυτόχρονη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Οι δύο τύποι φλεγμονής παρατηρούνται στην RRMS αλλά και στις προοδευτικές μορφές της νόσου (71). Μετά από 15-20 χρόνια από τα

πρώτα συμπτώματα, σχεδόν τα 3/4 των RRMS περιπτώσεων μετατρέπονται σε SPMS μόνιμα (70). Αυτό το στάδιο χαρακτηρίζεται από σταδιακή μη ανατρέψιμη νευρολογική παρακμή και σχετίζεται με τον εκφυλισμό των αξόνων και την ατροφία του εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού.

Η ακριβής αιτία της ανάπτυξης του αυτοάνοσου νοσήματος παραμένει ασαφής, ωστόσο, το γενετικό υπόβαθρο σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες χρήζουν ιδιαίτερης σημασίας στην διαταραχή της λειτουργίας της ανοσολογικής απόκρισης (69). Στην πολλαπλή σκλήρυνση είναι χαρακτηριστική η απορρύθμιση των δενδριτικών και άλλων κυττάρων που παρουσιάζουν αντιγόνα. Περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB) και προκαλούν την ενεργοποίηση των CD4 (κυρίως Th1 και Th17) και CD8 T λεμφοκυττάρων έναντι των κυττάρων μυελίνης. Αυτή η ενεργοποίηση οδηγεί στην απελευθέρωση ποικίλων κυτταροκινών και χημειοκινών και στην ενεργοποίηση μακροφάγων και μικρογλοιακών κυττάρων. Οι παραπάνω διαδικασίες προκαλούν τη δημιουργία ελεύθερων ριζών ROS και RNS, οι οποίες συμβάλλουν στη συνεχιζόμενη βλάβη και τελικά, στην απώλεια των αξόνων των νευρικών κυττάρων. Συγκεκριμένα, προκαλούν την καταστροφή κυρίως ολιγοδενδροκύτταρων κι αυτό επειδή τα ολιγοδενδροκύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στο οξειδωτικό στρες. Διαφορετικά, το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο περίβλημα μυελίνης, με αποτέλεσμα την επίθεση των μακροφάγων σε αυτό. Με αυτόν τον τρόπο καταστρέφεται η μυελίνη των αξόνων και εμφανίζονται τα συμπτώματα της MS νόσου (69). Οι ROS επίσης προκαλούν τη διάσπαση του BBB, γεγονός που βοηθάει την αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων (ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων και μακροφάγων, δενδριτικών κυττάρων), αιμοπεταλίων και ενδοθηλίου (70). Επιπλέον, το ινωδογόνο, λόγω της διαταραχής του BBB, διαπερνά τον φραγμό και είναι ικανό να ενεργοποιήσει τα μικρογλοιακά κύτταρα αλλά και να οδηγήσει στην παραγωγή του TNF και ιστικού παράγοντα (TF) από τα μονοκύτταρα, μέσω του CD11b/CD18 υποδοχέα. Επίσης είναι ενδιαφέρον ότι η εναπόθεση του ινώδους αποτελεί εμπόδιο στην αναγέννηση των αξόνων (73). Έχουν βρεθεί αιμοπετάλια σε νωτιαίο μυελό και εγκέφαλο σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, υποδηλώνοντας ότι τα αιμοπετάλια συνεργάζονται με τα ανοσοκύτταρα και συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου (74). Λόγω της

διαταραχής του BBB από τη νευροφλεγμονή (φλεγμονή νευρικού ιστού), τα αιμοπετάλια προσκολλώνται γρήγορα και ισχυρά στα κύτταρα του ενδοθηλίου, ενεργοποιούνται και συμβάλλουν στη νευροαγγειακή φλεγμονή (Εικόνα 18). Οι παραπάνω ενέργειες οδηγούν στον τραυματισμό νευρώνων, σε απώλεια ολιγονδενδροκυττάρων, στην ατροφία του εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού (70). Επίσης η παρουσία APL αντισωμάτων σε ασθενείς με MS έχει διατυπωθεί από πολλές μελέτες, οι περισσότερες από τις οποίες υποστηρίζουν ότι η θετικότητα στα APL αντισώματα συνδέονται με σοβαρότερη εξέλιξη της νόσου (73).



**Εικόνα 18:** Εναπόθεση αιμοπεταλίων σε τμήματα εγκεφάλου σε ασθενείς με MS με

εμφανής απομυελίνωση. Τρεις περιπτώσεις ασθενών με MS (A: 1<sup>η</sup> περίπτωση, B-C: 2<sup>η</sup> περίπτωση, D-E: 3<sup>η</sup> περίπτωση). Η F εικόνα αντιπροσωπεύει το φυσιολογικό ανθρώπινο εγκέφαλο. Α έως D και F βάφτηκαν με αντι-ανθρώπινο CD42b mAb ποντικού. Το E χρωματίστηκε με ισότυπο μάρτυρα IgG1. Οι ενεργές πλάκες απομυελίνωσης φαίνονται στις A, B και D εικόνες. Α έως E εικόνες είναι σε μεγέθυνση 400 x, ενώ η F εικόνα είναι σε μεγέθυνση 200 x. (75)

### 3.5.2 Ενεργοποίηση και συμβολή των αιμοπεταλίων στην παθογένεια της πολλαπλής σκλήρυνσης

Τα αιμοπετάλια καθώς και άλλα στοιχεία πήξης, όπως το ινώδες, ο ιστικός παράγοντας, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, εντοπίζονται σε υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με MS, γεγονός που υποδηλώνει την προθρομβωτική διάθεση (70)(76). Πολλές μελέτες επιβεβαιώνουν την αυξημένη ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με MS (77). Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες προκειμένου να διατυπωθεί επαρκώς η συμβολή των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων στην παθογένεια της MS (70).

Η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί φλεγμονώδης νόσο του ΚΝΣ αλλά συνδέεται στενά και με την βλάβη των ενδοεγκεφαλικών αιμοφόρων αγγείων, κυρίως λόγω της βλάβης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού BBB. Είναι ενδιαφέρον πως τα αιμοπετάλια αναγνωρίζουν μια συγκεκριμένη περιοχή γλυκολιπιδίου στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα να προάγουν την φλεγμονή. Συγκεκριμένα, τα αιμοπετάλια αναγνωρίζουν τα γαγγλιοσίδια (GT1b και GQ1b) των αστροκυττάρων, κυρίως μέσω της P-σελεκτίνης. Φαίνεται ότι τα αιμοπετάλια είναι ικανά να αλληλεπιδρούν με αυτές τις λιπιδικές περιοχές και είναι αρκετά ευαίσθητα στην ενεργοποίηση και την αποκοκκίωση (78). Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται από μελέτες, οι οποίες με τη χρήση της μεθόδου κυτταρομετρίας ροής, δείχνουν ότι ασθενείς με MS έχουν υψηλά επίπεδα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, βάση των αυξημένων ποσοστών P-σελεκτίνης, μικροσωματιδίων και άλλων δεικτών ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (74). Οι παράγοντες πήξης επίσης συμβάλουν στην

ενισχυμένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, καθώς προκαλούν την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων θρομβίνης, γεγονός που επηρεάζει άμεσα τα αιμοπετάλια. Παράλληλα όμως, έχει αποδειχθεί ότι η έκθεση θρομβίνης σε υψηλές συγκεντρώσεις, οδηγεί στην απώλεια της νευροπροστατευτικής λειτουργίας των αστροκυττάρων και πυροδοτείται ο πολλαπλασιασμός των μικρογλοιακών κυττάρων (73).

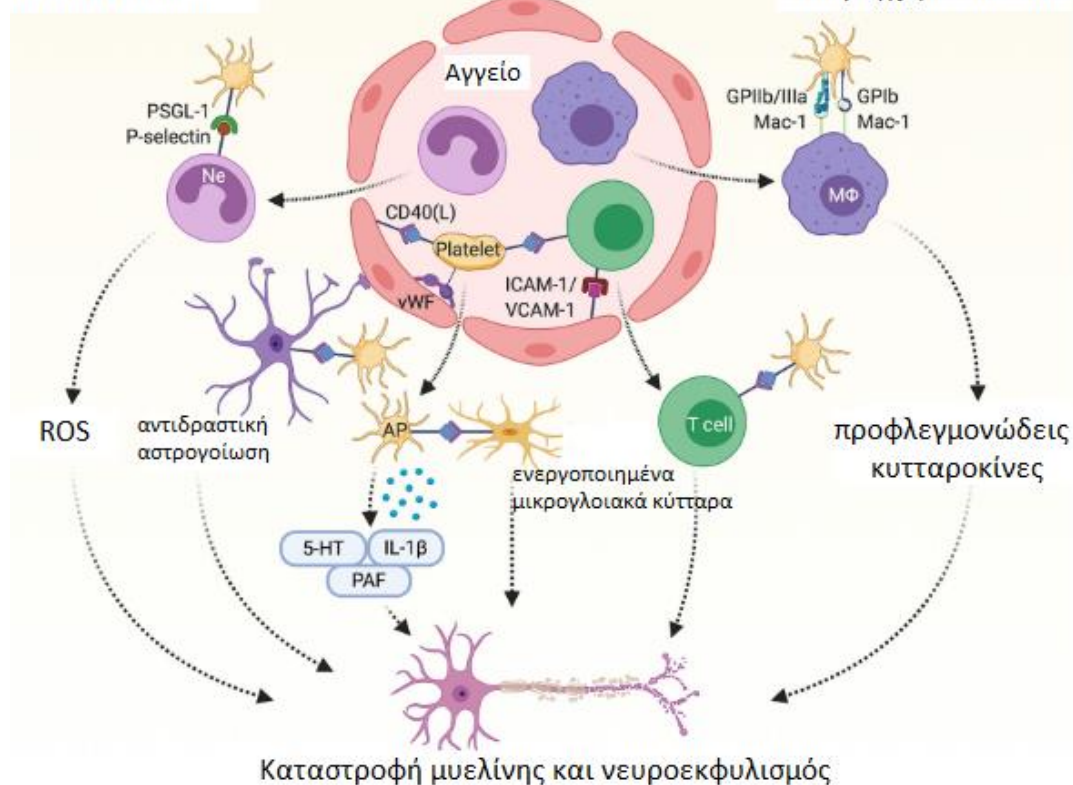
Ποικίλοι τρόποι έχουν καταγραφεί σχετικά με τον τρόπο που τα αιμοπετάλια συμβάλλουν στην παθογένεια. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων οδηγεί στην απελευθέρωση ποικίλων μεσολαβητών, τα οποία έχουν συσχετιστεί με την εξέλιξη της νόσου. Αρχικά, λόγω της βλάβης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, η προσκόλληση τους στο ενδοθήλιο πραγματοποιείται εύκολα. Έπειτα, μετά την ενεργοποίησή τους, απελευθερώνουν PMVs, εκκρίνουν το περιεχόμενο των κοκκίων τους και εκφράζουν μεγάλο αριθμό υποδοχέων που διεγείρουν τα φλεγμονώδη κύτταρα (Εικόνα 19). Τα αιμοπετάλια είναι ικανά να προσδεθούν στα ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα μέσω των CD62P/CD162 υποδοχέων, ενώ στα T λεμφοκύτταρα μέσω της CD11a/ICAM-2 αλληλεπίδρασης. Με αυτόν τον τρόπο, προκαλούν τη στρατολόγηση, διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων (όπως έχει αναφερθεί στο κεφάλαιο 2), στη περιοχή, επιφέροντας έντονη νευροαγγειακή φλεγμονή, κυρίως στην λευκή ουσία (70). Ο παράγοντας PAF προκαλεί την σύνθεση της IL-1β στα αιμοπετάλια και προκαλεί τη διάσπαση του BBB (78). Με αυτόν τον τρόπο, τα αιμοπετάλια αποτελούν σημαντική πηγή IL-1, επιτρέποντας την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων του εγκεφάλου, καθώς και την συσσώρευση των λευκοκυττάρων στον εγκέφαλο, προκαλώντας εγκεφαλοαγγειακή φλεγμονή. Σημαντικό ρόλο έχει επίσης η σεροτονίνη που προέρχεται από τα αιμοπετάλια και προκαλεί τη διαφοροποίηση των T κυττάρων, προάγει την πρόσληψη ουδετερόφιλων και ρυθμίζει τη φλεγμονή στον εγκέφαλο (78). Ωστόσο, σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, τα αιμοπετάλια μειώνουν την συγκέντρωση της σεροτονίνης στα κοκκία τους αλλά αυξάνουν την ικανότητα συσσωμάτωσης με CD4 T λεμφοκύτταρα μέσω της CD62P/CD166 αλληλεπίδρασης (79). Η συσσώρευση των λευκοκυττάρων προκύπτει λόγω της δυσλειτουργίας του BBB, εξαιτίας της φλεγμονώδους αντίδρασης. Η περίσσεια



του sCD40L που προέρχεται από αιμοπετάλια συμβάλλει στην αύξηση διαπερατότητας του BBB (70). Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια επιπλέον συμβάλουν στην παθογένεια της νόσου καθώς αποτελούν επιπρόσθετη πηγή ROS και RNS (69). Παράλληλα, σημειώνεται υψηλός κίνδυνος θρόμβωσης, εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, λόγω της αυξημένης μη φυσιολογικής ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (74). Επιπλέον, οι παραπάνω επιπλοκές αποτελούν σημαντικό κίνδυνο θανάτου, σε ποσοστό άνω του 30%, ενώ νέες μελέτες δείχνουν ότι η παρουσία καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με MS, συμβάλουν περισσότερο στον εκφυλισμό των νεύρων και στην ατροφία του εγκεφάλου. Είναι γνωστό ότι οι ROS βοηθούν στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη συσσώρευση τους. Αναγνωρίζοντας τη συμβολή των αιμοπεταλίων στην παθογένεια της MS, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι σε πειράματα με ποντίκια με πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (experimental allergic encephalomyelitis, EAE), νόσος παρόμοια με την MS, υπέδειξαν πως η σοβαρότητα της νόσου μπορεί να μειωθεί στοχεύοντας με αντισώματα τους GPIIb ή GPIIb/IIIa υποδοχείς των αιμοπεταλίων (80). Επιπλέον, ιδανικό υποψήφιο φάρμακο προκειμένου να εμποδίσει την εξέλιξη της σκλήρυνσης κατά πλάκας φαίνεται να είναι τα αντισώματα μονής αλυσίδας (scFv:single-chain variable fragment) έναντι του CD39 υποδοχέα των αιμοπεταλίων, συζευγμένα με φάρμακα που θα αποτρέπουν τις αιμορραγικές επιπλοκές (71).

## Διαταραχή BBB

## Παρέγχυμα του ΚΝΣ



**Εικόνα 19:** Τα Τ λεμφοκύτταρα προκαλούν τη διάσπαση του BBB σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Κατά συνέπεια, φλεγμονώδη κύτταρα όπως λεμφοκύτταρα, μακροφάγα (ΜΦ) και ουδετερόφιλα (Ne) διεισδύουν στο BBB, προκαλώντας την αντιδραστική ενεργοποίηση των αστροκυττάρων και των μικρογλοιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα την καταστροφή της μυελίνης και την αξονική βλάβη. Τα αιμοπετάλια μπορούν να προκαλέσουν νευροφλεγμονή σε MS προσκολλώντας στο ενδοθήλιο και αλληλεπιδρώντας με φλεγμονώδη και ενδοθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν σεροτονίνη (5-HT), ιντερλευκίνη IL-1β και παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF), οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με την εξέλιξη της νόσου MS. (78)

## Συμπεράσματα-Συζήτηση

Τα αιμοπετάλια αν και είναι μικρά κύτταρα χωρίς πυρήνα διαθέτουν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο όχι μόνο στη διατήρηση της αιμόστασης αλλά και στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης. Αυτό συμβαίνει λόγω της ύπαρξης ποικίλων υποδοχέων στη μεμβράνη τους, στην έκκριση του βιοδραστικού περιεχομένου τους και την παραγωγή μικροσωματιδίων. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων επέρχεται μέσω πολυάριθμων οδών σηματοδότησης, όπως ύστερα από επαφή με προθρομβωτικούς παράγοντες, προϊόντα έκκρισης αιμοπεταλίων, παθογόνους μικροοργανισμούς, σύστημα συμπληρώματος αλλά και αυτοαντισώματα. Πλέον αναγνωρίζεται η συμβολή αυτών των κυττάρων στην ανοσολογική απόκριση, καθώς τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν πολλές κυτταροκίνες από τα κοκκία τους, όπως οι β-TG και RANTES που συμβάλλουν στη στρατολόγηση των λευκοκυττάρων στο σημείο της φλεγμονής, και εκφράζουν διάφορους υποδοχείς και μόρια προσκόλλησης, όπως οι GPIb-IX-V, GPIV, GPVI, GPIa / IIb, GPIIb / IIIa, CD62P και CD40L που τους επιτρέπουν να προσδένονται στα λευκοκύτταρα και στο ενδοθήλιο. Οι παραπάνω διαδικασίες τους δίνουν πρωταρχικό ρόλο στην ρύθμιση της φλεγμονής και τους επιτρέπουν τη συμβολή σε διάφορες παθολογικές διαταραχές.

Ένα κοινό φαινόμενο που εμφανίζεται στα αυτοάνοσα νοσήματα είναι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από τα αυτοαντισώματα ή τα λευκοκύτταρα, με αποτέλεσμα τη διαιώνιση της παθογένειας των νοσημάτων αυτών. Λόγω της πληθώρας χημειοκινών και κυτταροκινών καθώς και των υποδοχέων τους, τα αιμοπετάλια συνδέονται άμεσα με την επιδείνωση της κατάστασης των ασθενών. Συγκεκριμένα, στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο ή στο αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, τα αυτοαντισώματα συνδέονται στα αιμοπετάλια μέσω διάφορων υποδοχέων, όπως ο FcγRIIIa ή β2GP1, προκαλώντας την ενεργοποίησή τους. Επιπλέον έχει αποδειχτεί ότι σε όλα τα αυτοάνοσα νοσήματα η αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα λευκοκύτταρα (P-σελεκτίνη, CD40L) συμβάλει στην έντονη ανοσολογική αντίδραση. Κατόπιν ενεργοποίησης, τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν ποικίλα βιοδραστικά μόρια τα οποία συνεχίζουν το φαύλο κύκλο ενεργοποίησης της

ανοσολογικής απόκρισης στα αυτοάνοσα νοσήματα. Παράλληλα η έκκριση μικροσωματιδίων από τα αιμοπετάλια, διαδραματίζει βαρυσήμαντο ρόλο στη παθογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων. Στον ερυθρηματώδη λύκο τα μικροσωματίδια αναγνωρίζονται ως αυτοαντιγόνα με αποτέλεσμα την επαγωγή έντονης ανοσολογικής απόκρισης. Επιπρόσθετα, στην ρευματοειδή αρθρίτιδα τα μικροσωματίδια λόγω του μεγέθους τους εισχωρούν στις αρθρικές κοιλότητες και απελευθερώνουν ουσίες, με αποτέλεσμα τη διαμόρφωση ενός φλεγμονώδους περιβάλλοντος και η ύπαρξη φλεγμονωδών στοιχείων στο αρθρικό υγρό των αρθρώσεων. Είναι σημαντικό να αναφερθεί επίσης πως στα αυτοάνοσα νοσήματα που μελετήσαμε (συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ψωρίαση, πολλαπλή σκλήρυνση, ρευματοειδή αρθρίτιδα) παρατηρείται αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Για αυτό το γεγονός ευθύνεται κυρίως η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η οποία οδηγεί στην αθηροθρόμβωση που αποτελεί τον κυριότερο υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό της καρδιαγγειακής νόσου.

Παρ' ότι διάφορες μελέτες αναδεικνύουν και υπογραμμίζουν την συνεισφορά των αιμοπεταλίων στα αυτοάνοσα νοσήματα, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την διευκρίνιση του ακριβούς μηχανισμού ρύθμισης των αιμοπεταλίων, ο οποίος θα βοηθήσει στην εύρεση κατάλληλης θεραπείας. Παραδείγματος χάρη, και όσον αφορά την πολλαπλή σκλήρυνση, η χρήση αντισωμάτων έναντι συγκεκριμένων υποδοχέων των αιμοπεταλίων σε συνδυασμό με χορήγηση φαρμάκων, προκειμένου να ξεπεραστεί ο κίνδυνος αιμορραγίας, φαίνεται να έχει θετικά θεραπευτικά αποτελέσματα, σε πειραματικό ωστόσο στάδιο (71).

Εν κατακλείδι, η συμβολή των αιμοπεταλίων στα αυτοάνοσα νοσήματα είναι αδιαμφισβήτητη και δεν μπορεί και δεν πρέπει να μείνει ένα ακόμη αχαρτογράφητο επιστημονικό πεδίο. Είναι ζωτικής σημασίας και εξαιρετικού επιστημονικού ενδιαφέροντος, οι αρκετά υποσχόμενες κλινικές μελέτες να συνεχιστούν με αμείωτο ρυθμό προκειμένου να υπάρξει στο μέλλον μια πρωτοποριακή και αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση που να στοχεύει στη δράση των αιμοπεταλίων και στην εξασθένιση των συμπτωμάτων των αυτοάνοσων νοσημάτων.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ:

Πίνακας 1 (τίτλος) ..... Σελίδα 26

Πίνακας 2 (τίτλος) ..... Σελίδα 30

## BIBΛIOΓPAΦIA:

1. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: Bridging hemostasis, inflammation, and immunity. Vol. 35, *International Journal of Laboratory Hematology*. 2013. p. 254–61.
2. Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. Vol. 11, *Nature Reviews Immunology*. 2011. p. 264–74.
3. Cunin P, Nigrovic PA. Megakaryocytes as immune cells.
4. Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Freedman JE. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation and Thrombosis.
5. McFadyen JD, Kaplan ZS. Platelets are not just for clots. Vol. 29, *Transfusion Medicine Reviews*. W.B. Saunders; 2015. p. 110–9.
6. Speth C, Rambach G, Würzner R, Lass-Flörl C, Kozarcanin H, Hamad OA, et al. Complement and platelets: Mutual interference in the immune network [Internet]. Vol. 67, *Molecular Immunology*. Elsevier Ltd; 2015 [cited 2021 Mar 24]. p. 108–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2015.03.244>
7. Mezger M, Nording H, Sauter R, Graf T, Heim C, von Bubnoff N, et al. Platelets and Immune Responses During Thromboinflammation. Vol. 10, *Frontiers in immunology*. NLM (Medline); 2019. p. 1731.
8. Melki I, Tessandier N, Zufferey A, Boilard E. Platelet microvesicles in health and disease. Vol. 28, *Platelets*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 214–21.
9. Portier I, Campbell RA. Role of Platelets in Detection and Regulation of Infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;(January):70–8.
10. Łukasik ZM, Makowski M, Makowska JS. From blood coagulation to innate and adaptive immunity: the role of platelets in the physiology and pathology of autoimmune disorders. *Rheumatol Int* [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 24];38:959–74. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4001-9>

11. Lam FW, Vijayan KV, Rumbaut RE. Platelets and their interactions with other immune cells.
12. Ho-Tin-Noé B, Morrell CN, Ferreira VP, Jurk K, Ekdahl KN, Eriksson O, et al. The Human Platelet as an Innate Immune Cell: Interactions Between Activated Platelets and the Complement System. *Front Immunol* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org). 2019;1:1590.
13. Δημήτρης Λουκόπουλος ΜΠ, Αγγελοπούλου Μ. ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ. Νεκταρία Κλαδά, Ιωάννης Παπακοσμάς, Αλεξάνδρα Κοπανίδου, Χριστίνα Λουκοπούλου ΦΜ, editor. Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα;
14. Yun S-H, Sim E-H, Goh R-Y, Park J-I, Han J-Y. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. 2016 [cited 2021 Mar 24]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9060143>
15. Herter JM, Rossaint J, Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. Vol. 12, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 1764–75.
16. Estevez B, Du X. New Concepts and Mechanisms of Platelet Activation Signaling. Available from: [www.physiologyonline.org](http://www.physiologyonline.org)
17. Teixidó J, Hundelshausen P Von, Rajarathnam K, Zarbock A, Rossaint J, Margraf A. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. *Front Immunol* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 24];9:2712. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
18. Ho-Tin-Noé B, Morrell CN, Ferreira VP, Jurk K, Ekdahl KN, Eriksson O, et al. The Human Platelet as an Innate Immune Cell: Interactions Between Activated Platelets and the Complement System. *Front Immunol* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 24];1:1590. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
19. Sonmez O, Sonmez M. Role of platelets in immune system and inflammation. *Porto Biomed J* [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 Mar 24];2(6):311–4. Available

- from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbj.2017.05.005>
20. Ioannou A, Kannan L, Tsokos GC. Platelets, complement and tissue inflammation [Internet]. Vol. 46, *Autoimmunity*. 2013 [cited 2021 Mar 24]. p. 1–5. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08916934.2012.722144>
  21. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. Vol. 278, *Journal of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 369–95.
  22. Thachil J. Platelets in Inflammatory Disorders: A Pathophysiological and Clinical Perspective [Internet]. Vol. 41, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2015 [cited 2021 Mar 24]. p. 572–81. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0035-1556589>
  23. Fan Z, Wang L, Jiang H, Lin Y, Wang Z. Outcome Measures-Review Article Platelet Dysfunction and Its Role in the Pathogenesis of Psoriasis. 2020 [cited 2021 Mar 25]; Available from: [www.karger.com/drm](http://www.karger.com/drm)
  24. Bontadi A, Ruffatti A, Falcinelli E, Giannini S, Marturano A, Tonello M, et al. Platelet and endothelial activation in catastrophic and quiescent antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Nov 22 [cited 2021 Mar 25];109(5):901–8. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH12-03-0212>
  25. Pankratz S, Bittner S, Kehrel BE, Langer HF, Kleinschnitz C, Meuth SG, et al. Molecular Sciences The Inflammatory Role of Platelets: Translational Insights from Experimental Studies of Autoimmune Disorders. [cited 2021 Mar 24]; Available from: [www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms)
  26. Vieira-De-Abreu A, Campbell RA, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. *Semin Immunopathol*. 2012;34(1):5–30.
  27. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb*



- Haemost [Internet]. 2015 Nov 21 [cited 2021 Mar 24];114(3):449–58.  
Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH14-12-1067>
28. Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski KL. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. 2014;
  29. Duerschmied D, Bode C, Ahrens I. Immune functions of platelets. *Thromb Haemost* [Internet]. 2014 Dec 4 [cited 2021 Mar 24];112(4):678–91. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH14-02-0146>
  30. Heijnen H, van der Sluijs P. Platelet secretory behaviour: As diverse as the granules... or not? *J Thromb Haemost*. 2015;13(12):2141–51.
  31. Thon JN, Peters CG, Machlus KR, Aslam R, Rowley J, Macleod H, et al. T granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. *J Cell Biol*. 2012;198(4):561–74.
  32. Almeida CR, Manfredi AA, Birge RB, Ribeiro LS, Secchim Ribeiro L, Branco LM, et al. Regulation of Innate Immune Responses by Platelets. *Front Immunol* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 23];1:1320. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
  33. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, Watts GFM, Coblyn JS, Weinblatt ME, et al. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science* (80- ) [Internet]. 2010 Jan 29 [cited 2021 Mar 25];327(5965):580–3. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1181928>
  34. Łukasik ZM, Makowski M, Makowska JS. From blood coagulation to innate and adaptive immunity: the role of platelets in the physiology and pathology of autoimmune disorders. *Rheumatol Int*. 2018;38:959–74.
  35. Brilland B, Scherlinger M, Khoryati L, Goret J, Duffau P, Lazaro E, et al. Platelets and IgE: Shaping the Innate Immune Response in Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. Vol. 58, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Springer; 2020 [cited 2021 Mar 24]. p. 194–212. Available from:

- <http://link.springer.com/10.1007/s12016-019-08744-x>
36. Linge P, Fortin PR, Lood C, Bengtsson AA, Boilard E. The non-haemostatic role of platelets in systemic lupus erythematosus [Internet]. Vol. 14, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2018 [cited 2021 Mar 24]. p. 195–213. Available from:  
<http://www.nature.com/articles/nrrheum.2018.38>
  37. Qiao J, Al-Tamimi M, Baker RI, Andrews RK, Gardiner EE. The platelet Fc receptor, FcγRIIa. *Immunol Rev*. 2015;268(1):241–52.
  38. Habets KLL, Huizinga TWJ, Toes REM. Platelets and autoimmunity. *Eur J Clin Invest*. 2013 Jul;43(7):746–57.
  39. Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, Cavaillon JM, Cognasse F. Bench-to-bedside review: Platelets and active immune functions - new clues for immunopathology? *Crit Care*. 2013;17(4).
  40. Zamora C, Toniolo E, Diaz-Torné C, Cantó E, Magallares B, Angels Ortiz M, et al. Association of Platelet Binding to Lymphocytes with B Cell Abnormalities and Clinical Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. 2019 [cited 2021 Mar 24]; Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/2473164>
  41. Pretorius E, Du Plooy J, Soma P, Gasparyan AY. An ultrastructural analysis of platelets, erythrocytes, white blood cells, and fibrin network in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2021 Mar 24];34(7):1005–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-013-2817-x>
  42. Svenungsson E, Gustafsson JT, Grosso G, Rossides M, Gunnarsson I, Jensen-Urstad K, et al. Complement deposition, C4d, on platelets is associated with vascular events in systemic lupus erythematosus. *Complement Depos* [Internet]. [cited 2021 Mar 24]; Available from:  
<https://academic.oup.com/rheumatology>
  43. Andrianova IA, Ponomareva AA, Mordakhanova ER, Le Minh G, Daminova AG, Nevzorova TA, et al. In systemic lupus erythematosus anti-dsDNA antibodies

- can promote thrombosis through direct platelet activation. *J Autoimmun* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Mar 24];107. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102355>
44. Melki I, Allaeyes I, Tessandier N, Mailhot B, Cloutier N, Campbell RA, et al. FcγRIIA expression accelerates nephritis and increases platelet activation in systemic lupus erythematosus. *Blood* [Internet]. 2020 Dec 17 [cited 2021 Mar 24];136(25):2933–45. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/136/25/2933/461760/Fc-RIIA-expression-accelerates-nephritis-and>
  45. Svenungsson E, Gustafsson JT, Grosso G, Rossides M, Gunnarsson I, Jensen-Urstad K, et al. platelets is associated with vascular events in systemic lupus erythematosus. *Complement Depos* [Internet]. [cited 2021 Mar 24]; Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology>
  46. Scherlinger M, Sisirak V, Richez C, Lazaro E, Duffau P, Blanco P. New Insights on Platelets and Platelet-Derived Microparticles in Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. Vol. 19, *Current Rheumatology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017 [cited 2021 Mar 24]. p. 48. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-017-0678-0>
  47. Nagahama M, Nomura S, Ozaki Y, Yoshimura C, Kagawa H, Fukuhara S. Platelet activation markers and soluble adhesion molecules in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* [Internet]. 2001 Jan 7 [cited 2021 Mar 24];33(2):85–94. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08916930108995993>
  48. Lood C, Tydé H, Gullstrand B, Sturfelt G, Jö Nsen A, Truedsson L, et al. Platelet Activation and Anti-Phospholipid Antibodies Collaborate in the Activation of the Complement System on Platelets in Systemic Lupus Erythematosus. 2014 [cited 2021 Mar 24]; Available from: [www.plosone.org](http://www.plosone.org)
  49. Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2016;30(1):133–48.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2016.04.002>

50. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* [Internet]. 2017;76:10–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2016.10.004>
51. Arslan E, Branch DW. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and management in the obstetric patient. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020;64:31–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.10.001>
52. Ho YC, Ahuja KDK, Körner H, Adams MJ.  $\beta$ 2GP1, Anti- $\beta$ 2GP1 Antibodies and Platelets: Key Players in the Antiphospholipid Syndrome. 2016;1–16.
53. Huang S, Ninivaggi M, Chayoua W, de Laat B. Vwf, platelets and the antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):1–14.
54. Hollerbach A, Müller-Calleja N, Ritter S, Häuser F, Canisius A, Orning C, et al. Platelet Activation by Antiphospholipid Antibodies Depends on Epitope Specificity and is Prevented by mTOR Inhibitors. *Thromb Haemost* [Internet]. 2019 Jul 24 [cited 2021 Mar 25];119(07):1147–53. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1685453>
55. Joseph JE, Harrison P, Mackie IJ, Machin SJ. Platelet activation markers and the primary antiphospholipid syndrome (PAPS). In: *Lupus* [Internet]. Nature Publishing Group; 1998 [cited 2021 Mar 25]. p. 48–51. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/096120339800700212>
56. Marina ME, Roman II, Constantin A-M, Miha CM, Dumitru Tătaru A. VEGF INVOLVEMENT IN PSORIASIS. *Rev Clujul Med*. 2015;88(3):247–52.
57. Weigle N, Mcbane S. *Psoriasis*. Vol. 87. 2013.
58. Teague HL, Varghese NJ, Tsoi LC, Dey AK, Garshick MS, Silverman JI, et al. Neutrophil Subsets, Platelets, and Vascular Disease in Psoriasis. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Sci*. 2019;4(1):1–14.

59. Garshick MS, Tawil M, Barrett TJ, Salud-Gnilo CM, Eppler M, Lee A, et al. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Activated Platelets Induce Endothelial Cell Inflammatory Response in Psoriasis via COX-1. *Arter Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 25];40:1340–51. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/ATVBAHA.119.314008>.
60. Tamagawa-Mineoka R. Important roles of platelets as immune cells in the skin [Internet]. Vol. 77, *Journal of Dermatological Science*. Elsevier Ireland Ltd; 2015 [cited 2021 Mar 25]. p. 93–101. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923181114002473>
61. Liu X, Gorzelanny C, Schneider SW. Platelets in Skin Autoimmune Diseases. *Platelets Ski Autoimmune Dis Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 25];10:1453. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
62. Özkur E, Şeremet S, Afşar FŞ, Altunay İK, Çalıkoğlu EE. Platelet Count and Mean Platelet Volume in Psoriasis Patients THE MEDICAL BULLETIN OF SISLI ETFAL HOSPITAL Original Research. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* [Internet]. 2020;54(1):58–61. Available from: [www.sislietfaltip.org](http://www.sislietfaltip.org)
63. Jan Lood C, R Weber AN, Anr W, Herster F, Bittner Z, Cosmin Codrea M, et al. Platelets Aggregate With Neutrophils and Promote Skin Pathology in Psoriasis. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 25];10:1867. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
64. Boilard E, Tessandier N, Melki I, Cloutier N, Allaeyes I, Miszta A, et al. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Platelets Disseminate Extracellular Vesicles in Lymph in Rheumatoid Arthritis. 2020 [cited 2021 Mar 25]; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/ATVBAHA.119.313698>.
65. Olumuyiwa-Akeredolu O ofe, Page MJ, Soma P, Pretorius E. Platelets: emerging facilitators of cellular crosstalk in rheumatoid arthritis [Internet]. Vol. 15, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2019 [cited 2021 Mar 25]. p. 237–48. Available from:

<http://www.nature.com/articles/s41584-019-0187-9>

66. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, Van Der Woude & D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis.
67. Harifi G, Sibilia J. Pathogenic role of platelets in rheumatoid arthritis and systemic autoimmune diseases Perspectives and therapeutic aspects. *Saudi Med J*. 2016;37(4):354–60.
68. Fu H, Qin B, Profile S, Hu Z-D. Neutrophil-and Platelet-to-Lymphocyte Ratios are Correlated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. [cited 2021 Mar 25]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/276358658>
69. Wachowicz B, Morel A, Miller E, Saluk J. The physiology of blood platelets and changes of their biological activities in multiple sclerosis. 2016.
70. Saluk-Bijak J, Dziedzic A, Bijak M. Pro-Thrombotic Activity of Blood Platelets in Multiple Sclerosis. 2019 [cited 2021 Mar 25]; Available from: [www.mdpi.com/journal/cells](http://www.mdpi.com/journal/cells)
71. Ballerini C, Ulivieri C, Mariottini A, Orian JM, D CS, Kocovski P, et al. Platelets in Multiple Sclerosis: Early and Central Mediators of Inflammation and Neurodegeneration and Attractive Targets for Molecular Imaging and Site-Directed Therapy. *Front Immunol* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 25];12:620963. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
72. Dolcetti E, Bruno A, Guadalupi L, Rizzo FR, Musella A, Gentile A, et al. Emerging Role of Extracellular Vesicles in the Pathophysiology of Multiple Sclerosis. [cited 2021 Mar 25]; Available from: [www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms)
73. Zamvil SS, Gran B, Salvetti M, Plantone D, Inglese M, Koudriavtseva T. A Perspective of Coagulation Dysfunction in Multiple Sclerosis and in Experimental Allergic Encephalomyelitis. *Front Neurol* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 25];1:1175. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
74. Dziedzic A, Bijak M. Interactions between platelets and leukocytes in

- pathogenesis of multiple sclerosis. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(2):277–85.
75. Langer HF, Choi EY, Zhou H, Schleicher R, Chung K-J, Tang Z, et al. Platelets Contribute to the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. 2012 [cited 2021 Mar 24]; Available from: <http://circres.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.256370/-/DC1>.
  76. Horstman LL, Jy W, Ahn YS, Zivadinov R, Maghzi AH, Etemadifar M, et al. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective [Internet]. 2010 [cited 2021 Mar 25]. Available from: <http://www.jneuroinflammation.com/content/7/1/10>
  77. Langer HF, Chavakis T. Platelets and neurovascular inflammation. *Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2021 Mar 25];110(5):888–93. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH13-02-0096>
  78. Rawish E, Nording H, Münte T, Langer HF. Platelets as Mediators of Neuroinflammation and Thrombosis. [cited 2021 Mar 25]; Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
  79. Sarah C. Starossom, Tatyana Veremeyko, Amanda W.Y. Yung MD, Cheryl Au, Alexander Y. Lau, Howard L. Weiner EDP. Platelets Play Differential Role During the Initiation and Progression of Autoimmune Neuroinflammation [Internet]. *Cellular Biology*. 2015 [cited 2021 Mar 24]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCRESAHA.115.306847>
  80. Langer HF, Choi EY, Zhou H, Schleicher R, Chung K-J, Tang Z, et al. Platelets contribute to the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Circ Res*. 2012;110(9):1202–10.