Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
Σχολή Διοικητικών, Οικονομικών και Κοινωνικών Επιστημών
Τμήμα Αγωγής και Φροντίδας στην Πρώιμη Παιδική Ηλικία

Παιδαγωγικό τμήμα

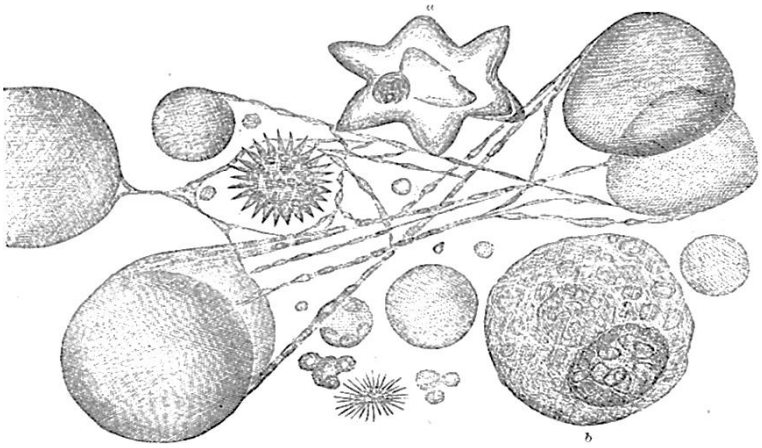
Διιδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
Παιδαγωγική μέσω Καινοτόμων Τεχνολογιών και Βιοϊατρικών Προσεγγίσεων

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η αξιοποίηση των αιμοπεταλίων στη μελέτη των νευροβιολογικών διαταραχών

POST GRADUATE THESIS

Exploitation of platelets in the study of neurobiological disorders



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT
Παναγιώτης Χαρ. Φατσέας
Panagiotis Ch. Fatseas

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR
Αναστάσιος Γ. Κριεμπάρδης
Anastasios G. Kriebardis

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2021

Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Faculty of Administrative, Financial and Social Sciences
Department of Early Childhood Education and Care

Department of Pedagogy

Inter-Institutional Post Graduate Program
Pedagogy through innovative Technologies and Biomedical approaches

POST GRADUATE THESIS

Exploitation of platelets in the study of neurobiological disorders

PANAGIOTIS FATSEAS
19094
panfatseas@yahoo.com

FIRST SUPERVISOR
ANASTASIOS KRIEBARDIS

SECOND SUPERVISOR
HARA GEORGATZAKOU

AIGALEO 2021

Εικόνα εξωφύλλου: Σχεδιαστική απεικόνιση αιμοπεταλίων και δικτύου ινικής, από τον Lionel Beale, στο άρθρο *Germinal matter of the blood and on the formation of fibrin* (1864).

Δήλωση εργασίας μεταπτυχιακής εργασίας

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Φατσέας Παναγιώτης του Χαράλαμπου, με αριθμό μητρώου 19094 φοιτητής του Διιδρυματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Παιδαγωγική μέσω Καινοτόμων Τεχνολογιών και Βιοϊατρικών Προσεγγίσεων του των Τμημάτων Βιοϊατρικών Επιστημών/Τμήμα Αγωγής και Φροντίδας στην Πρώιμη Παιδική Ηλικία/Παιδαγωγική τμήμα των Σχολών Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας/Σχολή Διοικητικών, Οικονομικών και Κοινωνικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και της Ανώτατης Σχολής Παιδαγωγικής και Τεχνολογικής Εκπαίδευσης, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα 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, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι ..... και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Ο Δηλών

Παναγιώτης Χαρ. Φατσέας

Anastasios Kriempardis

Digitally signed by Anastasios Kriempardis
Date: 2021.02.12 17:15:20 +02'00'

Chara Georgatzakou

Digitally signed by Chara Georgatzakou
DN: c=GR, l=Athens, o=University of West Attica, ou=Class B - Private Key created and stored in software CSP, sn=Georgatzakou, givenName=Chara, serialNumber=8720907666, cn=Chara Georgatzakou, email=cgeorgatz@uniwa.gr
Date: 2021.02.12 22:37:18 +02'00'

Ευχαριστίες

Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια των σπουδών μου στο Διιδρυματικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Παιδαγωγική μέσω Καινοτόμων Τεχνολογιών και Βιοϊατρικών Προσεγγίσεων» του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και της Ανώτατης Σχολής Παιδαγωγικής και Τεχνολογικής Εκπαίδευσης.

Με την ολοκλήρωσή της θα ήθελα αρχικά να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Αναστάσιο Κριεμπάρδη που ανέλαβε την επίβλεψη της εργασίας αυτής, για την εμπιστοσύνη, τη βοήθεια και την αμέριστη συμπαράστασή του, από την πρώτη κιόλας στιγμή που συζητήσαμε το θέμα της. Ακόμη, ευχαριστώ τη δεύτερη επιβλέπουσα κ. Χαρά Γεωργατζάκου, για την πάντα άμεση ανταπόκριση και τα εποικοδομητικά σχόλια της. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω επίσης στην Αντιπρύτανη του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και Διευθύντρια του Προγράμματος, καθηγήτρια κ. Ευσταθία Παπαγεωργίου, για την πολύτιμη υποστήριξή της σε όλη τη διάρκεια αυτού του κύκλου σπουδών.

Οφείλω ακόμη να ευχαριστήσω την κ. Kathleen Freson, καθηγήτρια στο Πανεπιστήμιο KU Leuven του Βελγίου, η οποία ανταποκρίθηκε άμεσα στο αίτημά μου για την αποστολή προσωπικών της δημοσιεύσεων, σχετικών με το θέμα της εργασίας.

Δεν θα μπορούσα τέλος, να μην ευχαριστήσω την κόρη μου, τη σύζυγό μου και τη μητέρα μου, για την υπομονή και τη στήριξή τους σε ό,τι κι αν κάνω…

Στη Μυρτώ…

«Αυτός ο κόσμος ο μικρός, ο μέγας!»

Οδ. Ελύτης, Το Άξιον Εστί, 1959

Περίληψη

Τα αιμοπετάλια παίζουν βασικό ρόλο στην αιμόσταση, ενώ συμμετέχουν στους μηχανισμούς αρκετών άλλων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Κατά έναν παράδοξο τρόπο, τα αιμοπετάλια παρουσιάζουν αρκετά κοινά χαρακτηριστικά με τους νευρώνες, όπως παρόμοια υποκυτταρική οργάνωση, αντίστοιχους μηχανισμούς έκκρισης ουσιών, κοινή έκφραση πρωτεϊνών κ.λπ. Παράλληλα, φαίνεται να επικοινωνούν απευθείας με τα νευρωνικά κύτταρα και να εμπλέκονται άμεσα σε διαδικασίες όπως η μεταφορά βιοενεργών μορίων στον εγκεφαλικό ιστό και η ενήλικη νευρογένεση που λαμβάνει χώρα κυρίως στην περιοχή του ιππόκαμπου και ευθύνεται για τη διατήρηση της συναπτικής πλαστικότητας, αλλά και τις ικανότητες της μνήμης και της μάθησης

Έτσι, εδώ και μισό αιώνα, τα αιμοπετάλια έχουν προταθεί ως εναλλακτικά νευρωνικά μοντέλα αλλά και ως ένα εύκολα προσβάσιμο μέσο για τη μελέτη των ποικίλων νευρολογικών διαταραχών. Περισσότερο μελετημένες μέχρι σήμερα είναι οι περιπτώσεις της κατάθλιψης και της νόσου Alzheimer, με την έρευνα ωστόσο, να εκτείνεται σε όλο σχεδόν το φάσμα των νευρολογικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που σχετίζονται με μαθησιακές ή/και γνωστικές δυσκολίες, όπως οι Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος και η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας.

Αν και ο πολυδιάστατος ρόλος των αιμοπεταλίων στην εγκεφαλική λειτουργία και την παθοφυσιολογία των νευρολογικών διαταραχών έχει πλέον αναγνωριστεί, η έρευνα βρίσκεται ακόμα σε αρχικά στάδια, με τις προσπάθειες ανάπτυξης αξιόπιστων βιοδεικτών ή λειτουργικών μοντέλων για τη διάγνωση και τη μελέτη των νευροβιολογικών διαταραχών να μην έχουν δώσει ακόμα εφαρμόσιμα αποτελέσματα.

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση στα ερευνητικά δεδομένα που έχουν παραχθεί μέχρι σήμερα, διερευνώντας τον τρόπο με τον οποίο τα αιμοπετάλια εμφανίζουν τις πολλαπλές δράσεις τους σε φυσιολογικές και παθολογικές νευρολογικές καταστάσεις, αλλά και τις προοπτικές που έχουν διαμορφωθεί στο σύνθετο αλλά πολλά υποσχόμενο αυτό επιστημονικό πεδίο.

Λέξεις κλειδιά: αιμοπετάλια, νευρώνες, νευρολογικές διαταραχές, νευροαναπτυξιακές διαταραχές, νευροεκφυλιστικές ασθένειες

Abstract

Platelets play a key role in hemostasis and are involved in various disease mechanisms, including the disorders of the Central Nervous System.

In a surprising way, platelets have several overlapping features with neurons, such as similar subcellular organization, corresponding secretion mechanisms, common expression of proteins etc. Additionally, platelets seem to communicate directly with neuronal cells and to be involved in processes, such as bioactive molecules' transfer to brain and the adult neurogenesis that occurs mainly in the brain hippocampus, which is essential for synaptic plasticity's maintaining and regulation of memory and learning abilities.

For half a century, platelets have been proposed to serve as an alternative neuronal model and an easily accessible way to study various neurological disorders. Depression and Alzheimer disease are the most studied so far, while the research range to almost every neurological disorder, including those associated with learning and/or cognitive impairments such as Autism Spectrum Disorders and Attention deficit Hyperactivity Disorder.

The multidimensional effect of platelets in both brain function and pathophysiology of neurological disorders have been recognized, related research however remains in early stages. Thus, efforts to develop reliable biomarkers and functional models for the diagnosis and the study of neurobiological disorders has not led to feasible results so far.

This dissertation is a bibliographic review of the research data that have been produced to date, investigating the way in which platelets exert their multiple actions in both physiological and pathological neurological conditions, as well as the new prospects in this complex but very promising scientific field.

Keywords: platelets, neurons, neurological disorders, neurodevelopmental disorders, neurodegenerative disorders

Περιεχόμενα

..... i

Δήλωση περί λογοκλοπής iv

Ευχαριστίες vi

Περίληψη x

Abstract xii

Συντομογραφίες xvii

Πρόλογος 1

Κεφάλαιο 1. Τα αιμοπετάλια 3

1.1. Βιογένεση των αιμοπεταλίων 3

1.2. Δομή των αιμοπεταλίων 4

α. Περιφερειακή Ζώνη 4

β. Ζώνη Sol-Gel 5

γ. Ζώνη Οργανιδίων 5

δ. Μεμβρανικά Συστήματα 6

1.3. Βιοχημικό αιμοπεταλιακό «φορτίο» 6

α. *α*-κοκκία 7

β. *πυκνά* κοκκία 7

γ. λυσοσωμάτια 7

δ. microRNAs 7

1.4. Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων 8

Κεφάλαιο 2. Η αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τους νευρώνες 9

2.1. Επικοινωνία αιμοπεταλίων και νευρώνων 9

2.2. Αιμοπετάλια και ενήλικη νευρογένεση 11

α. Νευρογένεση στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου 11

β. Νευρογένεση στην υποκοιλιακή ζώνη 12

2.3. Αιμοπετάλια και συναπτική πλαστικότητα 13

2.4. Αιμοπεταλιακή ανοσοαπόκριση και εγκεφαλική λειτουργία 13

Κεφάλαιο 3. Τα αιμοπετάλια ως νευρωνικά μοντέλα 15

3.1. Αντιστοιχίες στον εκκριτικό χαρακτήρα 15

α. Εκκριτικά Κοκκία 15

β. Μηχανισμός έκκρισης 17

3.2. Ομοιότητες στο βιοχημικό περιεχόμενο 18

α. Σεροτονίνη 18
β. Πρόδρομη Πρωτεΐνη του Αμυλοειδούς 19
γ. γ-Άμινοβουτυρικό Οξύ 19
δ. Εγκεφαλικός Νευροτροφικός Παράγοντας 20
ε. Νευροβεακίνη 20
στ. Ρεελίνη 21
ζ. Πρωτεϊνικοί Υποδοχείς 21
3.3. Ομοιότητες στην επικοινωνία με άλλα κύτταρα 21
3.4. Άλλες αντιστοιχίες 22
Κεφάλαιο 4. Τα αιμοπετάλια στη μελέτη των Νευρολογικών Διαταραχών 23
4.1. Κατάθλιψη 23
4.2. Σχιζοφρένεια 24
4.3. Ημικρανία 25
4.4. Επιληψία 25
4.5. Άλλες Νευροψυχιατρικές Διαταραχές 25
Κεφάλαιο 5. Τα αιμοπετάλια στη μελέτη των Νευροαναπτυξιακών Διαταραχών 26
5.1. Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος 26
α. Υπερσεριτονιναιμία 26
β. Μειωμένα επίπεδα N-Ακετυλιωμένης Σεροτονίνης/Μελατονίνης 27
γ. Μεταλλάξεις στο γονίδιο *NBEA* 27
δ. Δυσλειτουργία των αιμοπεταλιακών μιτοχονδρίων 28
5.2. Σύνδρομο Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας 28
5.3. Διαταραχές Μονοαμινικών Νευροδιαβιβαστών 28
5.4. Σύνδρομο Εύθραυστου Χ 29
5.5. Άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές 29
α. Διαταραχές FOXG1 29
β. Διαταραχές VPS33B 30
γ. Διαταραχές AQP7 και ATP1A3 30
δ. Διαταραχές PACAP 31
Κεφάλαιο 6. Τα αιμοπετάλια στη μελέτη των Νευροεκφυλιστικών Ασθενειών 32
6.1. Νόσος Alzheimer 32
α. Σχηματισμός αμυλοειδών πλακών 32
β. Σχηματισμός νευροϊνιδιακών τολυπίων 33

γ. Οξειδωτικό στρες 33
δ. Καλυμμένα αιμοπετάλια 34
ε. ADAM-10 34
στ. Άλλα αιμοπεταλιακά χαρακτηριστικά 35
6.2. Νόσος Huntington 35
6.3. Πολλαπλή Σκλήρυνση 36
6.4. Νόσος Parkinson 37
6.5. Άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες 37
α. Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση 37
β. Ασθένειες Prions 38
Συζήτηση 39
Αναφορές 43
Πηγές Εικόνων 52

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
5-HT	5-Hydroxytryptamine (Serotonin)	5-Υδρόξυ-Τρυπταμίνη (Σεροτονίνη)
AANAT	Arylalkylamine N-Acetyltranferase	Αρυλαλκυλαμίνη Ν-Ακέτυλο Τρανσφεράση
ADAM	A Disintegrin And Metalloproteinase domain containing protein	
ADP	Adenosine Diphosphate	Διφωσφορική Αδενοσίνη
AHC	Alternating Hemiplegia of Childhood	Επαλάσσουσα Ημιπληγία στην Παιδική Ηλικία
AKAP	A-Kinase Anchoring Protein	
ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis	Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση
APP	Amyloid Precursor Protein	Πρόδρομη Πρωτεΐνη του Αμυλοειδούς
AQP7	Aquaporin-7	Ακουαπορίνη-7
ARC	Arthrogryposis-Renal dysfunction-Cholestasis	Αρθρογρύπωση-Νεφρική δυσλειτουργία-Χολόσταση
ASMT	Acetylserotonin O-Methyltranferase	Ακετυλοσεροτονίνη Ο-Μεθυλοτρανσφεράση
ATP	Adenosine Triphosphate	Τριφωσφορική Αδενοσίνη
Αβ	Amyloid β	β-Αμυλοειδές
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor	Εγκεφαλικός Νευροτροφικός Παράγοντας
BEACH	Beige And Chediak-Higashi	
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate	Κυκλική Μονοφωσφορική Αδενοσίνη
CAPZB	Capping Actin Protein of muscle Z-line beta	
CTF	Carboxy Terminal Fragment	Καρβοξυτελικό Θραύσμα
EGF	Epidermal Growth Factor	Επιδερμικός Αυξητικός Παράγοντας
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase	
FGF	Fibroblast Growth Factor	Αυξητικός Παράγοντας των Ινοβλαστών
FMRP	Fragile X Mental Retardation Protein	
FXS	Fragile X Syndrome	Σύνδρομο Εύθραυστου Χ
GABA	Gamma Aminobutyric Acid	γ-Αμινοβουτυρικό Οξύ
GPX1	Glutathione Peroxidase 1	Υπεροξειδάση της Γλουταθειόνης 1
GSK	Glycogen Synthase Kinase	Κινάση της Συνθετάσης του Γλυκογόνου
HSC	Hematopoietic Stem Cell	Αιμοποιητικό Βλαστικό Κύτταρο
IDT	Inherited Disorders of Trafficking	
IEG	Immediate Early Gene	
IGF	Insulin like Growth Factor	Ινσουλινόμορφος Αυξητικός Παράγοντας
IR	Ionotropic Receptor	Ιονοτροπικός Υποδοχέας
MAO	Monoamine Oxidase	Μονοαμινική Οξειδάση
MKs	Megakaryocytes	Μεγακαρυοκύτταρα
MMP9	Matrix Metalloproteinase 9	
MPV	Mean Platelet Volume	Μέσος Αιμοπεταλιακός Όγκος
NADPH	Nitotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate	Νικοτιναμιδική Δινουκλεοτιδική Φωσφορική Αδενίνη
NAS	N-Acetylserotonin	Ν-Ακετυλιωμένη Σεροτονίνη
NBEA	Neurobeachin	Νευροβεακίνη
NGS	Next Generation Sequencing	Αλληλούχιση Νέας Γενιάς
NOX	NADPH Oxidase	NADPH Οξειδάση
PACAP	Pituitary Adenylate Cyclase Activating Peptide	Πεπτίδιο Ενεργοποίησης της Υποφυσιακής Αδενυλικής Κυκλάσης
PAF	Platelet Activating Factor	Παράγοντας Ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων
PAR	Protease Activating Receptor	

PCT	Plateletcrit	Αιμοπεταλιοκρίτης
PDGF	Platelet Derived Growth Factor	Αιμοπεταλιακός Αυξητικός Παράγοντας
PDIA3	Protein Disulfide Isomerase A3	Ισομεράση της Δισουλφιδικής Πρωτεΐνης Α3
PDW	Platelet Distribution Width	Εύρος Κατανομής Αιμοπεταλίων
PF4	Platelet Factor 4	Αιμοπεταλιακός Παράγοντας 4
PKA	Protein Kinase A	Α Πρωτεϊνική Κινάση
PLCβ	Phospholipase C β	Φωσφολιπάση C β
PRP	Platelet Rich Plasma	Πλάσμα Πλούσιο σε Αιμοπετάλια
PrP	Prion Protein	Πρωτεΐνη Prion
PMPs	Platelet Microparticles	Αιμοπεταλιακά Μικροσωματίδια
ROS	Reactive Oxygen Species	Δραστικές Μορφές Οξυγόνου
RARB	Retinoid Acid Receptor Beta	
SDF	Stromal cell Derived Factor	Στρωματικός Παράγοντας των Κυττάρων
SERT	Serotonin Transporter	Μεταφορέας της Σεροτονίνης
Shh	Sonic Hedgehog Protein	
SNAP	Synaptosomal Associated Protein	
SNARE	SNAP Receptor	
TCBP	Tetrahymena Calcium Binding Protein	
TGF-β	Transforming Growth Factor β	Μεταμορφωτικός Αυξητικός Παράγοντας β
VAMP	Vesicle Associated Membrane Protein	Πρωτεΐνη Συνδεδεμένη με τα Κυστίδια
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας
VMAT	Vesicular Monoamine Transporter	Κυστιδικός Μεταφορέας Μονοαμινών
VPAC	Vasoactive Intestinal Peptide Receptor	Υποδοχέας Αγγειοδραστικού Εντερικού Πεπτιδίου
ΔΑΦ/ASD	Autistic Spectrum Disorders	Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος
ΔΕΠΥ/ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder	Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας
ΚΝΣ/CNS	Central Nervous System	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Πρόλογος

«*Είναι λίγοι, πιθανότατα, οι μελετητές του αίματος, που δεν έχουν, τη μια ή την άλλη στιγμή, συναντηθεί με αυτές τις απαλές κοκκιώδεις μάζες, αιμοσφαιριακής εμφάνισης, και δεν έχουν προβληματιστεί για την παρουσία και τη φύση τους*» (Robb-Smith, 1967). Με τα λόγια αυτά ο William Osler, διατύπωσε το 1874 τον προβληματισμό του για τον ρόλο των αιμοπεταλίων, που ο ίδιος, λανθασμένα, θεωρούσε ως έναν τύπο βακτηρίων (Stone, 2003).

Είναι αλήθεια, ότι από το 1842, οπότε και περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον George Gulliver (Berndt, et al., 2017), μέχρι σήμερα, τα αιμοπετάλια δεν σταμάτησαν να αποτελούν αντικείμενο πολυδιάστατης έρευνας, ούτε όμως και να εκπλήσσουν τους επιστήμονες. Πρωταγωνιστικός και πληρέστερα μελετημένος, είναι ο κεντρικός ρόλος των αιμοπεταλίων στις διαδικασίες της αιμόστασης και της θρόμβωσης, ενώ γνωστή είναι η εμπλοκή τους σε άλλες, μη-αιμοστατικές διεργασίες όπως, για παράδειγμα, η ανοσοαπόκριση, η φλεγμονή, η αθηρογένεση, η μετάσταση των καρκινικών κυττάρων κ.α.

Μια απρόσμενη, λιγότερο γνωστή, αλλά σημαντική πτυχή της σύγχρονης έρευνας στο πεδίο αυτό, αποτελεί το αντικείμενο της παρούσας εργασίας, η οποία επιχειρεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με την αξιοποίηση των αιμοπεταλίων στη μελέτη των νευρολογικών διαταραχών, πολλές από τις οποίες σχετίζονται με γνωστικές δυσκολίες και προβλήματα στη μνήμη, τη μάθηση και τη διαχείριση της συμπεριφοράς.

Η εργασία δομείται σε έξι κεφάλαια, στο πρώτο από τα οποία συνοψίζονται οι βασικές πληροφορίες για τη φύση, τη δομή και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, που κρίνονται απαραίτητες για την παρακολούθηση των στοιχείων που ακολουθούν.

Το δεύτερο κεφάλαιο πραγματεύεται την αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα νευρωνικά κύτταρα και την εμπλοκή τους στην εγκεφαλική λειτουργία, ενώ το ελκυστικό, και ταυτόχρονα προκλητικό, ενδεχόμενο αξιοποίησής τους, ως εναλλακτικών νευρωνικών μοντέλων, αποτελεί το αντικείμενο του τρίτου κεφαλαίου.

Τα κεφάλαια που ακολουθούν συγκεντρώνουν τα στοιχεία που αφορούν στην συμβολή των αιμοπεταλίων στη μελέτη των νευροβιολογικών διαταραχών. Πιο συγκεκριμένα, σύνθετες νευρολογικές και νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη, παρουσιάζονται στο τέταρτο κεφάλαιο, ενώ νευροαναπτυξιακές διαταραχές,

όπως ο αυτισμός, και νευροεκφυλιστικές ασθένειες, όπως η νόσος Alzheimer, αναπτύσσονται στο πέμπτο και έκτο κεφάλαιο αντίστοιχα.

Η συζήτηση που κλείνει την εργασία, προσεγγίζει κριτικά τη δυναμική της χρησιμοποίησης των αιμοπεταλίων στον τομέα αυτό, παρουσιάζει τις ευκολίες ή τις δυσκολίες που εμπεριέχει, αλλά και τις προοπτικές που επιφυλάσσει.

Σε κάθε περίπτωση, είναι σημαντικό να σημειώσουμε εξ αρχής, ότι πρόκειται για ένα νέο σχετικά πεδίο, όπου η εν εξελίξει έρευνα, αναζητά τρόπους κατανόησης όχι μόνο των πολύπλοκων μηχανισμών που κρύβονται πίσω από την παθοφυσιολογία των νευρολογικών διαταραχών, αλλά και της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, που αποδεικνύεται όλο και πιο σύνθετη.

Κεφάλαιο 1. Τα αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια είναι τα μικρότερα κύτταρα του αίματος. Πρόκειται ουσιαστικά για μικρά, απύρηνα κυτταρικά θραύσματα που προέρχονται από τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών. Ο αριθμός τους κυμαίνεται, για τα υγιή άτομα, μεταξύ 150 και 350 x 10^9/L (Gremmel, et al., 2016). Μετά την είσοδό τους στην κυκλοφορία, στην οποία παραμένουν ενεργά για περίπου 7-10 ημέρες (Hartwig, 2002), τα αιμοπετάλια συμμετέχουν σε μια πληθώρα διαδικασιών, με γνωστότερες εκείνες της αιμόστασης και της θρόμβωσης, και τελικά εξουδετερώνονται από μακροφάγα, κυρίως στον σπλήνα και το ήπαρ (Quach, et al., 2018).

1.1. Βιογένεση των αιμοπεταλίων

Η διαδικασία βιογένεσης των αιμοπεταλίων, γνωστή και ως «θρομβοποίηση», λαμβάνει χώρα στον μυελό των οστών, όπου εντοπίζονται τα μεγακαρυοκύτταρα, αλλά και σε άλλους ιστούς όπως οι πνεύμονες, όπου αυτά μεταναστεύουν (van der Meijden & Heemskerk, 2019).

Η διαδικασία της θρομβοποίησης στον μυελό των οστών, ξεκινά με την διαφοροποίηση των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCs), από τα οποία δημιουργούνται όλα τα κυτταρική είδη του αίματος, μέσω δύο προγονικών σειρών, της λεμφικής και της μυελικής. Από την τελευταία προέρχονται τα μεγακαρυοκύτταρα (MKs) (Grozovsky, et al., 2015).

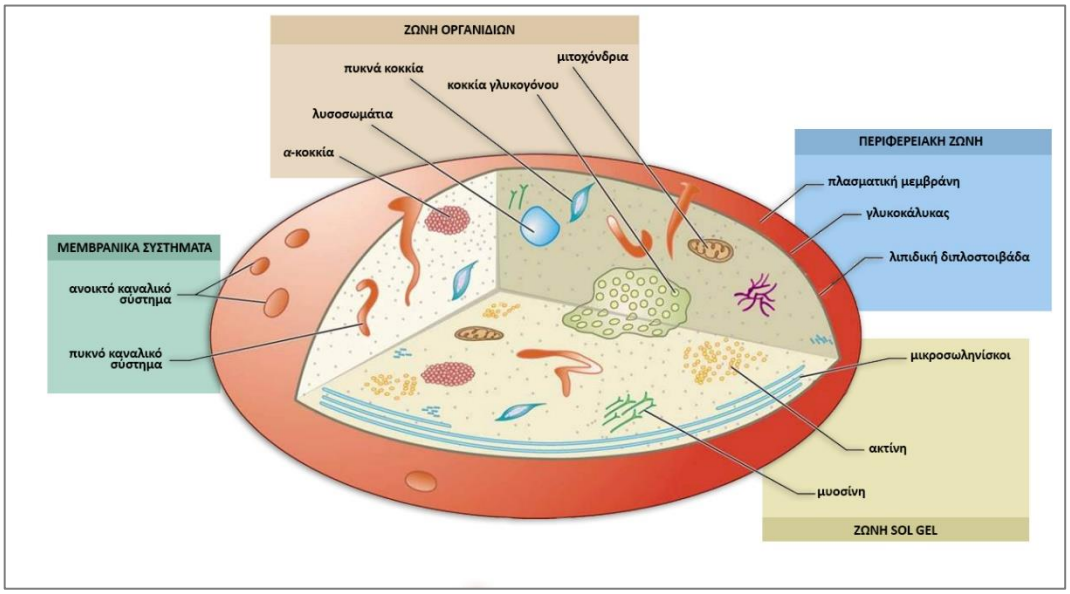
Κατά την ανάπτυξη και μεγέθυνση των μεγακαρυοκυττάρων, εξειδικευμένα οργανίδια αρχίζουν να σχηματίζονται στο κυτταρόπλασμά τους, με σπουδαιότερα τα *α*- και *πυκνά*-κοκκία, που είναι καθοριστικής σημασίας για τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων που θα προκύψουν. Τα ώριμα μεγακαρυοκύτταρα στη συνέχεια, υπόκεινται σε μια μορφογενετική διαδικασία, κατά την οποία βλαστάνουν μακριές κυτοπλασματικές προσεκβολές, τα προ-αιμοπετάλια. Τα τελευταία, συγκεντρώνουν τα οργανίδια και τις πρωτεΐνες που συντίθενται στα μεγακαρυοκύτταρα, σχηματίζοντας τελικά τα αιμοπετάλια, που μέσω των μικροαγγείων του μυελού των οστών, ελευθερώνονται στην κυκλοφορία (Thon, et al., 2010).

Όλη η διαδικασία ρυθμίζεται από τη θρομβοποιητίνη, μια ορμόνη που παράγεται κυρίως στο ήπαρ, η οποία μέσω του υποδοχέα της στα μεγακαρυοκύτταρα, πυροδοτεί τον μηχανισμό δημιουργίας των αιμοπεταλίων, όταν ο αριθμός τους είναι χαμηλός, ενώ σε

αντίθετη περίπτωση καταναλώνεται από τα αιμοπετάλια, παραμένοντας στην κυκλοφορία σε μικρές ποσότητες (Kaser, et al., 2001).

1.2. Δομή των αιμοπεταλίων

Σε κατάσταση ηρεμίας τα αιμοπετάλια έχουν δισκοειδές σχήμα, μέση διάμετρο 2-5 μm, πάχος 0.5 μm και μέσο όγκο 6-10 fL (Gremmel, et al., 2016). Η δομή τους διακρίνεται σε τρεις ζώνες, την περιφερειακή, την sol-gel και τη ζώνη οργανιδίων, καθώς και σε μεμβρανικά συστήματα (Εικόνα 1.1).



Εικόνα 1.1: Η υπομικροσκοπική δομή των αιμοπεταλίων. Πηγή: McKenzie, S. B., Williams L. J. 2010. *Clinical Laboratory Hematology*, 2nd ed., Pearson, p. 726.

α. Περιφερειακή Ζώνη

Από το εξωτερικό προς το εσωτερικό μέρος των αιμοπεταλίων, η περιφερειακή ζώνη περιλαμβάνει:

- Την πλασματική μεμβράνη των αιμοπεταλίων που είναι σχετικά λεία και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εμφανίζεται να έχει «ζαρωμένη» υφή, με πολλές μικρές πτυχές και, τυχαία κατανεμημένα, ανοίγματα του ανοικτού καναλικού συστήματος. Οι πτυχές αυτές και τα αναδιπλωμένα μεμβρανικά μέρη του ανοικτού καναλικού συστήματος, παρέχουν στα αιμοπετάλια την επιπλέον μεμβρανική επιφάνεια που είναι απαραίτητη για την αλλαγή του σχήματός τους κατά την ενεργοποίησή τους (White & Escolar, 1993).

- Τον γλυκοκάλυκα των αιμοπεταλίων, λεπτότερο συγκριτικά με τους άλλους κυτταρικούς τύπους του αίματος, ο οποίος εμπεριέχει επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες, απαραίτητες για τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων (Gremmel, et al., 2016).
- Μια ανελαστική λιπιδική διπλοστοιβάδα, κάτω από τον γλυκοκάλυκα, η οποία είναι όμοια μορφολογικά με τις μεμβράνες άλλων κυτταρικών τύπων και παίζει σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος (White & Conard, 1973).
- Τη λεγόμενη υπομεμβρανική αιμοπεταλιακή περιοχή που αποτελείται από ένα σύστημα λεπτών ινιδίων ακτίνης και βρίσκεται κάτω από τη λιπιδική διπλοστοιβάδα (White, 1969). Η περιοχή αυτή είναι απαραίτητη για την αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων και την έκθεση των υποδοχέων τους στην αιμοπεταλιακή μεμβράνη, κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

β. Ζώνη Sol-Gel

Πρόκειται για το διαφανές, παχύρευστο υλικό που καταλαμβάνει το εσωτερικό των αιμοπεταλίων. Έχει τη μορφή υγρού gel και περιέχει οργανωμένους μικροσωληνίσκους και μικροϊνίδια, τυχαία κατανεμημένο γλυκογόνο, λεία αγγεία καλυμμένα από κλαθρίνη και εκκριτικά οργανίδια.

Οι μικροσωληνίσκοι σχηματίζουν ένα περιφερειακό σπείρωμα κοντά στο κυτταρικό τοίχωμα, που ενισχύει την συσταλτικότητα της αιμοπεταλιακής μεμβράνης και διατηρεί το δισκοειδές σχήμα του ήρεμου αιμοπεταλίου (Gremmel, et al., 2016). Τα μικροϊνίδια ακτίνης σχηματίζουν έναν ινώδη κυτταροσκελετό στο κυτταρόπλασμα, επάνω στον οποίο εδράζονται τα διάφορα οργανίδια, αποτρέποντας έτσι την επαφή μεταξύ τους αλλά και με τα κυτταρικά τοιχώματα του ήρεμου αιμοπεταλίου (Escolar , et al., 1986).

γ. Ζώνη Οργανιδίων

Το κυτταρόπλασμα των αιμοπεταλίων είναι γεμάτο από οργανίδια, που περιέχουν βιοενεργά μόρια και συμμετέχουν στις διαφορετικές λειτουργίες των αιμοπεταλίων:

- *α*-κοκκία*:* Πρόκειται για τα πιο πολυπληθή οργανίδια των αιμοπεταλίων, καθώς κάθε αιμοπετάλιο περιέχει 50-80 από αυτά. Έχουν στρογγυλό ή οβάλ σχήμα με διάμετρο 200 έως 500 nm (Reed, 2004).
- *πυκνά (δ) κοκκία:* Είναι μικρότερα από τα *α*-κοκκία, με διάμετρο 150 nm, εμφανίζουν μεγαλύτερη μορφολογική διαφοροποίηση και είναι λιγότερα σε αριθμό που φτάνει τα 3-8 ανά αιμοπετάλιο. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εμφανίζουν σφαιρική, ηλεκτρικά

ουδέτερη δομή, που συνήθως περιβάλλεται από μια κενή περιοχή (Gremmel, et al., 2016).

- *λυσοσωμάτια:* Κάθε αιμοπετάλιο περιέχει έως 2 λυσοσωμάτια, τα οποία είναι σφαιρικού σχήματος και μικρότερα σε μέγεθος από τα *α*-κοκκία, με διάμετρο 200-250 nm. Ο ρόλος τους στη λειτουργία των αιμοπεταλίων δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως (Gremmel, et al., 2016).
- *κοκκία γλυκογόνου:* Έχουν στρογγυλό ή οβάλ σχήμα και μέγεθος όμοιο με τα *α*-κοκκία (White, 1999).
- *μιτοχόνδρια:* Παρά τον μικρό αριθμό και την απλή δομή τους, τα μιτοχόνδρια καλύπτουν τις ενεργειακές απαιτήσεις των αιμοπεταλίων. Αποτελούν επίσης σημαντικές πηγές ασβεστίου (Gremmel, et al., 2016).

δ. Μεμβρανικά Συστήματα

Τα μεμβρανικά συστήματα των αιμοπεταλίων περιλαμβάνουν, εκτός από την εξωτερική πλασματική μεμβράνη, το ανοικτό καναλικό σύστημα, το πυκνό καναλικό σύστημα και τα συμπλέγματα Golgi.

- Το ανοικτό καναλικό σύστημα είναι μέρος της αιμοπεταλιακής μεμβράνης και εκτείνεται προς το εσωτερικό του αιμοπεταλίου. Χρησιμοποιείται για τη μεταφορά στοιχείων του πλάσματος (όπως το ινωδογόνο) στα *α*-κοκκία, την απελευθέρωση των περιεχομένων των κοκκίων, αλλά και την παροχή επιπλέον μεμβρανικής επιφάνειας κατά την ενεργοποίηση του αιμοπεταλίου. Μέσω αυτού του μηχανισμού το ενεργοποιημένο αιμοπετάλιο μπορεί να αυξήσει την επιφάνεια του κατά τέσσερις φορές σε σχέση με τη δισκοειδή κατάσταση ηρεμίας του (White, 2005).
- Το πυκνό καναλικό σύστημα είναι κατάλοιπο από το ενδοπλασματικό δίκτυο των μεγακαρυοκυττάρων και αποτελείται από τυχαία κατανεμημένα κανάλια μέσα στο αιμοπεταλιακό κυτταρόπλασμα (Gremmel, et al., 2016).
- Τα συμπλέγματα Golgi αποτελούν επίσης, κατάλοιπα εκείνων που υπάρχουν στα μεγακαρυοκύτταρα και παρατηρούνται μόλις στο 1% των υγιών αιμοπεταλίων (White, 2013).

1.3. Βιοχημικό αιμοπεταλιακό «φορτίο»

Τα αιμοπεταλιακά οργανίδια περιέχουν περισσότερες από 300 πρωτεΐνες και μικρά μόρια, που εκκρίνονται από αυτά κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, συμμετέχοντας σε

διάφορες διεργασίες (Coppinger, et al., 2004). Κάποιες από αυτές τις βιοενεργές ουσίες συντίθενται στα μεγακαρυοκύτταρα απ' όπου και μεταβιβάζονται στα σχηματιζόμενα αιμοπετάλια, ενώ οι περισσότερες προέρχονται από ενδοκυττάρωση.

α. *α*-κοκκία

Τα *α*-κοκκία περιέχουν πρωτεΐνες που συντίθενται στα μεγακαρυοκύτταρα ή που προέρχονται από ενδοκυττάρωση και εμπλέκονται σε διαδικασίες όπως η προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, η φλεγμονή, η κυτταρική ανάπτυξη και η φυσική ανοσία. Στο περιεχόμενο των *α*-κοκκίων περιλαμβάνονται μεμβρανικές πρωτεΐνες (π.χ. αIIbβ3, P-σελεκτίνη), πρωτεΐνες πήξης, αντιπηκτικές και ινωδολυτικές πρωτεΐνες (π.χ. παράγοντες V, IX, XIII, πρωτεΐνη S, αντιθρομβίνη, πλασμινογόνο), πρωτεΐνες προσκόλλησης (π.χ. ινωδογόνο, παράγοντας von Willebrand), χημοκίνες (π.χ. PF4), αυξητικοί παράγοντες (π.χ. EGF), παράγοντες και αναστολείς αγγειογένεσης (π.χ. VEGF, PDGF), αντιμικροβιακές πρωτεΐνες (π.χ. θυμοσίνη-β4, θρομβοσιδίνες 1,2) και ανοσιακοί διαμεσολαβητές (π.χ. πρόδρομο C3 στοιχείο του συμπληρώματος) (Flaumenhaft, 2013).

β. *πυκνά* κοκκία

Τα *πυκνά* (*δ*) αιμοπεταλιακά κοκκία περιέχουν μικρά μόρια που προέρχονται από ενδοκυττάρωση, όπως υψηλές συγκεντρώσεις των νουκλεοτιδίων αδενοσίνης ATP και ADP, νουκλεοτίδια ουρακίλης και γουανίνης, κατιόντα (π.χ. Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^{+}), φωσφορικά άλατα (π.χ. πολυφοσφωρικά, πυροφωσφωορικά) και βιοενεργές αμίνες (π.χ. σεροτονίνη, ισταμίνη) (Flaumenhaft, 2013).

γ. λυσοσωμάτια

Περιέχουν κυρίως ένζυμα, όπως ένζυμα αποδόμησης πρωτεϊνών (π.χ. καθεψίνες, ελαστάση και κολλαγενάση), ένζυμα διάσπασης υδατανθράκων (π.χ. γλυκοζιδάση, γαλακτοζιδάση) και ένζυμα διάσπασης φωσφοδιεστερικών δεσμών (π.χ. όξινη φωσφατάση) (Flaumenhaft, 2013).

δ. microRNAs

Τα miRNAs είναι μικρά RNAs που δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες αλλά εμπλέκονται στη μετα-μεταγραφική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Τα miRNAs συμμετέχουν στην ανάπτυξη και παραγωγή των μεγακαρυοκυττάρων απ' όπου τελικά περνούν στα ώριμα αιμοπετάλια. Τα αιμοπετάλια έχουν έναν μεγάλο αριθμό από πλήρως λειτουργικά miRNAs με πιο χαρακτηριστικά τα miR-142-3p, miR-223, miR-185, miR-126, miR-103, miR-320, miR-

30c/b, miR-130a και miR-26, γεγονός που τα καθιστά μια από τις πλουσιότερες πηγές miRNAs στον άνθρωπο (Espinosa-Parrilla, et al., 2019). Τα miRNAs συμμετέχουν στους μηχανισμούς έκκρισης, συσσώρευσης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων.

1.4. Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει διαδικασίες όπως η αλλαγή στο δισκοειδές σχήμα τους, η έκφραση των μεμβρανικών πρωτεϊνών στην αιμοπεταλιακή επιφάνεια και η έκκριση του περιεχομένου των κοκκίων τους, διαδικασία που είναι σημαντική για όλες τις αιμοπεταλιακές λειτουργίες. Οι ουσίες που εκκρίνονται μπορούν να προκαλέσουν εκ νέου συσσώρευση και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων (Jurk & Kehrel, 2005).

Αξιοσημείωτο είναι ότι διαφορετικοί αιμοπεταλιακοί αγωνιστές (όπως για παράδειγμα το κολλαγόνο, το ADP, η θρομβίνη, ο πεπτιδικός μιμητής του υποδοχέα PAR-1 της θρομβίνης) προκαλούν ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, με διαφορετικά πρωτεομικά προφίλ έκκρισης, κάτι που υποδεικνύει ότι τα αιμοπετάλια, ανάλογα με το είδος της διέγερσής τους, μπορούν να ρυθμίσουν διαφορετικές λειτουργίες in vivo. Έχει αποδειχθεί για παράδειγμα ότι υπάρχουν διαφορετικοί υποπληθυσμοί *α*-κοκκίων, όπου οι πρωτεΐνες αποθηκεύονται σε συγκεκριμένες συστάδες, η εκκριτική απόκριση των οποίων είναι επιλεκτική και πυροδοτείται από διαφορετικούς αγωνιστές μέσω των αντίστοιχων αιμοπεταλιακών υποδοχέων. Με τον τρόπο αυτό, το περιεχόμενο των αιμοπεταλιακών κοκκίων μπορεί να εκκριθεί στοχευμένα (ως προς τον τόπο αλλά και το περιεχόμενο), ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες του οργανισμού (Italiano, et al., 2008).

Η διαδικασία ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, κατέχει κεντρικό ρόλο στην λειτουργία τους, και είναι καθοριστικής σημασίας για την παθοφυσιολογία και τη μελέτη ποικίλων νευρολογικών διαταραχών, όπως θα αναπτυχθεί στα κεφάλαια που ακολουθούν. Η έρευνα ωστόσο, μόλις έχει αρχίσει να αποκαλύπτει την πολυπλοκότητα των διαδικασιών ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και την εξειδίκευση των αποκρίσεών τους, συμπεριλαμβανομένης και της εμπλοκής τους στη ρύθμιση της εγκεφαλικής λειτουργίας.

Κεφάλαιο 2. Η αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τους νευρώνες

Τα αιμοπετάλια παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του εγκεφάλου, ενώ η αλληλεπίδρασή τους με τους νευρώνες, κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος ως ένας από τους μηχανισμούς που κρύβονται πίσω από τη φυσιολογική λειτουργία των νευρωνικών κυττάρων αλλά και την παθοφυσιολογία των νευρολογικών διαταραχών.

2.1. Επικοινωνία αιμοπεταλίων και νευρώνων

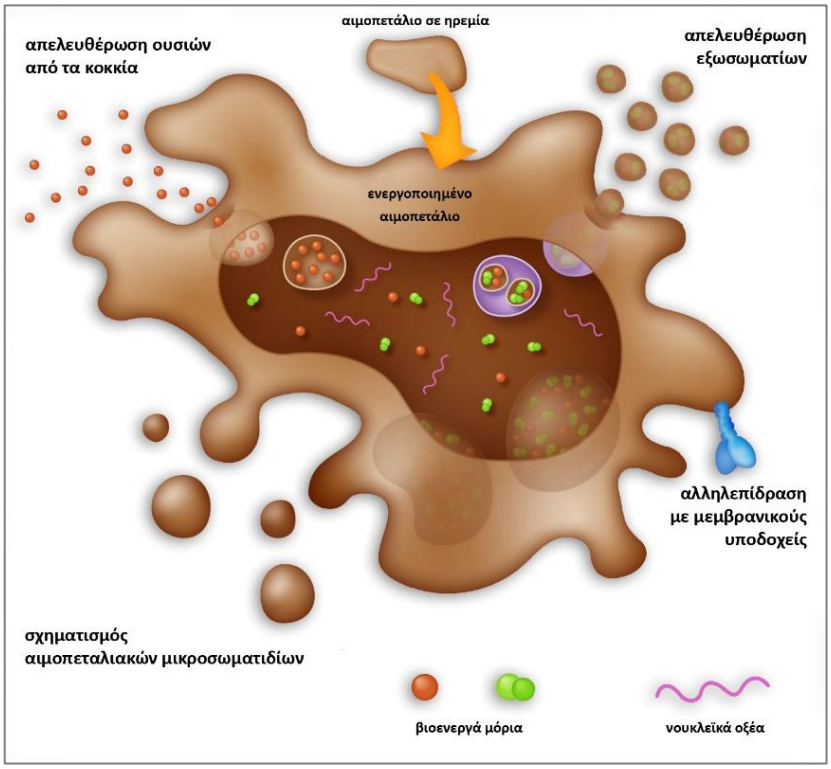
Η έκκριση βιοενεργών μορίων από τα *α*- και τα *πυκνά*-κοκκία, που έχει ήδη περιγραφεί στο προηγούμενο κεφάλαιο, είναι η πιο προφανής οδός επικοινωνίας μεταξύ των αιμοπεταλίων και άλλων κυτταρικών τύπων, συμπεριλαμβανομένων και των νευρωνικών. Φαίνεται ωστόσο ότι δεν είναι ο μοναδικός τρόπος επικοινωνίας, μεταξύ των δύο κυτταρικών τύπων.

Τα ίδια τα αιμοπετάλια κατ' αρχάς, είναι αρκετά μικρά, ώστε να μπορούν να «ταξιδεύουν» εντός του μικροαγγειακού δικτύου του εγκεφάλου. Ένας εναλλακτικός τρόπος επικοινωνίας, θα μπορούσε να είναι το «πακετάρισμα» και η μεταφορά μορίων μέσα σε μικρά εξωκυττάρια κυστίδια, που μπορούν να «ταξιδεύουν» μέσω της κυκλοφορίας, στο πυκνό δίκτυο μικρών αγγείων του εγκεφάλου. Στην υπόθεση αυτή, φαίνεται να συνηγορεί και το γεγονός ότι η πλειονότητα των εξωκυττάριων σωματιδίων που κυκλοφορούν στο αίμα (ποσοστό 60-90%) είναι αιμοπεταλιακής προέλευσης (Brisson, et al., 2017). Τα αιμοπετάλια, παράγουν εξωκυττάρια κυστίδια σε σταθερή βάση, ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας, διαδικασία που εντατικοποιείται κατά την ενεργοποίησή τους (Aatonen, et al., 2014). Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια παράγουν κυρίως δύο τύπους εξωκυττάριων κυστιδίων: τα αιμοπεταλιακά μικροσωματίδια και τα εξωσωμάτια (Heijnen, et al., 1999) (Εικόνα 2.1).

Τα αιμοπεταλιακά μικροσωματίδια (PMPs) (ή αιμοπεταλιακά μικροκυστίδια) έχουν διάμετρο 0.1 με 1 μm και αποβάλλονται από την αιμοπεταλιακή πλασματική μεμβράνη. Εμπεριέχουν κυταρρόπλασμα, RNA και πρωτεΐνες που προέρχονται από τα «μητρικά» αιμοπετάλια, που έτσι μεταφέρονται σε άλλα κύτταρα-στόχους, επηρεάζοντας τη λειτουργία τους. Μεταξύ των βιοενεργών μορίων που περιέχουν, περιλαμβάνονται παράγοντες πήξης, κυτοκίνες και χημοκίνες όπως ο PF4, που έχει συνδεθεί με την νευρωνική διαφοροποίηση στα πρόδρομα νευρωνικά κύτταρα (Leiter, et al., 2019a). Τα

PMPs είναι ετερογενή ως προς τη μεμβρανική σύνθεση και το περιεχόμενό τους, γεγονός που εξαρτάται από το ερέθισμα που πυροδοτεί τη δημιουργία τους και εξυπηρετεί διαφορετικές κυτταρικές ανάγκες (Leiter & Walker, 2019b). Τα PMPs διαφέρουν επίσης ως προς το μέγεθός τους, με τα μικρότερα από αυτά να εικάζεται ότι εισχωρούν σε πιο δυσπρόσιτες περιοχές του εγκεφάλου, όπως για παράδειγμα στον εγκεφαλικό ιστό που βρίσκεται πέραν του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Zaldivia, et al., 2017). Τα PMPs εμπλέκονται επίσης στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και στο οξειδωτικό στρες (Gianazza, et al., 2020).

Τα αιμοπεταλιακά εξωσωμάτια, έχουν διάμετρο 40 με 100 nm και προέρχονται από τα ενδοσωματικά πολυκυστιδιακά σωμάτια και τα *α*-κοκκία (Heijnen, et al., 1999). Τα εξωσωμάτια συμμετέχουν στην επικοινωνία διαφόρων τύπων ενήλικων βλαστοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των νευρωνικών (Han, et al., 2016). Στην κατεύθυνση αυτή, η έκκριση εξωσωματίων από τα αιμοπετάλια φαίνεται να είναι μια σημαντική οδός επικοινωνίας μεταξύ πρόδρομων νευρικών κυττάρων και αιμοπεταλίων, μετά από εξωτερική περιβαλλοντική διέγερση (Leiter & Walker, 2019b).



Εικόνα 2.1: Πιθανοί μηχανισμοί επικοινωνίας των αιμοπεταλίων με τα εγκεφαλικά κύτταρα. Πηγή: Leiter & Walker, 2019, p. 5.

2.2. Αιμοπετάλια και ενήλικη νευρογένεση

Η ενήλικη νευρογένεση είναι η διαδικασία της συνεχούς «γέννησης» νέων λειτουργικών νευρώνων και αποτελεί έναν από τους τρόπους μέσω των οποίων ο ενήλικος εγκέφαλος διατηρεί την πλαστικότητά του. Η ενήλικη νευρογένεση λαμβάνει χώρα σε εξειδικευμένες νευρογενετικές φωλεές στον εγκέφαλο των περισσότερων θηλαστικών, με κυριότερες την οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου και την υποκοιλιακή ζώνη των πλάγιων κοιλιών του εγκεφάλου (Schroer, et al., 2019). Είναι γνωστό ότι η περιοχή του ιππόκαμπου είναι κρίσιμη για τις διεργασίες της μνήμης και της μάθησης, ενώ προβλήματα στη νευρογένεση της συγκεκριμένης περιοχής, συνδέονται με ελλείμματα στη χωρική μάθηση και τη γνωστική λειτουργία (Leiter & Walker, 2019b). Αν και παραμένει ακόμα αμφιλεγόμενο (Sorrels, et al., 2018), υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η ενήλικη νευρογένεση πραγματοποιείται και στον ιππόκαμπο του ανθρώπινου εγκεφάλου (Tobin, et al., 2019).

Τα αιμοπετάλια περιέχουν στα εκκριτικά κοκκία τους διάφορα βιοενεργά μόρια που ενισχύουν την νευρογένεση, όπως οι VEGF, EGF, FGF-2, IGF-1, PF4, SDF-1, η σεροτονίνη και η ισταμίνη (Leiter & Walker, 2019b). Φαίνεται ωστόσο ότι εμπλέκονται στη διαδικασία της νευρογένεσης με ακόμη πιο ενεργούς ρόλους:

α. Νευρογένεση στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου

Η νευρογένεση στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου είναι στενά συνδεδεμένη με τη μνήμη και τη μάθηση. Τα πρόδρομα νευρικά κύτταρα σε αυτή τη νευρογενετική φωλεά ανταποκρίνονται σε εξωτερικές αλλαγές όπως η φυσική άσκηση ή ο εμπλουτισμός του περιβάλλοντος, χωρίς ωστόσο να είναι ακόμα γνωστό με ποιον τρόπο τέτοιου είδους ερεθίσματα, επικοινωνούνται σε αυτά.

Η φυσική άσκηση για παράδειγμα, προκαλεί πολλαπλασιασμό των πρόδρομων νευρικών κυττάρων στην περιοχή του ιππόκαμπου, αυξάνοντας επιλεκτικά τον όγκο του αίματος που φτάνει στην οδοντωτή έλικα, κάτι που ενδυναμώνει τη σωματική αλλά και γνωσιακή απόδοση στον άνθρωπο, ενώ είναι γνωστό ότι ενισχύει τη νευρογένεση σε πειραματόζωα (Pereira, et al., 2007). Τα αιμοπετάλια συνεισφέρουν σε αυτόν τον πολλαπλασιασμό των πρόδρομων νευρικών κυττάρων (Leiter, et al., 2019a), λειτουργώντας ως «αγγελιαφόροι» που μεταφέρουν τις συστημικές αλλαγές που επιφέρει η εξωτερική άσκηση, στον εγκέφαλο, μέσω ουσιών όπως η σεροτονίνη, ο VEGF και ο IGF1, που συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό (Leiter & Walker, 2019b). Αν και οι λεπτομέρειες

ενός τέτοιου «διαλόγου» ανάμεσα στα αιμοπετάλια και τα πρόδρομα νευρικά κύτταρα είναι ακόμα άγνωστες, η διαμεσολάβηση αυτή δεν φαίνεται να είναι αποκλειστικότητα των αιμοπεταλίων, καθώς η φυσική άσκηση επιδρά σε πλήθος ιστών, που με τη σειρά τους θα μπορούσαν να πυροδοτήσουν νευρογενετικές διαδικασίες.

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός, τέλος, ότι η κατεργασία κυττάρων από την οδοντωτή έλικα με πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP), οδηγεί σε αύξηση του πολλαπλασιασμού των πρόδρομων νευρικών κυττάρων και ενισχύει τη νευρωνική διαφοροποίηση στην περιοχή (Leiter, et al., 2019a).

β. Νευρογένεση στην υποκοιλιακή ζώνη

Τα ευεργετικά για τη νευρογένεση αποτελέσματα των αιμοπεταλίων και των βιοενεργών μορίων που εκκρίνουν, έχουν επιβεβαιωθεί σε in vivo μελέτες με πειραματόζωα. Στις μελέτες αυτές, τα PMPs βρέθηκαν να ενισχύουν τη νευρογένεση στην περιοχή της υποκοιλιακής ζώνης του εγκεφάλου, μετά από ισχαιμία (Hayon, et al., 2012). Τοπική έγχυση αιμοπεταλιακού συμπυκνώματος (PL), προκάλεσε επίσης νευροπροστατευτικά φαινόμενα σε περιπτώσεις εγκεφαλικού (Hayon, et al., 2013). Πειραματόζωα που έλαβαν το συμπύκνωμα αυτό, εμφάνισαν ενίσχυση του πολλαπλασιασμού των νευρωνικών κυττάρων και αυξημένο αριθμό νέων νευρώνων στην περιοχή της υποκοιλιακής ζώνης, κάτι που οδήγησε σε βελτιωμένη συμπεριφορά, δύο με τρεις εβδομάδες μετά την έγχυση (Hayon, et al., 2013).

Η έγχυση του PL μείωσε επίσης την απόπτωση των κυττάρων και ενίσχυσε την επιβίωση των πολλαπλασιαζόμενων πρόδρομων νευρικών κυττάρων στην περιοχή, κάτι που πιθανόν συνδέεται με τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων στις θέσεις πολλαπλασιασμού των πρόδρομων νευρικών κυττάρων, ως συνέπεια της απομυελίνωσης μετά από τραυματισμό (Kazanis, et al., 2015).

Η ενίσχυση αυτή των νευρογενετικών διαδικασιών στην υποκοιλιακή περιοχή του εγκεφάλου, φαίνεται να συνδέεται με την ανταπόκριση των αιμοπεταλίων σε εξωτερικούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα η ανάγκη αποκατάστασης του ΚΝΣ μετά από τραυματισμό, καθώς δεν παρατηρήθηκαν ανάλογα φαινόμενα μετά από κατεργασία κυττάρων από την υποκοιλιακή χώρα με πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP) σε φυσιολογικές συνθήκες.

Σημαντική για τον πολλαπλασιασμό αλλά και τη διατήρηση των ενήλικων πρόδρομων νευρικών κυττάρων, τόσο στην υποκοιλιακή περιοχή όσο και στην περιοχή της οδοντωτής έλικας, είναι η σηματοδοτική οδός της πρωτεΐνης Sonic Hedgehog (Shh) (Machold, et al., 2003). Αν και η πηγή προέλευσης της πρωτεΐνης αυτής στις νευρογενετικές φωλεές παραμένει άγνωστη, έχει προταθεί η απευθείας μεταφορά της επιθηλιακής Shh από τα αιμοπετάλια, μέσω της αλληλεπίδρασης τους με τα γλοιακά κύτταρα στο περιγεννητικό αγγειακό τοίχωμα των περιοχών αυτών (Choe, et al., 2015).

2.3. Αιμοπετάλια και συναπτική πλαστικότητα

Τα αιμοπετάλια έχουν επίσης βρεθεί να επηρεάζουν τη συναπτική πλαστικότητα μετά από εγκεφαλική τραυματική βλάβη, διεγείροντας τοπικά τη νευρωνική δραστηριότητα και αυξάνοντας την επιβίωση των νευρώνων (Dukhinova, et al., 2018).

Αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων έχει συνδεθεί με ενίσχυση της πλαστικότητας του ιππόκαμπου και τη γνωστική λειτουργικότητα. Μια πιθανή εξήγηση είναι η έκκριση από τα αιμοπετάλια εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) που μεσολαβεί τόσο στη συναπτική πλαστικότητα όσο και στη μνήμη και τη μάθηση. Η σεροτονίνη που εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, συμβάλλει επίσης στη διατήρηση της συναπτικής πλαστικότητας του εγκεφάλου, ενισχύοντας την έκφραση των άμεσων-πρώιμων γονιδίων (IEG) *cFos*, *Arc* και *Egr1* καθώς και των υπεύθυνων για τη συναπτική πλαστικότητα, γονιδίων *PSD95*, *Bdnf* και *TrkB*, αυξάνοντας τον αριθμό των ώριμων ακάνθων και ενισχύοντας την ηλεκτροφυσιολογική νευρωνική δραστηριότητα σε in vitro καλλιέργειες φλοιικών νευρωνικών κυττάρων (Dukhinova, et al., 2018).

Τέλος, μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση στον ιππόκαμπο, μια μορφή συναπτικής πλαστικότητας, που συνδέεται με τη μάθηση και τη μνήμη, προκαλείται από τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) (Wieraszko, et al., 1993), κάτι που όμως, δεν μπορεί να αποδοθεί κατ' αποκλειστικότητα στα αιμοπετάλια, καθώς ο PAF μπορεί να προέρχεται από διάφορους κυτταρικούς τύπους.

2.4. Αιμοπεταλιακή ανοσοαπόκριση και εγκεφαλική λειτουργία

Μια ακόμη σημαντική λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι η συμμετοχή τους στην ανοσοαπόκριση. Μέσω των μηχανισμών ενεργοποίησης και έκκρισης του βιοχημικού τους περιεχομένου, τα αιμοπετάλια μπορούν να αλληλεπιδράσουν με όλους σχεδόν τους

τύπους ανοσοκυττάρων (Yun, et al., 2016), ενώ στο βιοχημικό «οπλοστάσιο» των αιμοπεταλίων, περιλαμβάνονται ανοσολογικά μόρια που επηρεάζουν την εγκεφαλική λειτουργία, όπως η γελσολίνη, ο μεταμορφωτικός αυξητικός παράγων β (TGF-β), η β-2 μικροσφαιρίνη κ.α. (Leiter & Walker, 2019b).

Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκφράζουν επίσης την γλυκοπρωτεΐνη CD40L που επηρεάζει τα δενδριτικά κύτταρα (Yun, et al., 2016) και προκαλεί νευροφλεγμονή και τελικά θάνατο στα νευρικά κύτταρα του εγκεφαλικού φλοιού και του ιππόκαμπου, περιοχές που εμπλέκονται στη λειτουργία της μνήμης (Bhat, et al., 2017).

Κεφάλαιο 3. Τα αιμοπετάλια ως νευρωνικά μοντέλα

Παρά το γεγονός ότι τα αιμοπετάλια και οι νευρώνες έχουν διαφορετική εμβρυολογική προέλευση, καθώς τα πρώτα προέρχονται από το μεσόδερμα (Anastassova-Kristeva, 2003), ενώ οι δεύτεροι από το εκτόδερμα (Bjornsson, et al., 2015), οι δύο αυτοί τύποι κυττάρων εμφανίζουν αξιοσημείωτες αντιστοιχίες τόσο στη βιοχημική τους σύσταση όσο και στον τρόπο λειτουργίας τους. Δεν είναι λοιπόν τυχαίο, ότι ο Ponomarev χαρακτηρίζει τα αιμοπετάλια ως «νευρωνικά κύτταρα» (Ponomarev, 2018).

Με αφορμή κάποιες από αυτές τις ομοιότητες, δημοσιεύθηκαν, ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 1970, οι πρώτες επιστημονικές μελέτες που έκαναν λόγο για ενδεχόμενη χρήση των αιμοπεταλίων ως μοντέλα για τη μελέτη των αμινεργικών νευρώνων (Boullin, et al., 1970). Έκτοτε, αρκετές είναι οι βιβλιογραφικές αναφορές που εστιάζουν στις ομοιότητες ανάμεσα στους δύο αυτούς κυτταρικούς τύπους, πολλές από τις οποίες δεν έχουν εξηγηθεί επαρκώς μέχρι σήμερα.

Οι σημαντικότερες αντιστοιχίες ανάμεσα στα αιμοπετάλια και τους νευρώνες, στις οποίες, μάλιστα, βασίζονται πολλές από τις μελέτες των νευρολογικών διαταραχών, συνοψίζονται παρακάτω:

3.1. Αντιστοιχίες στον εκκριτικό χαρακτήρα

Η έκκριση βιοενεργών ουσιών από τα κοκκία των αιμοπεταλίων είναι θεμελιώδους σημασίας για όλες τις λειτουργίες τους, ενώ και η λειτουργία των νευρωνικών κυττάρων στηρίζεται, σε μεγάλο βαθμό, στην έκκριση νευροδιαβιβαστών.

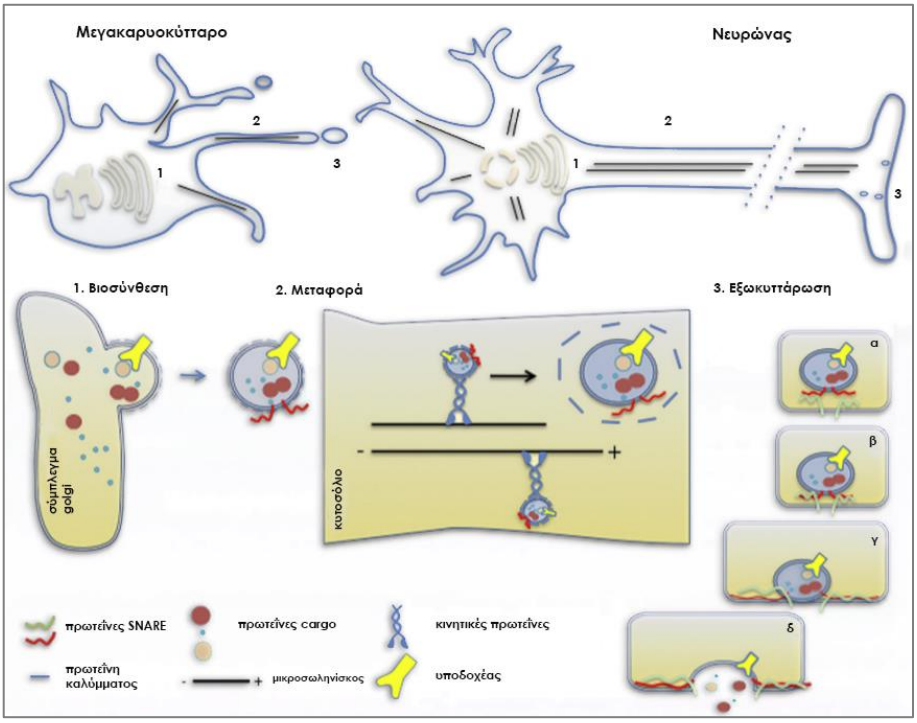
α. Εκκριτικά Κοκκία

Οι ουσίες που απελευθερώνονται, τόσο από τα αιμοπετάλια όσο και από τους νευρώνες, προέρχονται από το βιοχημικό «φορτίο» των κοκκίων των κυττάρων αυτών. Όπως αναφέρθηκε στο πρώτο κεφάλαιο, τα αιμοπετάλια περιέχουν τα *α*- και τα *πυκνά* κοκκία, ενώ αντίστοιχα οι νευρώνες διαθέτουν τα μικρά και τα μεγάλα πυκνά κοκκία και τα μικρά συναπτικά κοκκία (Canobbio, et al., 2017). Το βιοχημικό περιεχόμενο των μεγάλων πυκνών κοκκίων, περιλαμβάνει νευροπεπτίδια, ορμόνες και αυξητικούς παράγοντες και σε γενικές γραμμές είναι παρόμοιο με εκείνο των *α*- αιμοπεταλιακών κοκκίων. Αντίστοιχα τα μικρά πυκνά κοκκία των νευρώνων, που περιέχουν κυρίως σεροτονίνη, ντοπαμίνη και ATP, μπορούν να συγκριθούν με τα *πυκνά*-κοκκία των

αιμοπεταλίων (Goubau, et al., 2013b). Τέλος στα μικρά συναπτικά κοκκία, περιέχονται μεταξύ άλλων GABA, γλουταμινικό οξύ και ακετυλοχολίνη (Von Bartheld & Altick, 2011).

Για την προσωρινή αποθήκευση και «ταξινόμηση» ουσιών που προέρχονται από ενδοκυττάρωση, πριν το τελικό «πακετάρισμά» τους μέσα στα εκκριτικά κοκκία, τόσο τα αιμοπετάλια, όσο και οι νευρώνες, χρησιμοποιούν πολυκυστιδιακά σωματίδια.

Κατά τη γένεση των αιμοπεταλίων από τα μεγακαρυοκύτταρα (βλ. κεφ. 1), τα αιμοπεταλιακά κοκκία μεταφέρονται σε μεγάλες αποστάσεις εντός των προσεκβολών των προ-αιμοπεταλίων, πριν τελικά ενσωματωθούν στα ώριμα αιμοπετάλια. Αυτή η «μετανάστευση» των κοκκίων των αιμοπεταλίων, πραγματοποιείται μέσω ενός μεγάλου δικτύου από μικροσωληνίσκους, ινίδια ακτίνης και μόρια σπεκτρίνης, με τη βοήθεια κινητικών πρωτεϊνών όπως η δυνεΐνη και οι κινησίνες. Ανάλογο μηχανισμό χρησιμοποιούν κατά τη νευρωνική σύναψη, οι αποθηκευμένες στα κοκκία των νευρώνων πρωτεΐνες, οι οποίες μεταφέρονται στο συναπτικό τέρμα μέσω του επιμήκους άξονα, και πάλι μέσω ενός πυκνού δικτύου μικροσωληνίσκων (Goubau, et al., 2013b) (Εικόνα 3.1).



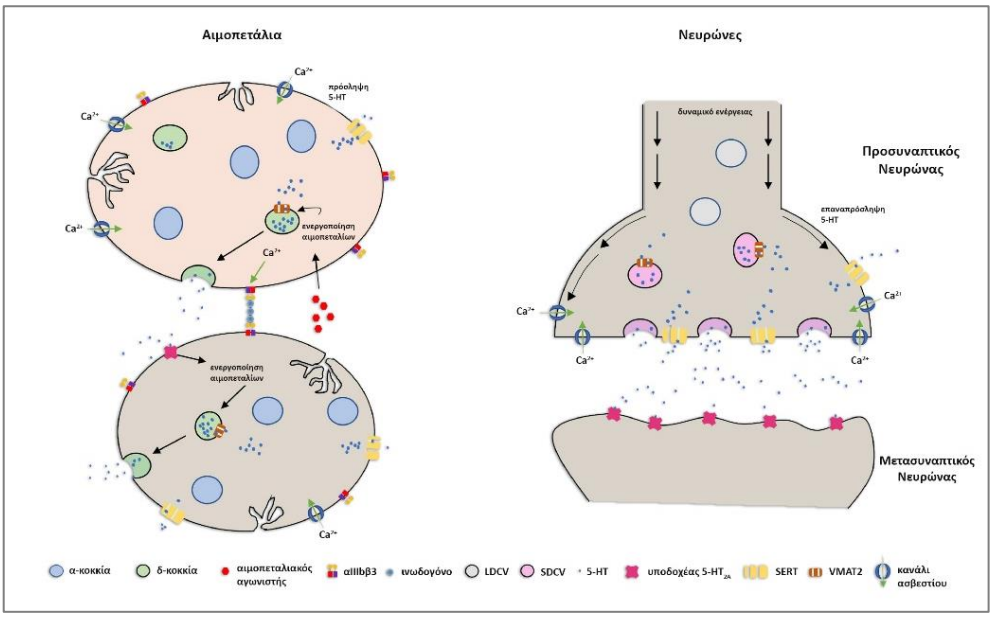
Εικόνα 3.1: Σχηματική αναπαράσταση των διαδικασιών διακίνησης των κοκκίων στα μεγακαρυοκύτταρα και τους νευρώνες. Πηγή: Goubau, et al., 2013b, p. 120.

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός μάλιστα, ότι μεταλλάξεις σε πρωτεΐνες που σχετίζονται με την κυκλοφορία των κοκκίων μέσα στο κύτταρα, που οδηγούν στις λεγόμενες διαταραχές IDT (Inherited Disorders of Trafficking), φαίνεται να επηρεάζουν

από κοινού τη λειτουργία των νευρώνων και των αιμοπεταλίων, προκαλώντας στους ασθενείς με IDT νευρολογικές δυσλειτουργίες αλλά και αιμορραγικά προβλήματα.

β. Μηχανισμός έκκρισης

Η έκκριση του περιεχομένου των κοκκίων των αιμοπεταλίων ή των νευρώνων, είναι στοχευμένη και πραγματοποιείται, κατά κύριο λόγο, τοπικά, για παράδειγμα στον χώρο της αγγειακής βλάβης, όπου συσσωρεύεται ένας μεγάλος αριθμός αιμοπεταλίων, ή στον χώρο της νευρωνικής σύναψης, όπου ο προ- και ο μετα-συναπτικός νευρώνας πλησιάζουν (Εικόνα 3.2). Και στις δύο περιπτώσεις, η έναρξη της εκκριτικής διαδικασίας, σηματοδοτείται από την παρουσία ιόντων ασβεστίου (Padmakumar, et al., 2019b).



Εικόνα 3.2: Ομοιότητες στην ενεργοποίηση και την έκκριση περιεχομένου, στα κοκκία των αιμοπεταλίων και των νευρώνων. Πηγή: Padmakumar et al. 2019b, p. 3.

Ο κοινός μηχανισμός έκκρισης του βιοχημικού περιεχομένου των κοκκίων στηρίζεται στη δράση των πρωτεϊνών της οικογένειας SNARE. Οι πρωτεΐνες αυτές περιλαμβάνουν τις v-SNAREs, πρωτεΐνες «δότες», ενσωματωμένες στη μεμβράνη των κοκκίων που πρόκειται να απελευθερώσουν τις προς έκκριση ουσίες, και τις t-SNAREs, πρωτεΐνες «λήπτες», ενσωματωμένες στη μεμβράνη-στόχο που πρόκειται να «συντηχθεί» με το εκκριτικό κοκκίο. Οι v- ενώνονται με τις t-SNAREs πρωτεΐνες, σχηματίζοντας ένα σταθερό σύμπλεγμα (Ramakrishnan, et al., 2012).

Τα αιμοπετάλια περιέχουν τις v-SNAREs VAMP-2 (συναπρομπρεβίνη), VAMP-3 (cellubrevin), VAMP-7 (TI-VAMP) και VAMP-8 (ενδομπρεβίνη) που είναι και η πιο άφθονη. Από τις t-SNAREs περιέχουν τις συνταξίνες 2, 4, 7 και 11, τη SNAP-23 και τη SNAP-29, ενώ

η ύπαρξη της SNAP-25 είναι αμφιλεγόμενη. Ο εκκριτικός μηχανισμός των *πυκνών* κοκκίων φαίνεται να ρυθμίζεται από τη συνταξίνη-2 και απαιτεί τις SNAP-23 και VAMP-3. Αντίθετα ο εκκριτικός μηχανισμός των *α*-κοκκίων απαιτεί κυρίως την συνταξίνη 4, και λιγότερο την 2, καθώς και τις VAMP-3, VAMP-8 και SNAP-23 (Goubau, et al., 2013b).

3.2. Ομοιότητες στο βιοχημικό περιεχόμενο

Πολλά από τα βιοενεργά μόρια που συναντώνται στα εγκεφαλικά κύτταρα, αποτελούν επίσης μέρος του βιοχημικού περιεχομένου των αιμοπεταλιακών κοκκίων, συμμετέχοντας στις πολλαπλές δράσεις τους. Εκτός όμως από το βιοχημικό περιεχόμενο, τα αιμοπετάλια και οι νευρώνες «μοιράζονται» κοινούς μηχανισμούς πρόσληψης ή/και μεταβολισμού των μορίων αυτών, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι τα αιμοπετάλια μπορούν να αποτελέσουν μοντέλα για τη νευρωνική λειτουργία.

Οι σημαντικότερες από αυτές τις ομοιότητες στο βιοχημικό περιεχόμενο είναι:

α. Σεροτονίνη

Η σεροτονίνη (5-υδρόξυ-τρυπταμίνη ή 5-HT) είναι ένας μονοαμινικός νευροδιαβιβαστής που εμπλέκεται σε πολλές νευροψυχολογικές διαδικασίες. Είναι ο παλαιότερος και χωρίς αμφιβολία, ο πιο «δημοφιλής» αιμοπεταλιακός βιοδείκτης στη μελέτη πολλών νευρολογικών διαταραχών, όπως η σχιζοφρένεια και οι Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος (βλ. κεφ. 4 και 5 αντίστοιχα). Πρόκειται για ένα ενδιάμεσο προϊόν του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης, και στον άνθρωπο παράγεται από τους νευρώνες του ΚΝΣ και το γαστρεντερικό σύστημα (Szeitz & Bandiera, 2018).

Τα αιμοπετάλια δεν συνθέτουν την σεροτονίνη, αλλά την δεσμεύουν από το πλάσμα, μέσω του μεταφορέα της σεροτονίνης (SERT ή SLC6A4), ο οποίος είναι κοινός για τα αιμοπετάλια και τους νευρώνες (Lesch, et al., 1993). Η 5-HT που διαπερνά την αιμοπεταλιακή μεμβράνη (μέσω του SERT) και «πακετάρεται» στο εσωτερικό των αιμοπεταλίων, αποθηκεύεται στα πυκνά κοκκία από τον κυστιδικό μεταφορέα μονοαμινών 2 (VMAT2 ή SLC18A2) ή απενεργοποιείται από την μονοαμινική οξειδάση (MAO) (Mammadova-Bach, et al., 2018). Η MAO είναι ένα ένζυμο που καταλύει την οξειδωτική αποαμίνωση μονοαμινικών νευροδιαβιβαστών (όπως η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη και η νοραδρεναλίνη) στους νευρώνες, προκαλώντας την απενεργοποίηση τους. Τα αιμοπετάλια εκφράζουν την Β ισομορφή του ενζύμου (MAO-B).

Τα αιμοπετάλια εκφράζουν τους υποδοχείς σεροτονίνης 2Α και 3Α (5-HT2A και 5-HT3A αντίστοιχα), ενώ η πρόσδεση της σεροτονίνης σε αυτά ενεργοποιεί την PLCβ οδηγώντας σε έκκριση ενδοκυττάριου ασβεστίου που ενισχύει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Η σεροτονίνη, τέλος, μπορεί να ακετυλιωθεί από το ένζυμο αρυλαλκυλαμίνη N-ακέτυλο τρανσφεράση (AANAT), μετατρεπόμενη σε N-ακετυλιωμένη σεροτονίνη (NAS) που τελικά μεθυλιώνεται από την ακετυλοσεροτονίνη O-μεθυλοτρανσφεράση (ASMT) σε μελατονίνη (Erren & Reiter, 2015).

β. Πρόδρομη Πρωτεΐνη του Αμυλοειδούς

Η Πρόδρομη Πρωτεΐνη του Αμυλοειδούς (APP), είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη μεγάλου μεγέθους που εκφράζεται σε νευρωνικά και μη νευρωνικά κύτταρα. Τα αιμοπετάλια περιέχουν μεγάλες ποσότητες APP (Busch, et al., 1990) και εκφράζουν δύο από τις τρεις κύριες ισομορφές της, τις APP751 και APP770, ενώ οι νευρώνες εκφράζουν κυρίως την APP695 (Donner & Elvers, 2017).

Υπάρχουν δύο διακριτές οδοί διάσπασης της APP, ανάλογα με τα ένζυμα που την καταλύουν, η αμυλοειδογενής και η μη-αμυλοειδογενής (Selkoe & Hardy, 2016). Στην πρώτη το APP διασπάται από το ένζυμο β-σεκρετάση σε APPβ και CTFβ που με τη σειρά της διασπάται από το σύμπλεγμα της γ-σεκρετάσης δίνοντας το νευροτοξικό πεπτίδιο $Aβ_{40}$ ή το $Aβ_{42}$, ενώ στην δεύτερη, το APP διασπάται από την α-σεκρετάση σε sAPPα και CTFα, το οποίο τελικά πρωτεολύεται και πάλι από την γ-σεκρετάση δίνοντας αυτή τη φορά, το μη τοξικό πεπτίδιο p3 (Cannobio, et al., 2015).

Τα αιμοπετάλια περιέχουν τις α, β και γ-σεκρετάσες και μεταβολίζουν την APP με τρόπο όμοιο με εκείνον που συμβαίνει στους νευρώνες (DiLuca, et al., 2000). Σε φυσιολογικές συνθήκες τα αιμοπετάλια μεταβολίζουν την APP κυρίως μέσω της μη-αμυλοειδογενούς οδού. Η α-σεκρετάση ενεργοποιείται από τη διέγερση των αιμοπεταλίων μέσω του μηχανισμού της Ca^{2+}-καλμοντουλίνης.

Ο μεταβολισμός της APP είναι καθοριστικής σημασίας για την παθοφυσιολογία της νόσου Alzheimer (βλ. κεφ. 6).

γ. γ-Άμινοβουτυρικό Οξύ

Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) είναι ένας από τους κυριότερους ανασταλτικούς νευροδιαβιβαστές. Η λειτουργία του εντοπίζεται κυρίως στο σημείο της νευρωνικής

σύναψης, όπου μπλοκάρει τους μετα-συναπτικούς υποδοχείς, αναστέλλοντας έτσι τη μετάδοση του ηλεκτροχημικού δυναμικού. Τα αιμοπετάλια περιέχουν υψηλά επίπεδα GABA (1.03 ng/10^6 κύτταρα), το οποίο προσλαμβάνουν μέσω ενός υψηλής συγγένειας συστήματος πρόσληψης, που επηρεάζεται από παράγοντες όπως η θερμοκρασία και η συγκέντρωση ιόντων Na^+ (Kaneez & Saeed, 2009). Ωστόσο δεν έχει αναφερθεί η παρουσία ενεργών υποδοχέων του GABA στην αιμοπεταλιακή μεμβράνη (Lin, et al., 2014).

δ. Εγκεφαλικός Νευροτροφικός Παράγοντας

Ο Εγκεφαλικός Νευροτροφικός Παράγοντας (BDNF) είναι μια εκκριτική πρωτεΐνη που ρυθμίζει την ανάπτυξη και τη διατήρηση των νευρωνικών δικτύων στο κεντρικό και το περιφερειακό νευρικό σύστημα, ενώ φαίνεται να εμπλέκεται σε περιπτώσεις υπερκινητικότητας, μειωμένης γνωστικής λειτουργίας και κατάθλιψης. Εκφράζεται σε διάφορα κύτταρα και ιστούς, όμως τα αιμοπετάλια είναι η κύρια πηγή του, εμπεριέχοντας το 90% του BDNF που κυκλοφορεί στο αίμα, συγκέντρωση 100 έως 1000 φορές μεγαλύτερη από εκείνη στους εγκεφαλικούς ιστούς (Fujimura, et al., 2002). Ο BDNF των αιμοπεταλίων δεν προέρχεται μόνο από τα μεγακαρυοκύτταρα αλλά και από ενδοκυττάρωση. Στα αιμοπετάλια ο BDNF φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία σχηματισμού του θρόμβου, επηρεάζοντας το σχηματισμό της ινικής. Εκκρίνεται από τα αιμοπετάλια κατά τη συσσώρευσή τους, μια διαδικασία που πραγματοποιείται μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα PAR-1 από τη θρομβίνη (Tamura , et al., 2011).

ε. Νευροβεακίνη

Η Νευροβεακίνη (NBEA) είναι μια πρωτεΐνη «αναμεταδότης» που εκφράζεται στους νευρώνες και τα ενδοκρινή κύτταρα. Έχει προταθεί ότι λειτουργεί ως αρνητικός ρυθμιστής του εκκριτικού μηχανισμού, επηρεάζοντας τη διακίνηση μετασυναπτικών νευροδιαβιβαστών και ιονοτροπικών υποδοχέων (IRs) στην κυτταρική επιφάνεια. Αλληλεπιδρά με την Α πρωτεϊνική κινάση (PKA) εμπλεκόμενη με τη φωσφορυλίωση που προκαλεί, ενώ ρυθμίζει την αρχιτεκτονική του νευρωνικού συναπτικού δικτύου αναδιατάσσοντας τον ακτινικό κυτταροσκελετό (Wang, et al., 2000). Η NBEA ανήκει στην οικογένεια των BEACH πρωτεϊνών που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στο σχηματισμό των αιμοπεταλιακών κοκκίων και τον εκκριτικό μηχανισμό τους (Padmakumar, et al., 2019b).

στ. Ρεελίνη

Η γλυκοπρωτεΐνη ρεελίνη, σχηματίζεται από τα νευρωνικά κύτταρα Cajal-Retzius και εμπλέκεται στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, ρυθμίζοντας διεργασίες όπως η κυτταρική μετανάστευση, η συναπτική πλαστικότητα και η χωροταξική διευθέτηση των νευρώνων (Assadi, et al., 2003). Τα *α*-κοκκία των αιμοπεταλίων περιέχουν επίσης σημαντικές ποσότητες ρεελίνης, όπου μεταξύ άλλων θεωρείται ότι συμβάλλει στην οργάνωση του αιμοπεταλιακού κυτταροσκελετού. Η αιμοπεταλιακή ρεελίνη προέρχεται κυρίως από ενδοκυττάρωση, έχει όμως αναφερθεί και η σύνθεσή της από τα μεγακαρυοκύτταρα. Κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων εκκρίνεται ρεελίνη η οποία αλληλεπιδρά με αυτά για τη ρύθμιση της συγκόλλησης και της διασποράς τους (Tseng, et al., 2014). Αιμοπεταλιακές δυσλειτουργίες έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις ατόμων με νευρολογικές διαταραχές που σχετίζονται με κωδικοποίηση της ρεελίνης.

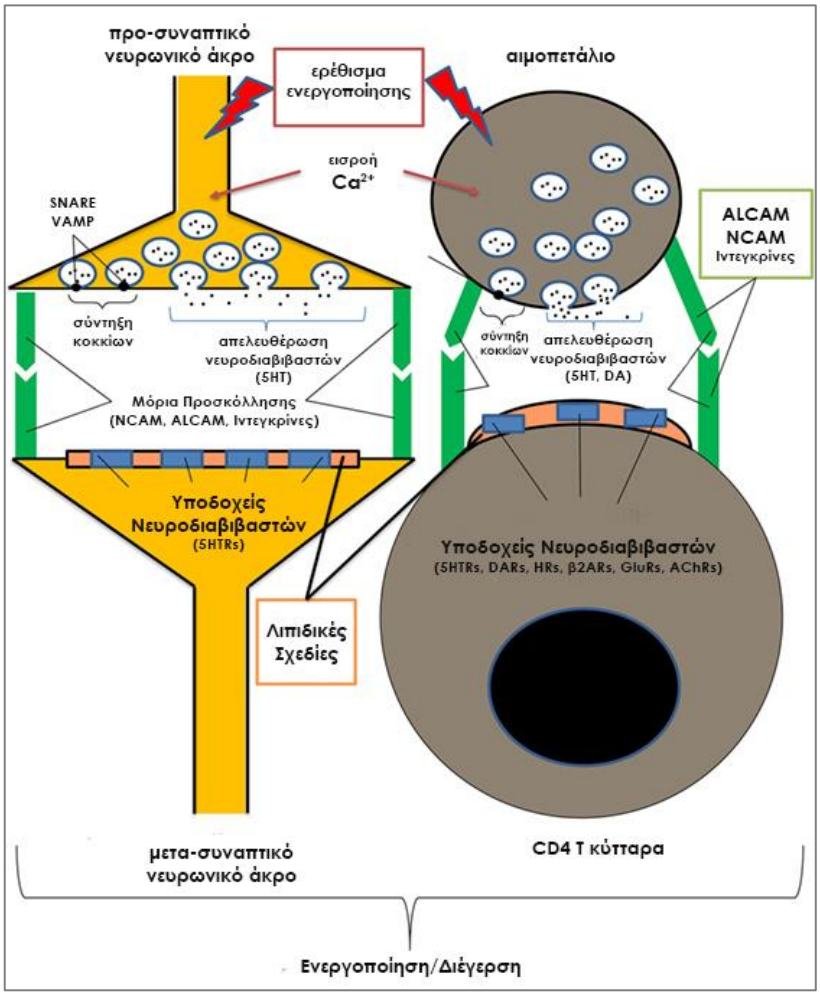
ζ. Πρωτεϊνικοί Υποδοχείς

Αρκετοί πρωτεϊνικοί υποδοχείς είναι κοινοί στα αιμοπετάλια και στους νευρώνες, όπως ο υποδοχέας της σεροτονίνης 5-HT_2, ο υποδοχέας της πρωτεΐνης NMDA και ο υποδοχέας mGluR. Ο υποδοχέας της θρομβίνης PAR-1, βρίσκεται στην αιμοπεταλιακή μεμβράνη και ενεργοποιείται από τη θρομβίνη, πυροδοτώντας τη διαδικασία της θρόμβωσης. Ο PAR-1, εκφράζεται επίσης σε μια ομάδα πρωτευόντων αισθητηριακών νευρώνων μικρής έως μέτριας διαμέτρου, υποδηλώνοντας ότι η οδός θρομβίνης/PAR-1 πιθανόν να συμμετέχει στη μεταφορά της αίσθησης του πόνου (Narita, et al., 2005).

3.3. Ομοιότητες στην επικοινωνία με άλλα κύτταρα

Πρόσφατα έχει υποστηριχθεί ότι η επικοινωνία των αιμοπεταλίων με τα CD4 Τ-κύτταρα, έχει αρκετές ομοιότητες με εκείνην που λαμβάνει χώρα μεταξύ των προ-συναπτικών με τους μετα-συναπτικούς νευρώνες, και ως εκ τούτου μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μοντέλο παρατήρησης της συναπτικής αλληλεπίδρασης (Εικόνα 3.3). Τόσο τα CD4 κύτταρα όσο και οι μετασυναπτικοί νευρώνες διαθέτουν DRM μεμβρανικές περιοχές (λιπιδικές σχεδίες) εφοδιασμένες με υποδοχείς νευροδιαβιβαστών που ενισχύουν την περαιτέρω ενεργοποίηση των μετασυναπτικών νευρώνων ή των CD4 κυττάρων. Οι συνάψεις μεταξύ νευρώνων, αλλά και μεταξύ αιμοπεταλίων-CD4 σταθεροποιούνται μέσω μορίων προσκόλλησης, όπως τα ALCAM, NACAM και ιντεγκρίνες, που εκφράζονται τόσο στους

προσυναπτικούς και μετασυναπτικούς νευρώνες, όσο και στα αιμοπετάλια και τα CD4 κύτταρα (Ponomarev, 2018).



Εικόνα 3.3: Ομοιότητες στην επικοινωνία στην επικοινωνία αιμοπεταλίων-CD4 T κυττάρων και προ- και μετα-συναπτικού νευρώνα. Πηγή: Ponomarev et al. 2018, p. 2.

3.4. Άλλες αντιστοιχίες

Φαρμακευτικές ουσίες που στοχεύουν στους νευρώνες, έχουν επίσης επίδραση στα αιμοπετάλια. Έτσι, ουσίες με ψυχότροπη δράση, όπως τα ενδοκανναβινοειδή 2-αραχιδονυλογλυκερόλη και ανανδαμίδιο, λειτουργούν ως αγωνιστές για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, μέσω της πρόσδεσής τους στους υποδοχείς CB1 και CB2 (De Angelis, et al., 2014). Ενδοκανναβινοειδή, εξάλλου, απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια και ρυθμίζουν τις διαδικασίες της αιματοποίησης και της αθηροσκλήρυνσης, ενώ ταυτόχρονα ελέγχουν τον σχηματισμό των αιμοπεταλίων από τα μεγακαρυοκύτταρα (Gasperi, et al., 2014).

Κεφάλαιο 4. Τα αιμοπετάλια στη μελέτη των Νευρολογικών Διαταραχών

Η κατάθλιψη και η σχιζοφρένεια, ήταν οι πρώτες περιπτώσεις διαταραχών νευρολογικού τύπου, στη μελέτη των οποίων χρησιμοποιήθηκαν τα αιμοπετάλια. Έτσι, αν και σήμερα οι διαταραχές αυτές δεν θεωρούνται αποκλειστικά νευρολογικής αιτιολογίας, κρίθηκε σκόπιμο να συμπεριληφθούν στην παρούσα εργασία, αφενός γιατί αποτελούν ένα σημαντικό τμήμα της σχετικής βιβλιογραφίας και αφετέρου γιατί μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά με τις διαταραχές που παρουσιάζονται στα επόμενα κεφάλαια.

4.1. Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη είναι μια πολυπαραγοντική διαταραχή της διάθεσης που χαρακτηρίζεται από μόνιμη αίσθηση λύπης και έλλειψη ενδιαφέροντος και συνοδεύεται από σωματικές και γνωστικές αλλαγές που επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργικότητα των ατόμων. Σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης διαδραματίζει ο μεταβολισμός της σεροτονίνης, που είναι και η οδός επιλογής για την εφαρμογή αντικαταθλιπτικής θεραπείας (Canobbio, et al., 2017). Έτσι, ασθενείς με κατάθλιψη, εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης, λόγω σημαντικά αυξημένης συγκέντρωσης υποδοχέων της σεροτονίνης στην αιμοπεταλιακή μεμβράνη, με ταυτόχρονη υπολειτουργία του SERT και κατ' επέκταση του ρυθμού πρόσληψης της σεροτονίνης (Izzi, et al., 2020). Η μείωση των επιπέδων της αιμοπεταλιακής σεροτονίνης, φαίνεται μάλιστα να είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία των ασθενών (Peitl, et al., 2020).

Η ατροφία των μεταιχμιακών εγκεφαλικών δομών που παρατηρείται σε περιπτώσεις ασθενών με κατάθλιψη, οφείλονται σε μειωμένα επίπεδα του BDNF στον εγκέφαλο των ασθενών, μείωση που παρατηρείται επίσης στα αιμοπετάλια, αλλά όχι και στο πλάσμα των ασθενών (Serra-Millas, et al., 2011).

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός, ότι αιμοπεταλιακές πρωτεΐνες εκφράζονται διαφορετικά σε άτομα με κατάθλιψη, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Για παράδειγμα, πρωτεΐνες όπως η PDIA3 και η CAPZB είναι σημαντικά αυξημένες σε άτομα με κατάθλιψη, ενώ πρωτεΐνες όπως οι β- και γ- αλυσίδες του ινωδογόνου (FIBB και FIBG), ο RARB, η GPX1, SH319, TCBP εκφράζονται σε μειωμένα επίπεδα (Huang, et al., 2014).

Αλλαγές στον αναπνευστικό ρυθμό των μιτοχονδρίων στα αιμοπετάλια ασθενών με καταθλιπτικές διαταραχές, έχουν επίσης παρατηρηθεί και φαίνεται ότι συμμετέχουν στις εναλλαγές της διάθεσης των ασθενών (Hroudova, et al., 2013).

Τα αιμοπετάλια σε ασθενείς με κατάθλιψη εμφανίζονται πολλές φορές να υπερλειτουργούν, ενώ αυξημένος είναι και ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων, που επανέρχεται στο φυσιολογικό μετά από αντικαταθλιπτική αγωγή (Canan, et al., 2012).

4.2. Σχιζοφρένεια

Η σχιζοφρένεια είναι μια νοητική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, που περιλαμβάνουν συναισθηματικές εναλλαγές, καθώς και αλλαγές στη συμπεριφορά και τη γνωστική ικανότητα των ατόμων. Μέχρι σήμερα δεν έχουν αποσαφηνισθεί οι βιολογικοί μηχανισμοί της σχιζοφρένειας, ούτε έχουν βρεθεί αποτελεσματικοί βιοδείκτες για τη μελέτη της, ωστόσο η έρευνα έχει συμπεριλάβει και μερικούς αιμοπεταλιακούς δείκτες.

Όπως και σε άλλες νευρολογικές διαταραχές, αυξημένα επίπεδα αιμοπεταλιακής σεροτονίνης έχουν παρατηρηθεί σε άτομα με χρόνια σχιζοφρένεια και έχουν συνδεθεί με ακουστικές παραισθήσεις. Είναι αξιοσημείωτο μάλιστα το γεγονός, ότι η αύξηση αυτή φαίνεται να συνδέεται με την εποχή γέννησης των ασθενών, με εκείνους που έχουν γεννηθεί χειμώνα να παρουσιάζουν τα υψηλότερα επίπεδα (Canobbio, et al., 2017). Πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, συνδέει αντιστρόφως ανάλογα, τη διάρκεια της ασθένειας με τη συγκέντρωση της αιμοπεταλιακής σεροτονίνης (Peitl, et al., 2020).

Άλλοι αιμοπεταλιακοί βιοδείκτες που κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί στη μελέτη της σχιζοφρένειας, περιλαμβάνουν τον μεταβολισμό του GABA, τα επίπεδα της πρωτεΐνης που έχει ομοιότητα με τη συνθετάση της γλουταμίνης, τη μειωμένη δραστηριότητα της αιμοπεταλιακής MAO-B, τη μειωμένη έκφραση της κινάσης της τυροσίνης Fyn, τη μειωμένη φωσφορυλίωση της GSK3β και τα αυξημένα επίπεδα του αιμοπεταλιακού μιτοχονδριακού συμπλέγματος I (Canobbio, et al., 2017) χωρίς ωστόσο να έχουν καταλήξει σε ασφαλή συμπεράσματα για την παθοφυσιολογία της ασθένειας, ενώ κάποιοι, όπως η δραστικότητα της MAO-B, χρησιμοποιούνται στη μελέτη της επίδρασης ψυχοφαρμακολογικών ουσιών (Goubau, et al., 2014).

4.3. Ημικρανία

Η ημικρανία είναι μια σύνθετη ασθένεια, που έχει συνδεθεί με τα αιμοπετάλια εδώ και πολλά χρόνια (Anthony, et al., 1968). Πολλοί από τους αιμοπεταλιακούς δείκτες που έχουν συνδεθεί με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας έχουν προταθεί και για την περίπτωση της ημικρανίας.

Η αυξημένη αιμοπεταλιακή δραστηριότητα σχετίζεται με έκκριση σεροτονίνης, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συμμετέχουν στην παθογένεια της ημικρανίας, όμως η επίδραση αυτή δεν έχει διερευνηθεί πλήρως. Στην ίδια κατεύθυνση μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ότι αντι-αιμοπεταλιακή θεραπεία φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της ημικρανίας (Borgdorff & Tangelder, 2012).

4.4. Επιληψία

Η επιληψία είναι μια νευρολογική διαταραχή με κύριο χαρακτηριστικό τα περιστατικά κρίσεων που οφείλονται σε υψηλή περιφερειακή ή κεντρική νευρωνική ηλεκτρική δραστηριότητα (Thijs, et al., 2019). Δευτερευόντως, η επιληψία συνδέεται με κινητικά, γνωστικά και ψυχολογικά προβλήματα (Devinsky, et al., 2018).

Η δραστηριότητα των αιμοπεταλίων συνεισφέρει σημαντικά στην παθολογία των επιληπτικών κρίσεων που παρατηρούνται σε πειραματόζωα. Έτσι, κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης και λόγω της έντονης νευρωνικής δραστηριότητας, η διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού αυξάνεται, επιτρέποντας στα αιμοπετάλια της κυκλοφορίας να εισέλθουν στο ΚΝΣ, όπου απελευθερώνουν σεροτονίνη και άλλους νευροδιαβιβαστές, καθώς και γονίδια που συνδέονται με τη νευρωνική συναπτική δραστηριότητα, τη νευρο-φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Όλα τα παραπάνω πολλαπλασιάζουν τελικά και διαδίδουν την επιληπτική κρίση (Kopeikina, et al., 2020).

4.5. Άλλες Νευροψυχιατρικές Διαταραχές

Μεταξύ των υπολοίπων νευροψυχιατρικών διαταραχών, καλύτερα μελετημένη σε σχέση με τα αιμοπετάλια, είναι η διαταραχή πανικού η οποία έχει συνδεθεί με αυξημένες τιμές MPV και PDW καθώς και αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων. Αυξημένος MPV έχει βρεθεί επίσης σε περιορισμένες μελέτες για τις αγχωτικές διαταραχές (Izzi, et al., 2020).

Κεφάλαιο 5. Τα αιμοπετάλια στη μελέτη των Νευροαναπτυξιακών Διαταραχών

Η μελέτη των νευροαναπτυξιακών διαταραχών, αποτελεί πρόκληση, καθώς τις περισσότερες φορές οι διαταραχές αυτές είναι πολυπαραγοντικές και διαθέτουν πολλούς μηχανισμούς που μέχρι σήμερα δεν έχουν αποκαλυφθεί. Με αφετηρία τον αυτισμό, που είναι η καλύτερα μελετημένη κατηγορία των διαταραχών αυτών, το κεφάλαιο επιχειρεί να αναδείξει τα σημαντικότερα σημεία αλλά και τις ποικίλες διαστάσεις της έρευνας στο συγκεκριμένο πεδίο.

5.1. Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος

Ο γενικός όρος Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ) περιλαμβάνει διάφορες διαταραχές που σχετίζονται με την ανάπτυξη του εγκεφάλου και χαρακτηρίζονται από δυσκολίες στην κοινωνική αλληλεπίδραση, τη λεκτική ή/και τη μη λεκτική επικοινωνία και επαναλαμβανόμενες στερεοτυπικές συμπεριφορές (Fakhoury, 2015). Οι προσπάθειες διερεύνησης των ΔΑΦ και εύρεσης βιοδεικτών για τη μελέτη και διάγνωσή τους, περιλαμβάνουν έναν σημαντικό αριθμό μελετών που αξιοποιούν τα αιμοπετάλια, τα κυριότερα σημεία των οποίων δίνονται παρακάτω:

α. Υπερσεριτονιναιμία

Αυξημένα επίπεδα αιμοπεταλιακής σεροτονίνης, έχουν παρατηρηθεί, εδώ και αρκετές δεκαετίες, σε περιστατικά πρόωρης εμφάνισης ΔΑΦ (Padmakumar, et al., 2019b). Αν και η υπερσεριτονιναιμία αυτή δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, οι περισσότερες μελέτες τη συνδέουν με τον μεταβολικό κύκλο της σεροτονίνης (βλ. κεφ. 3). Σύμφωνα με μία εκδοχή, άτομα με ΔΑΦ εκφράζουν στις αιμοπεταλιακές τους μεμβράνες υψηλότερα επίπεδα SERT, χωρίς να παρατηρούνται διαφορές στη συγγένεια του SERT με τη σεροτονίνη, γεγονός που οδηγεί τελικά σε αύξηση της ποσότητας της σεροτονίνης που αποθηκεύεται στα κοκκία των αιμοπεταλίων (Marazziti, et al., 2000). Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν αποδοθεί και σε ελαττωμένη δραστηριότητα της αιμοπεταλιακής MAO-B που οδηγεί σε μειωμένο μεταβολισμό της σεροτονίνης.

Στην αύξηση των επιπέδων της αιμοπεταλιακής σεροτονίνης, φαίνεται να εμπλέκονται και γονιδιακές μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια, όπως για παράδειγμα το *SLC6A4* που κωδικοποιεί τον SERT (Sutcliffe, et al., 2005), το *ITGB3* που κωδικοποιεί την β-

αλυσίδα του αιμοπεταλιακού υποδοχέα αIIbβ3 και σχετίζεται με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αλλά και την υπερδραστηριότητα του SERT, τα *SCAMP5* και *STXBP6* που οδηγούν σε μικρότερου μεγέθους πυκνά αιμοπεταλιακά κοκκία, το *TPH1* που ρυθμίζει την βιοσύνθεση της σεροτονίνης και τα *MAOA* και *MAOB* που είναι υπεύθυνα για τον μεταβολισμό της (Padmakumar, et al., 2019b).

β. Μειωμένα επίπεδα N-Ακετυλιωμένης Σεροτονίνης/Μελατονίνης

Τα επίπεδα μελατονίνης στο πλάσμα ατόμων με ΔΑΦ έχουν βρεθεί μειωμένα, κάτι που οφείλεται σε αύξηση των επιπέδων NAS στα αιμοπετάλια των ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα μειωμένα επίπεδα NAS είναι ο βιολογικός δείκτης που φαίνεται να κληρονομείται περισσότερο, συγκριτικά με άλλους, ακόμα και την υπερσεριτονιναιμία. Οι παραπάνω παρατηρήσεις έχουν συσχετισθεί με μειωμένη λειτουργικότητα των ενζύμων AANAT και ASMT που συμμετέχουν στον σχηματισμό της μελατονίνης (Pagan, et al., 2017).

Η μελατονίνη έχει μελετηθεί για το ρόλο της στην πρόκληση του ύπνου ενώ πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η NAS παίζει κάποιο ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης. Προσδένεται επίσης στον υποδοχέα της τροπομυοσίνης της κινάσης Β με τρόπο παρόμοιο όπως και στον BDNF υποδεικνύοντας εμπλοκή της στην νευρωνική ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό (Choudhury, et al., 2016). Έτσι, τα αυξημένα επίπεδα NAS στα αιμοπετάλια πιθανόν να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα της στο ΚΝΣ και κάποια μη φυσιολογική επιτάχυνση του ρυθμού ανάπτυξης των πρόδρομων κυττάρων των νευρώνων σε περιπτώσεις ΔΑΦ.

γ. Μεταλλάξεις στο γονίδιο *NBEA*

Το γονίδιο που κωδικοποιεί τη NBEA βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13q και έχει συνδεθεί με ΔΑΦ. Ετερόζυγες μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού σε πειραματόζωα, υποδεικνύουν την εμπλοκή του στην έκκριση νευροδιαβιβαστών και τη συναπτική λειτουργικότητά τους, που αντικατοπτρίζονται σε δυσκολίες στην κοινωνική συμπεριφορά, την ανταπόκριση στον φόβο, τη χωρική μάθηση και τη μνήμη. Στις περιπτώσεις αυτές, τα αιμοπετάλια είναι φυσιολογικά σε αριθμό και MPV, εμφανίζουν όμως μικρότερα, πιο ακανόνιστα και διαφορετικά εντοπισμένα *πυκνά* κοκκία (Volders, et al., 2011). Οι παρατηρήσεις αυτές επιφυλάσσουν ένα ρόλο για το *NBEA* στις ΔΑΦ, κυρίως μέσω της AKAP περιοχής και της φωσφορυλίωσης που αυτή ρυθμίζει.

δ. Δυσλειτουργία των αιμοπεταλιακών μιτοχονδρίων

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία στα αιμοπετάλια παιδιών με ΔΑΦ που σχετίζονται με τον μιτοχονδριακό αναπνευστικό ρυθμό και την δραστηριότητα της Νικοτιναμιδικής Δινουλεοτιδικής Φωσφορικής Αδενίνης (NADPH) και της οξειδάσης (NOX) έχουν επίσης παρατηρηθεί (Abdel-Rahman, et al., 2021).

5.2. Σύνδρομο Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) είναι μια κληρονομική νευροαναπτυξιακή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από συμπεριφορικά χαρακτηριστικά όπως η παρορμητικότητα, η υπερκινητικότητα και η έλλειψη προσοχής. Είναι μια σύνθετη διαταραχή, η αιτιολογία της οποίας περιλαμβάνει πλήθος διαφορετικών παραγόντων, όπως δημογραφικούς, ψυχοκοινωνικούς, ψυχιατρικούς, γνωστικούς, γενετικούς και περιβαλλοντικούς (Biederman, 2005).

Όπως οι περισσότερες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, η ΔΕΠΥ έχει συνδεθεί με δυσλειτουργίες στον μεταβολισμό της σεροτονίνης στα αιμοπετάλια, που στη συγκεκριμένη περίπτωση φαίνεται να συνδέονται με τη λειτουργικότητα της ΜΑΟ, η οποία έχει βρεθεί να είναι σημαντικά μειωμένη σε παιδιά με ΔΕΠΥ (Nedic, et al., 2010).

Παιδιά με ΔΕΠΥ παρουσιάζουν επίσης αυξημένες τιμές στον μέσο αιμοπεταλιακό όγκο (MPV) (Garipardic, et al., 2017), αλλά και στον αριθμό αιμοπεταλίων, το εύρος κατανομής μεγέθους αιμοπεταλίων (PDW) και τον αιμοπεταλιοκρίτη (PCT) (Akbayram, et al., 2020), με την τιμή του MPV να έχει συνδεθεί ειδικά με τα συμπτώματα της ελλειμματικής προσοχής και του άγχους (Metin, et al., 2018).

5.3. Διαταραχές Μονοαμινικών Νευροδιαβιβαστών

Οι Διαταραχές των Μονοαμινικών Νευροδιαβιβαστών οφείλονται σε δυσλειτουργίες σε κάποιο/κάποια από τα στάδια βιοσύνθεσης, μεταφοράς ή μεταβολισμού μονοαμινών, όπως η σεροτονίνη, η αδρεναλίνη, η νοραδρεναλίνη και η μελατονίνη, οι οποίες εκτός από τη νευρωνική σηματοδότηση, ρυθμίζουν τη συμπεριφορά, τη γνωστική ικανότητα, τις εθελούσιες κινήσεις, την τροποποίηση του πόνου κ.λπ. (Ng, et al., 2015). Οι νευρολογικές αυτές διαταραχές εμφανίζονται από τα πρώτα στάδια ανάπτυξης του ατόμου (Kurian, et al., 2011).

Για την μελέτη των διαταραχών αυτών, έχουν χρησιμοποιηθεί και τα αιμοπετάλια. Για παράδειγμα, μεταλλάξεις στο γονίδιο *SLC18A2* που κωδικοποιεί τον VMAT2 (βλ. κεφ.

3), προκαλούν προβλήματα στη μεταφορά και το πακετάρισμα μονοαμινών στα συναπτικά κοκκία και σεροτονίνης στα πυκνά-αιμοπεταλιακά κοκκία και καταλήγουν σε σοβαρές μορφές υποτονίας, νοητικής υστέρησης και μη ελεγχόμενων κινήσεων. Οι περιπτώσεις αυτές συνοδεύονται από μειωμένη αιμοπεταλιακή απόκριση σε ήπιους αγωνιστές, ενδεικτική υπολειτουργίας του εκκριτικού μηχανισμού των πυκνών κοκκίων, ενώ όπως ήταν αναμενόμενο, τα επίπεδα σεροτονίνης στα αιμοπετάλια αυτά βρέθηκαν σημαντικά μειωμένα, λόγω της δυσλειτουργίας του VMAT2 (Padmakumar, et al., 2019a).

5.4. Σύνδρομο Εύθραυστου Χ

Το Σύνδρομο Εύθραυστου Χ (FXS) είναι η πιο συχνά κληρονομούμενη μορφή διανοητικής υστέρησης, ενώ συνδέεται και με την εμφάνιση των ΔΑΦ (Gallagher & Hallahan, 2012).

Ο ρόλος των αιμοπεταλίων για την μελέτη του FXS φαίνεται να είναι σημαντικός και πολλά υποσχόμενος. Η πρωτεΐνη FMRP, χαρακτηριστική του FXS, βρίσκεται στα αιμοπετάλια όπως και στα μεγακαρυοκύτταρα ενώ η συγκέντρωση της στα αιμοπετάλια ασθενών είναι σημαντικά μειωμένη συγκριτικά με εκείνη σε αιμοπετάλια υγιών ατόμων (Lessard, et al., 2012). Παράλληλα, τα αιμοπετάλια συγκεντρώνουν αρκετούς από τους δυσλειτουργικούς μηχανισμούς του νευρωνικού κορμού στο FXS, όπως για παράδειγμα η αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου MMP9, η μειωμένη παραγωγή cAMP, η υπερενεργοποίηση των καταρρακτών MAPK/ERK και P13K/Akt/mTOR και η παρεμπόδιση του συστήματος αναστολής GABA που παρατηρούνται στις νευρωνικές συνάψεις των FXS νευρώνων, καθιστώντας τα αιμοπετάλια ένα δυναμικό και πολλά υποσχόμενο μοντέλο για τη μελέτη του συνδρόμου (Pellerin, et al., 2018).

5.5. Άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές

α. Διαταραχές FOXG1

Το γονίδιο *FOXG1*, κωδικοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα FOXG1 ο οποίος συμμετέχει στη γένεση των αιμοπεταλίων από τα μεγακαρυοκύτταρα, αλλά και στη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των νευρωνικών κυττάρων (Dore & Crispino, 2011). Το γονίδιο είναι κοινό στα αιμοπετάλια και στους νευρώνες και μεταλλάξεις του οδηγούν σε μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή, που αρχικά αναφερόταν ως μια συγγενής παραλλαγή του συνδρόμου Rett, ενώ σήμερα είναι γνωστό ως σύνδρομο FOXG1. Χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι η μικροκεφαλία, η καθυστέρηση στην ανάπτυξη, η νοητική υστέρηση, κινητικές διαταραχές και στερεοτυπικές κινήσεις των χεριών κ.λπ.

(Goubau, et al., 2013a). Στα αιμοπεταλιακά κοκκία των ασθενών εμφανίζονται μορφολογικές ανωμαλίες, ενώ οι μελέτες αποδίδουν στο FOXG1 έναν, πέραν του μεταγραφικού του, ρόλο στην ενδο-αιμοπεταλιακή μεταγωγή σήματος από τη μεμβράνη προς το εσωτερικό του κυττάρου, μετά την αρχική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (Goubau, et al., 2014).

β. Διαταραχές VPS33B

Η πρωτεΐνη VPS33B συμμετέχει γενικά στη διαλογή και ανακατεύθυνση ενδοκυττάριων βιοενεργών μορίων στα οργανίδια αποθήκευσής τους και στα αιμοπετάλια παίζει σημαντικό ρόλο στη βιογένεση των *α*-κοκκίων (Lo, et al., 2005). Η πρωτεΐνη κωδικοποιείται από το γονίδιο *VPS33B*. Μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού, προκαλούν διαταραχές, όπως το σύνδρομο αρθρογρύπωσης - νεφρικής δυσλειτουργίας - χολόστασης (ARC) με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνουν εγκεφαλικές δυσμορφίες, κώφωση, συγγενή καρδιοπάθεια, διαβήτη, αιμορραγική διάθεση κ.α. (Gissen, et al., 2004) Τα αιμοπετάλια των ασθενών αυτών είναι υπερμεγέθη με σημαντικά μειωμένο αριθμό *α*-κοκκίων (Goubau, et al., 2014).

γ. Διαταραχές AQP7 και ATP1A3

Η Άκουα-γλυκεροπορίνη 7 (AQP7) είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των ακουαπορινών και διευκολύνει τη μεταφορά νερού και γλυκερόλης. Έχουν δημοσιευθεί περιπτώσεις παιδιών με νοητική ανεπάρκεια και ήπια αιμοπεταλιακή έκκριση τα οποία είναι ομόζυγα στην AQP7 G264V μετάλλαξη. Οι ομοζυγωτικοί φορείς της μετάλλαξης αυτής, έχουν μεγεθυμένα και πιο στρογγυλά αιμοπετάλια με κοκκία τα οποία είναι κεντρικά εντοπισμένα, με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκκριση του περιεχομένου τους όταν ενεργοποιούνται από ασθενείς αγωνιστές όπως η επινεφρίνη. Μελέτες έδειξαν ότι η AQP7 βρίσκεται στα *πυκνά* κοκκία και φαίνεται να εκκρίνεται μετά από έντονη αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση (Goubau, et al., 2014).

Το γονίδιο *ATP1A3* κωδικοποιεί την α-3 ισομορφή του Na^+/K^+ καναλιού το οποίο διατηρεί την ηλεκτροχημική διαφορά στην κυτταρική μεμβράνη. Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό ευθύνονται για ένα φάσμα ασθενειών από δυστονία-12 μέχρι επαλάσσουσα ημιπληγία στην παιδική ηλικία (AHC). Η τελευταία χαρακτηρίζεται από νοητική διαταραχή, περιοδικά επαναλαμβανόμενα επεισόδια ημιπληγίας και άλλες παροξυσμικές διαταραχές. Ασθενείς με AHC με μεταλλάξεις *ATP1A3* βρέθηκαν να έχουν μη φυσιολογική

μορφολογία των πυκνών αιμοπεταλιακών κοκκίων και καθυστερημένη έκκριση μετά από ήπια ενεργοποίηση. Τα αιμοπετάλια των ασθενών αυτών χαρακτηρίζονται από έλλειψη λυσοσωματίων με αυξημένη απόπτωση που εξαρτάται από την καθεψίνη, σχετιζόμενα με ανεπάρκεια ATP1A3 (Goubau, et al., 2014).

δ. Διαταραχές PACAP

Το πεπτίδιο ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης της υπόφυσης (PACAP) εμπλέκεται σε αρκετές νευρολογικές ασθένειες, όπως η σχιζοφρένεια και οι νόσοι Alzheimer και Parkinson (Reglodi, et al., 2011). Ασθενείς με μερική τρισωμία 18p, διαθέτουν τρία αντίγραφα του γονιδίου *PACAP*, έχουν αυξημένα επίπεδα PACAP και παρουσιάζουν, μεταξύ άλλων, πολλαπλά νευρολογικά συμπτώματα, όπως η νοητική υστέρηση, ψυχωτική ή/και υπερκινητική συμπεριφορά, επιληψία κ.α. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν επίσης μέτρια θρομβοπενία και μειωμένη συγκόλληση αιμοπεταλίων, γεγονός που οδήγησε στη διαπίστωση ότι το PACAP λειτουργεί ως αναστολέας της ωρίμανσης των μεγακαρυοκυττάρων και τελικά της παραγωγής αιμοπεταλίων. Η ανασταλτική αυτή δράση του PACAP πραγματοποιείται μέσω του υποδοχέα του VPAC1 ο οποίος εκτός από τους νευρώνες, εκφράζεται στα αιμοπετάλια και τα μεγακαρυοκύτταρα (Freson, et al., 2008). Η περίπτωση αυτή είναι ξεχωριστή στο πεδίο που εξετάζουμε, καθώς πρόκειται για έναν μηχανισμό ασθένειας που αποκαλύφθηκε μέσω αιμοπεταλιακών μελετών.

Κεφάλαιο 6. Τα αιμοπετάλια στη μελέτη των Νευροεκφυλιστικών Ασθενειών

Είναι πια γνωστό ότι η ρίζα των νευροεκφυλιστικών ασθενειών δεν εντοπίζεται αποκλειστικά στα κύτταρα του ΚΝΣ αλλά και σε άλλους περιφερειακούς ιστούς. Τα αιμοπετάλια φαίνεται και πάλι να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία αυτής της κατηγορίας των ασθενειών, με τη νόσο Alzheimer να είναι μέχρι σήμερα η καλύτερα μελετημένη.

6.1. Νόσος Alzheimer

Η νόσος Alzheimer είναι μια χρόνια, προοδευτικά αναπτυσσόμενη μορφή άνοιας, τα συμπτώματα της οποίας περιλαμβάνουν απρόβλεπτη συμπεριφορά, απώλεια μνήμης και αλλαγές στο γνωστικό επίπεδο των ασθενών (Zott, et al., 2018). Οι νευροπαθολογικές ενδείξεις της νόσου περιλαμβάνουν απώλεια νευρώνων και νευρωνικών συνάψεων, νευροφλεγμονή, σχηματισμό νευροϊνιδιακών τολυπίων και απόθεση γεροντικών πλακών που αποτελούνται από πεπτίδια του β-αμυλοειδούς στον εγκεφαλικό ιστό και τα αγγεία του εγκεφαλικού φλοιού (Leiter & Walker, 2020). Τα κυριότερα σημεία που συνδέουν τα αιμοπετάλια με την παθοφυσιολογία της νόσου Alzheimer μπορούν να συνοψιστούν ως εξής:

α. Σχηματισμός αμυλοειδών πλακών

Κύριο χαρακτηριστικό της παθολογίας της νόσου, είναι η απόθεση των εξωκυτταρικών γεροντικών πλακών, που αποτελούνται από πεπτίδια του β-αμυλεοιδούς (Αβ), κυρίως το Αβ (1-40). Τα πεπτίδια αυτά παράγονται στον εγκέφαλο από τους νευρώνες και τα αστροκύτταρα, ενώ η κύρια πηγή τους στο αίμα είναι τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια (Chen, et al., 1995).

Αν και όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 3, τα αιμοπετάλια συνήθως μεταβολίζουν την APP μέσω της μη-αμυλοειδογενούς οδού, σε παθολογικές καταστάσεις μπορούν να προχωρήσουν σε μεταβολισμό του APP μέσω της αμυλοειδογενούς οδού, που καταλήγει στον σχηματισμό του πεπτιδίου του αμυλοειδούς. Τα αιμοπετάλια αποθηκεύουν αυτά τα πεπτίδια του αμυλοειδούς στα *α*-κοκκία τους, από όπου τελικά τα απελευθερώνουν στην κυκλοφορία μετά την ενεργοποίησή τους. Αυτά τα πεπτίδια, μπορούν να ενεργοποιήσουν εκ νέου τα αιμοπετάλια μέσω συγκεκριμένων υποδοχέων όπως οι CD36 και GPIbα, όπως

και τα ενδοθηλιακά κύτταρα ή τα ουδετερόφιλα, προκαλώντας χρόνια αγγειακή φλεγμονή (Donner & Elvers, 2017).

Έχει υποτεθεί ότι ο μεταβολισμός του APP από τα αιμοπετάλια και η έκκρισή του πεπτιδίου Αβ στην κυκλοφορία, συμβάλλει στην απόθεση του Αβ στον εγκέφαλο και την ανάπτυξη της νόσου Alzheimer.

β. Σχηματισμός νευροϊνιδιακών τολυπίων

Ένα ακόμη χαρακτηριστικό στοιχείο της παθοφυσιολογίας της νόσου είναι η παρουσία των νευροϊνιδιακών τολυπίων. Πρόκειται για μη φυσιολογικές ενδοκυττάριες εναποθέσεις υπερ-φωσφορυλιωμένων μορίων της πρωτεΐνης Ταυ, μιας πρωτεΐνης που συνδέεται με το δίκτυο μικροσωληνίσκων (Iqbal, et al., 2010). Η πρωτεΐνη Ταυ έχει ανιχνευθεί επίσης στα ανθρώπινα αιμοπετάλια, τα οποία εκφράζουν και την κινάση της συνθετάσης του γλυκογόνου (GSK3β) που ευθύνεται για την φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης Ταυ στους νευρώνες (Forlenza, et al., 2011).

Στη ρύθμιση της πρωτεΐνης Ταυ σημαντικό ρόλο παίζουν τα miRNAs. Για παράδειγμα η υπερ-φωσφορυλίωση της Ταυ πραγματοποιείται είτε μέσω αυξορρύθμισης των ERK κινασών από το miR-15 είτε μέσω ενεργοποίησης της κινάσης της κυκλίνης 5 που με τη σειρά της συνδέεται με υπερέκφραση του miR-26b, ένα από τα αφθονότερα miRNAs των αιμοπεταλίων. Τα miRNAs επηρεάζουν και την εκκαθάριση της Ταυ από την κυκλοφορία, μέσω της καταστολής της SIRT1 από το miR-9 και από τα σχετιζόμενα με τα αιμοπετάλια miR-34 και miR-181c (Espinosa-Parrilla, et al., 2019).

Πολλά από τα miRNAs που σχετίζονται με τα αιμοπετάλια, έχουν βρεθεί να είναι σημαντικά μειωμένα στο πλάσμα, τον ορό, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό ή τον εγκεφαλικό ιστό ασθενών με AD, ενώ κάποια από αυτά είναι πιθανόν να λαμβάνουν μέρος στην επικοινωνία μεταξύ των αγγειακών συστημάτων και του ΚΝΣ (Espinosa-Parrilla, et al., 2019).

γ. Οξειδωτικό στρες

Ένας παράγοντας που προκαλεί ανεπανόρθωτη βλάβη και τελικά θάνατο στα εγκεφαλικά κύτταρα ασθενών με νόσο Alzheimer είναι και το οξειδωτικό στρες.

Η επιβίωση και η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων σε ηρεμία επιτυγχάνεται με την αξιοποίηση περίπου του 80% του συνολικού ATP που δημιουργείται από οξειδωτική φωσφορυλίωση. Τα αιμοπετάλια χρησιμοποιούν γλυκόζη ως κύρια πηγή ενέργειας για να

παράξουν ATP μέσω αναερόβιας γλυκόλυσης και οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Σε περιπτώσεις παθολογικών καταστάσεων αλλά και σε συνθήκες φυσιολογικής ενεργοποίησης, τα αιμοπετάλια εκκρίνουν δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) που καθιστούν τα μιτοχόνδρια ευάλωτα στην οξειδωτική καταστροφή (Donner & Elvers, 2017). Το πεπτίδιο Αβ που εκκρίνεται από τα αιμοπετάλια, μπορεί επίσης να προκαλέσει τη δημιουργία δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) (Gowert, et al., 2014).

Προβλήματα στον ενεργειακό μεταβολισμό λόγω καταστροφής του μιτοχονδριακού DNA σχετίζεται με απόπτωση και τελικά θάνατο των νευρωνικών κυττάρων που παρατηρείται στη νόσο (Behari & Shrivastava, 2013).

δ. Καλυμμένα αιμοπετάλια

Τα καλυμμένα αιμοπετάλια (coated platelets) είναι ένας υποπληθυσμός αιμοπεταλίων που παρατηρείται μετά από διπλή διέγερση με θρομβίνη και κολλαγόνο σε αντίθεση με τα συνηθισμένα αιμοπετάλια που ενεργοποιούνται από έναν αγωνιστή. Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των αιμοπεταλίων αυτών, περιλαμβάνουν αυξημένη δραστηριότητα προθρομβινάσης, αποθήκευση αρκετών προπηκτικών πρωτεϊνών στην κυτταρική επιφάνεια και έκκριση μικροσωματιδίων. Τα αιμοπετάλια αυτά διατηρούν πλήρες APP στην επιφάνειά τους κατά την ενεργοποίηση. Έχει βρεθεί ότι ο αριθμός των καλυμμένων αιμοπεταλίων είναι αντιστρόφως ανάλογος με τη σοβαρότητα της γνωσιακής εξασθένισης στο AD. Για παράδειγμα υψηλά επίπεδα καλυμμένων αιμοπεταλίων βρέθηκαν σε πρωϊμότερα στάδια της άνοιας (Talib, et al., 2012).

ε. ADAM-10

Η πρωτεΐνη ADAM-10, μέλος της οικογένειας των ADAM πρωτεϊνών, έχει εμπλακεί με πολλούς τρόπους στην παθοφυσιολογία της νόσου. Συγκεκριμένα είναι η κύρια α-σεκρετάση στην διαδικασία διάσπασης της APP διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην δημιουργία του β αμυλοειδούς πεπτιδίου. Εκτός από το ΚΝΣ, η ADAM-10 βρίσκεται σε σημαντικές ποσότητες στα αιμοπετάλια, και μάλιστα τα επίπεδα της έχουν βρεθεί μειωμένα στα αιμοπετάλια ασθενών με τη νόσο Alzheimer, χωρίς ωστόσο να έχει παρατηρηθεί κάποια διαφορά στην αιμοπεταλιακή έκφραση του γονιδίου *ADAM100* (Yuan, et al., 2017). Η ADAM10 λοιπόν θα μπορούσε να αποτελέσει έναν ακόμη αιμοπεταλιακό βιοδείκτη στην πρόγνωση της ασθένειας.

στ. Άλλα αιμοπεταλιακά χαρακτηριστικά

Τα αιμοπετάλια σε ασθενείς με Alzheimer εμφανίζονται υπερ-ενεργοποιημένα. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι σταθερός περίπου μέχρι τα 60 χρόνια και στη συνέχεια πέφτει περίπου 8%. Αυτό πιθανόν να είναι μια προσπάθεια του οργανισμού να αντισταθμίσει την αυξημένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων με την πάροδο του χρόνου (Canobbio, et al., 2017).

Άλλα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της νόσου εντοπίζονται στον εγκέφαλο των ασθενών αλλά αντικατοπτρίζονται και στα αιμοπετάλια τους, όπως αυξημένη αστάθεια της κυτταρικής μεμβράνης, κυτταροσκελετικές ανωμαλίες, έλλειψη κυτοχρωμικής οξειδάσης, ασυνήθιστη ροή ενδοκυττάριου ασβεστίου, μη φυσιολογική δραστηριότητα του μεταφορέα του γλουταμινικού οξέος, μειωμένη δραστηριότητα της φωσφολιπάσης A2 και αυξημένα επίπεδα κυτοσολικής πρωτεϊνικής κινάσης C (Gonzalez-Sanchez, et al., 2018). Η πρωτεομική ανάλυση των αιμοπεταλίων ασθενών με τη νόσο βρέθηκε να είναι διαφορετική σε σχέση με εκείνη υγιών ατόμων, ιδιαίτερα σε κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες δέσμευσης ακτίνης, όπως η ταλίνη, η βινκουλίνη και η μοεσίνη, πρωτεΐνες που παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση, τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των κυττάρων (Donner & Elvers, 2017).

6.2. Νόσος Huntington

Η νόσος του Huntington είναι μια νευροεκφυλιστική γενετική διαταραχή που οφείλεται στην επανάληψη ενός αλλυλίου CAG στο γονίδιο *HTT* και φαινοτυπικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία ακούσιων κινήσεων, γνωστική έκπτωση και ψυχιατρικές διαταραχές όπως η κατάθλιψη (Walker, 2007).

Τα αιμοπετάλια των ασθενών με νόσο του Huntington παρουσιάζουν αρκετές διαφορές σε σχέση με τα φυσιολογικά, όπως ενίσχυση της σηματοδότησης του υποδοχέα $A_{2A}R$ που εκφράζεται στους νευρωνικούς άκανθες GABA/εγκεφαλίνη, κάτι που συνδέεται με την έναρξη της νόσου και τον ρυθμό ανάπτυξής του (Maglione, et al., 2005). Έχουν επίσης αναφερθεί δυσλειτουργίες στον μεταβολισμό του οξειδίου του αζώτου (NO) κατά τα τελευταία στάδια της νόσου (Carrizzo, et al., 2014), καθώς και δυσλειτουργία της MAO, τα επίπεδα της οποίας παρουσιάζονται σημαντικά αυξημένα στα αιμοπετάλια των ασθενών και μάλιστα αντιστρόφως ανάλογα της απόκρισης στην φαρμακευτική αγωγή (Leiter & Walker, 2020).

Στην μετάλλαξη του Huntington παρεμποδίζεται ο σχηματισμός των P σωματίων μέσω της αλληλεπίδρασης του γονιδίου με τις πρωτεΐνες Ago1 και Ago2, που είναι καθοριστικής σημασίας για την βιογένεση των mRNAs. Έτσι η απελευθέρωση mRNAs, έχει αναφερθεί στον εγκέφαλο ασθενών με τη νόσο. Οι πρόσφατες έρευνες εστιάζουν στην προσπάθεια διερεύνησης mRNAs στο αίμα, που μπορούν να συσχετισθούν με την πρόοδο της ασθένειας, όπως συμβαίνει με το miR-34b που είναι ένας αξιόπιστος και πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης για το HD πριν την έναρξη των συμπτωμάτων, όπως και για τα miR-22-5p, miR-30d-5p και miR-223. Επιπρόσθετα έχει προταθεί και ο θεραπευτικός ρόλος κάποιων από τα miRNAs, με πιο αξιοσημείωτα τα miR-27 και miR-196a (Espinosa-Parrilla, et al., 2019).

6.3. Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια φλεγμονώδης ασθένεια στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους προστατευτικούς θύλακες μυελίνης που καλύπτουν τους νευροάξονες στον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο. Η βλάβη που προκαλείται στους νευρώνες οδηγεί σε δυσλειτουργία της επικοινωνίας ανάμεσα στον εγκέφαλο και άλλους ιστούς και ανάλογα με τα προσβαλλόμενα νεύρα, προκαλεί ένα μεγάλο εύρος συμπτωμάτων όπως προβλήματα όρασης, ανωμαλίες στον έλεγχο κίνησης των άκρων και νευροψυχολογικά συμπτώματα όπως κατάθλιψη και απώλεια μνήμης (Canobbio, et al., 2017).

Ένας από τους τρόπους με τους οποίους τα αιμοπετάλια μπορούν να επηρεάζουν την πορεία της νόσου, είναι η δημιουργία ROS και η αύξηση του οξειδωτικού στρες. Έτσι καταστρέφονται κυτταρικές δομές όπως οι ολιγοδενδρίτες, ενώ οι δραστικές μορφές του οξυγόνου είναι πιθανόν να ενεργοποιούν τα μακροφάγα, τα οποία επιτίθενται στους θύλακες μυελίνης (Wachowicz, et al., 2016).

Πολλά miRNAs που προέρχονται από τα αιμοπετάλια, κυρίως τα miR-155 και miR-326, εμπλέκονται επίσης στην παθοφυσιολογία της νόσου μέσω των νευροφλεγμονοδών διαδικασιών που ενεργοποιούν (Espinosa-Parrilla, et al., 2019).

6.4. Νόσος Parkinson

Η νόσος του Parkinson είναι μια νευροεκφυλιστική ασθένεια που προκαλείται από την απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στην μέλαινα ουσία του εγκεφάλου, κάτι που οδηγεί σε έκπτωση κινητικών και γνωστικών λειτουργιών (Canobbio, et al., 2017).

Σημαντική για τη νόσο είναι η παρουσία των λεγόμενων σωματίων Lewy τα οποία είναι πλούσια σε α-συνουκλεΐνη, μια νευρωνική πρωτεΐνη που παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Η πρωτεΐνη αυτή εκφράζεται επίσης στα αιμοπετάλια, χωρίς ωστόσο να έχει μέχρι τώρα χρησιμοποιηθεί σαν περιφερειακός βιοδείκτης για τη νόσο. Σημαντική για τη νόσο είναι η αυξημένη δραστικότητα της MAO-B που παρατηρείται στα αιμοπετάλια των ασθενών (Behari & Shrivastava, 2013).

Τα αιμοπετάλια έχουν υιοθετηθεί ως μοντέλο για τη μελέτη της πρόληψης της ντοπαμίνης και της L-DOPA σε ασθενείς με νόσο του Parkinson υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση. Επιπρόσθετα, τα αιμοπετάλια έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στη παθογένεια της νόσου.

6.5. Άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες

α. Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση

Η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS) είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από σταδιακή εκφύλιση των κινητικών νευρώνων και νευρομυϊκή παραλυτική διαταραχή που οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο.

Οι κυριότεροι αιτιολογικοί παράγοντες για την ALS βρίσκονται στο ΚΝΣ και σε περιφερειακούς ιστούς, όπως και στα αιμοπετάλια. Δυσλειτουργία των αιμοπεταλιακών μιτοχονδρίων αλλά και αλλαγές στη δομή των αιμοπεταλίων, όπως αλλαγές στη διαπερατότητα και στο δυναμικό της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης έχουν συσχετισθεί με την ALS. Αυξημένα επίπεδα συνθετάσης της γλουταμίνης σε συνδυασμό με φυσιολογική έκφραση του διεγερτικού αμινοξικού μεταφορέα 2, υπεύθυνου για το 90% παραγωγής του γλουταμικού οξέος στο ΚΝΣ, στα αιμοπετάλια των ασθενών, που εμπλέκει την γλουταμινική υπερδιέγερση, έχει επίσης αναφερθεί (Behari & Shrivastava, 2013).

Σημαντική μείωση της σεροτονίνης, έχει παρατηρηθεί στα αιμοπετάλια ατόμων με ALS, ενώ σημαντική αυξημένη εμφανίζεται η θρομβοσπονδίνη, που εκκρίνεται από τα α κοκκία των αιμοπεταλίων. Όπως και στις προηγούμενες νευροεκφυλιστικές ασθένειες, τα

miRNAs φαίνονται επίσης να είναι υποψήφιοι βιοδείκτες για την ALS. Τα miR-146 και miR-155 που σχετίζονται με τα αιμοπετάλια βρέθηκαν στον νωτιαίο μυελό ασθενών με ALS. Τα δυο αυτά mRNAs σχετίζονται με τη γήρανση και έχουν εμπλακεί με φλεγμονώδεις διαδικασίες (Espinosa-Parrilla, et al., 2019).

β. Ασθένειες Prions

Οι πρωτεΐνες Prions (PrPs) συνδέονται με μια σειρά θανατηφόρων νευροεκφυλιστικών ασθενειών γνωστών με τον όρο σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες. Οι ασθένειες αυτές έχουν ραγδαία εξέλιξη και χαρακτηρίζονται από χρόνια έκπτωση των φυσικών και γνωστικών ικανοτήτων (Leiter & Walker, 2020).

Κυτταρική πρωτεΐνη Prion (PrPc) μεταφέρεται από τα αιμοπετάλια (όπως και τα υπόλοιπα κύτταρα του αίματος), όπου εντοπίζεται στη μεμβράνη των *α*-κοκκίων. Μετά την ενεργοποίησή των αιμοπεταλίων, η PrPc απελευθερώνεται στην κυκλοφορία κυρίως μέσω των αιμοπεταλιακών μικροσωματιδίων και εξωσωμάτιων (Robertson, et al., 2006). Αν και μέχρι σήμερα, δεν έχει αποσαφηνισθεί ο ρόλος της PrPc, θεωρείται πολύ πιθανό αυτή η απελευθέρωσή της από τα αιμοπετάλια ευθύνεται για τη μετάδοση της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω της μετάγγισης αίματος.

Συζήτηση

Από τις 250,000/μL των αιμοπεταλίων που κατά μέσο όρο κυκλοφορούν στο αίμα ενός υγιούς ανθρώπου, μόλις οι 10,000/μL (ποσοστό 4%) απαιτούνται για τη φυσιολογική ρύθμιση της αιμόστασης. Το ενδεχόμενο, λοιπόν, της συμμετοχής των αιμοπεταλίων σε άλλες λειτουργίες του οργανισμού, είναι παραπάνω από προφανές.

Στην αναζήτηση των αιμοπεταλιακών αυτών διεργασιών, προστέθηκε τα τελευταία χρόνια και η έρευνα σχετικά με τον ρόλο που διαδραματίζουν τα αιμοπετάλια στη ρύθμιση της φυσιολογικής λειτουργίας του εγκεφάλου, αλλά και στην παθοφυσιολογία ποικίλων νευροβιολογικών διαταραχών. Στην κατεύθυνση αυτή οδήγησε, όπως αναφέρθηκε, και το γεγονός ότι τα αιμοπετάλια και οι νευρώνες μοιράζονται αρκετές λειτουργικές ομοιότητες. Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με την αδυναμία της in vivo πρόσβασης στα νευρωνικά κύτταρα εγκεφαλικών ιστών ή εγκεφαλονωτιαίου υγρού, έχουν καταστήσει την προοπτική της χρησιμοποίησης των αιμοπεταλίων ως περιφερειακούς δείκτες της λειτουργίας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, ιδιαίτερα ελκυστική, καθώς η συλλογή και η επεξεργασία τους είναι εύκολη και ευρύτατα διαδεδομένη.

Εκτός από την προσπάθεια αποσαφήνισης των μηχανισμών των νευρολογικών διαταραχών, η έρευνα στο πεδίο αυτό αποσκοπεί στην καθιέρωση αιμοπεταλιακών βιοδεικτών και στην ανάπτυξη αιμοπεταλιακών δοκιμασιών για την πρόγνωση, τη διάγνωση και την παρακολούθηση της εξελικτικής πορείας των διαταραχών αυτών.

Αν και η εμπλοκή των αιμοπεταλίων στις νευρολογικές διαταραχές θεωρείται πλέον δεδομένη, η σχετική έρευνα φαίνεται να βρίσκεται ακόμα στην αρχή της, απέχοντας αρκετά από τους στόχους που έχουν τεθεί. Έτσι, μέχρι σήμερα δεν έχει αναδειχθεί κάποιος ασφαλής βιοδείκτης για τη μελέτη των νευρολογικών διαταραχών, ενώ αρκετές φορές η σχετική βιβλιογραφία περιλαμβάνει αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Τα κυριότερα σημεία που εντοπίζονται από την κριτική προσέγγιση της βιβλιογραφίας, μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

- Παράμετροι όπως ο αριθμός των αιμοπεταλίων, οι αιμοπεταλιακοί δείκτες (MPV, PDW, PCT), ή ακόμα και η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, είναι μεν ποσοτικά μετρήσιμοι, παρουσιάζουν όμως μεγάλη διακύμανση στις τιμές τους, ακόμα και εντός του υγιούς πληθυσμού. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μη συγκρίσιμα αποτελέσματα, ιδιαίτερα σε έρευνες με μικρό πληθυσμιακό δείγμα.

- Τα περισσότερα από τα βιοενεργά μόρια που κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτες στη μελέτη των νευρολογικών διαταραχών, απαντούν στα αιμοπετάλια, όμως δεν μπορούν να συνδεθούν αποκλειστικά με αυτά και να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) για παράδειγμα, που έχει συνδεθεί με την εμφάνιση δυσλεξίας (Taylor, et al., 2001), σχετίζεται εκτός από τα αιμοπετάλια με έναν μεγάλο αριθμό κυττάρων.
- Οι περισσότερες από τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα, χρησιμοποιούν μικρό δείγμα και μάλιστα χωρίς να λαμβάνουν υπόψη παραμέτρους όπως το φύλο ή η ηλικία. Έτσι, πολλές από αυτές, συμπεριλαμβάνουν παιδιά και ενήλικες στην ίδια ομάδα μελέτης.
- Οι νευρολογικές διαταραχές είναι σύνθετες και ετερογενείς καταστάσεις που περιλαμβάνουν μια πληθώρα χαρακτηριστικών και συμπτωμάτων. Μέχρι σήμερα, οι περισσότερες μελέτες ομαδοποιούν τους πληθυσμούς τους με γενικό τρόπο, χωρίς να λαμβάνουν υπόψη, τους ενδοφαινότυπους, ούτε τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της διαταραχής που μελετάται. Για παράδειγμα όλες οι περιπτώσεις που εμπίπτουν στο φάσμα του αυτισμού, αντιμετωπίζονται ως ένα, ενιαίο δείγμα, υπό την γενική και αόριστη ονομασία ΔΑΦ.
- Μέχρι σήμερα δεν έχει καθιερωθεί ένα ενιαίο ερευνητικό πρωτόκολλο για τη μέτρηση συγκεκριμένων βιοδεικτών. Η μέτρηση της σεροτονίνης για παράδειγμα, που όπως αναφέρθηκε είναι ίσως ο καλύτερα μελετημένος αιμοπεταλιακός βιοδείκτης, πραγματοποιείται σε δείγματα διαφόρων βιοϋλικών, όπως αιμοπετάλια, ολικό αίμα, πλούσιο ή φτωχό σε αιμοπετάλια πλάσμα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα αποτελέσματα των μετρήσεων αυτών δεν κανονικοποιούνται με βάση τον αριθμό αιμοπεταλίων του δότη, ώστε να αποβούν συγκρίσιμα. Η πρόσφατη έρευνα εξάλλου, δημιουργεί νέες εστίες προβληματισμού στο πεδίο αυτό. Για παράδειγμα η πρόσδεση της σεροτονίνης στα αιμοπετάλια, φαίνεται να αντικατοπτρίζει την ποσότητα της σεροτονίνης στο ολικό αίμα των υγιών ατόμων, όχι όμως και των ατόμων με ΔΑΦ, κάτι που σημαίνει ότι η αιμοπεταλιακή σεροτονίνη διαφέρει από εκείνη του ολικού αίματος και είναι αλληλοεξαρτώμενη με τη διάγνωση των ΔΑΦ (Aaron & Veenstra-VanderWeele, 2019).
- Αρκετές έρευνες που αφορούν στη μελέτη νευροεκφυλιστικών ασθενειών, συσχετίζουν την εκφύλιση των εγκεφαλικών κυττάρων με την αιμοπεταλιακή λειτουργία και την

έκκριση βιοενεργών μορίων. Πολλές φορές όμως παραμένει αδιευκρίνιστο, εάν η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων είναι εκείνη που πυροδοτεί τους μηχανισμούς εκφύλισης των εγκεφαλικών κυττάρων ή αντίθετα είναι μία ακόμα (από τις πολλές) συνέπεια των πρώιμων σταδίων των ασθενειών αυτών. Αξίζει να σημειωθεί στο σημείο αυτό, ότι κατά την έναρξη των νευροεκφυλιστικών διαταραχών, τα αιμοπετάλια μπορούν να παίξουν ακόμα και προστατευτικό ρόλο, μέσω της ενδοκυττάρωσης μορίων που εκκρίνονται στο αίμα από άλλα δυσλειτουργικά κύτταρα, και μπορούν να αποβούν κυτταροτοξικά.

Προκειμένου λοιπόν να εξαχθούν όσο το δυνατόν ασφαλέστερα συμπεράσματα, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν μελέτες σε πολύ μεγαλύτερα πληθυσμιακά δείγματα, με την υιοθέτηση ενός ενιαίου, κοινά αποδεκτού πρωτοκόλλου. Ιδανική περίπτωση θα ήταν η διεξαγωγή μεγάλων μελετών κοόρτης (cohort studies) που θα λαμβάνουν υπόψη ενδοφαινότυπους και διακριτά χαρακτηριστικά των προς διερεύνηση διαταραχών.

Επιπλέον, η χρησιμοποίηση νέων μεθόδων, όπως για παράδειγμα η αλληλούχιση νέας γενιάς (NGS), σε αυστηρά κατανεμημένα και κατηγοριοποημένα πληθυσμιακά δείγματα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, θα επιτρέψει τον εντοπισμό γονιδίων και μεταλλάξεων που σχετίζονται με συγκεκριμένους φαινότυπους της διαταραχής (Rexach, et al., 2019). Χαρακτηριστικό παράδειγμα εφαρμογής μιας τέτοιας προσέγγισης, είναι η δημιουργία, το 2014, ενός βιοτσίπ που χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση ενός συγκεκριμένου φαινότυπου της νόσου Alzheimer. Η συγκεκριμένη διάταξη συνδύαζε την ποσοτικοποίηση πρωτεϊνών (MAO-B και τροπομυοσίνη-1), με την γονοτυπική ανάλυση μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών γονιδίων (απολιποπρωτεΐνης-Ε και S-τρανσφεράσης-ω-1 της γλουταθειόνης), χρησιμοποιούσε ελάχιστη ποσότητα αίματος και ανίχνευε τον συγκεκριμένο φαινότυπο της νόσου σε ποσοστό 92% (Veitinger, et al., 2014).

Στο πεδίο της ανάπτυξης θεραπευτικών παρεμβάσεων, η αξιοποίηση των αιμοπεταλίων περιορίζεται κυρίως στη χρησιμοποίησή τους για την παρακολούθηση της δράσης ψυχοτρόπων ουσιών σε διαταραχές της διάθεσης και σε κάποιες μελέτες έγχυσης PRP ή PL. Στις μελλοντικές θεραπευτικές προοπτικές, περιλαμβάνονται συνδυασμοί αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και νευροδιαβιβαστικών αναστολέων για την αντιμετώπιση της γνωστικής έκπτωσης που συνοδεύει τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες (Yesudhas, et al., 2020).

Μια πολλά υποσχόμενη προοπτική θεραπευτικής παρέμβασης για περιπτώσεις νευροεκφυλιστικών ασθενειών, είναι η χρησιμοποίηση των αιμοπεταλίων ως μεταφορείς βιοενεργών μορίων, σε περιοχές-στόχους του εγκεφάλου που δεν είναι εύκολο να προσεγγιστούν διαφορετικά. Τα αιμοπετάλια μπορούν να αποτελέσουν εκλεκτικά, μη τοξικά συστήματα μεταφοράς φαρμακευτικών ουσιών σε συγκεκριμένους κυτταρικούς στόχους, μια προσέγγιση που ήδη διερευνάται για τη στοχευμένη μεταφορά χημειοθεραπευτικών ουσιών σε καρκινικά κύτταρα.

Τα PMPs θα μπορούσαν επίσης να αποβούν χρήσιμα στην περίπτωση αυτή, καθώς όπως αναφέρθηκε μπορούν να «ταξιδέψουν» σε περιοχές ακόμα και πέρα από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Για να εφαρμοσθεί μια τέτοια πρακτική όμως, θα πρέπει αφενός να αποσαφηνισθούν πλήρως οι μηχανισμοί επικοινωνίας των αιμοπεταλίων με τα νευρωνικά κύτταρα και αφετέρου να καταρτισθούν συγκεκριμένα πρωτόκολλα απομόνωσης, αποθήκευσης και εφοδιασμού των αιμοπεταλίων και των PMPs.

Η επιλεκτική, ως προς τα εξωτερικά ερεθίσματα, ανταπόκριση των αιμοπεταλίων είναι αναμφισβήτητα ένας παράγοντας που θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στην περαιτέρω έρευνα, ενώ η καταγωγή των αιμοπεταλίων από τα μεγακαρυοκύτταρα δεν θα πρέπει να αγνοηθεί, καθώς μπορεί να τα κληροδοτεί με άγνωστους ακόμα προδιαθεσικούς παράγοντες.

Η κατανόηση τέλος, του ευέλικτου, εκλεκτικού και εντέλει αξιοθαύμαστου τρόπου της αιμοπεταλιακής απόκρισης, παραμένει ο πρωταρχικός στόχος της έρευνας, με την λειτουργική πολυπλοκότητα των αιμοπεταλίων να απαιτεί διεπιστημονικές προσεγγίσεις, που θα διερευνήσουν σφαιρικά τις αλληλεπιδράσεις τους και θα συμβάλλουν μεταξύ άλλων στη αποκωδικοποίηση του «διαλόγου» τους με τα νευρωνικά κύτταρα.

Αναφορές

Aaron, E. et al., 2019. Whole blood serotonin and platelet 5-HT_{2A} binding in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*, Volume 49 (6), pp. 2417-2425.

Aatonen, M. T. et al., 2014. Isolation and characterization of platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Ves*, Volume 3, 24692.

Abdel-Rahman, E. A. et al., 2021. Autism spectrum disorder (ASD) associated mitochondrial deficits are revealed in children's platelets but unimproved by hyperbaric ocygen therapy. *Free Radic Res*, Volume 6, pp. 1-15.

Akbayram, S., Gokcen, C. & Karadag, M., 2020. Increased of platelet indices in patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psych Behav Sci*, Volume 10 (2), pp. 86-89.

Anastassova-Kristeva, M., 2003. The origin and development of the immune system with a view to stem cell therapy. *J Hematother Stem Cell Res*, 12(2), pp. 137-154.

Anthony, M., Hinterberger, H. & Lance, J. W., 1968. Studies of serotonin metabolism in migraine. *Proc Aust Assoc Neurol*, Volume 5, pp. 109-112.

Assadi, A. S. et al., 2003. Interaction of reelin signaling and Lis1 in brain development. *Nat Genet*, 35 (3), pp. 270-276.

Behari, M. & Shrivastava, M., 2013. Role of platelets in neurodegenerative diseases: a universal pathophysiology. *Int J Neurosci*, Volume 123 (5), pp. 287-299.

Berndt, M. C., Metharom, P. & Andrews, R. K., 2017. A brief history of blood platelets: a personal view. In: P. Gresels, N. S. Kleiman, J. A. Lopez & C. P. Page, eds. *Platelets in thrombotic and non thrombotic disorders.* Cham, Switzerland: Springer International, pp. 3-9.

Bhat, S. A., Goel, R., Shukla, R. & Hanif, K., 2017. Platelet CD40L induces activation of astrocytes and microglia in hypertension. *Brain Behav Immun*, Volume 59, pp. 173-189.

Biederman, J., 2005. Attention-deficit/hyperactivity disorder a selective overview. *Biol Psych*, Volume 57 (11), pp. 1215-1220.

Bjornsson, C. S., Apostolopoulou, M., Tian, Y. & Temple, S., 2015. It takes a village: constructing the neurogenic niche. *Dev Cell*, 32 (4), pp. 435-446.

Borgdorff, P. & Tangelder, G. J., 2012. Migraine: possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release. *Headache*, Volume 52 (8), pp. 1298-1318.

Boullin, D. J., Coleman, M. & O' Brien, R. A., 1970. Abnormalities in platelet 5-hydroxytryptamine efflux in patients with infantile autism. *Nature*, 226 (5243), pp. 371-372.

Brisson, A. R. et al., 2017. Extracellular vesicles from activated platelets: a semiquantitative cryo-electron microscopy and immuno-gold labeling study. *Platelets*, Volume 28 (3), pp. 263-271.

Bush, A. I. et al., 1990. The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease is released by human platelets. *J Biol Chem*, Volume 265 (26), pp. 15977-15983.

Canan, F. et al., 2012. Association of mean platelet volume with DSM-IV major depression in a large community-based population: the MELEN study. *J Psychiatr Res*, Volume 46 (3), pp. 298-302.

Cannobio, I. et al., 2015. Role of amyloid peptides in vascular dysfunction and platelet dysregulation in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci*, Volume 9, 65.

Canobbio, I., 2019. Blood platelets: Circulating mirrors of neurons? *Res Pract Thromb Haemost*, Volume 3 (4), pp. 564-565.

Canobbio, I., Guidetti, G. F. & Torti, M., 2017. Platelets in neurological disorders. In: P. Gresele, N. S. Kleiman, J. A. Lopez & C. P. Page, eds. *Platelets in thrombotic and non-thombotic disorders.* Cham, Switzerland: Springer International, pp. 513-530.

Carrizzo, A. et al., 2014. Nitric oxide dysregulation in platelets from patients with advanced Huntington disease. *PLoS One*, Volume 9, e89745.

Chen, M., Inestrosa, N. C., Ross, G. S. & Fernandez, H. I., 1995. Platelets are the primary source of amyloid β-peptide in human blood. *Biochem Biophys Res Commun*, Volume 213 (1), pp. 96-103.

Choe, Y., Huynh, T. & Pleasure, S. J., 2015. Epithelial cells supply Sonic Hedgehog to the perinatal dentate gyrus via transport by platelets. *eLife*, Volume 4, e07834.

Choudhury, A. et al., 2016. Administration of N-acetylserotonin and melatonin alleviate chronic ketamine-induced behavioural phenotype accompanying BDNF-independent and dependent converging cytoprotective mechanisms in the hippocampus. *Behav Brain Res*, Volume 297, pp. 204-212.

Coppinger, J. A. et al., 2004. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lessions. *Blood*, Volume 103 (6), pp. 2096-2104.

De Angelis, V. et al., 2014. Endocannabibloids control platelet activation and limit aggregate formation under flow. *PLoS One*, Volume 9 (9), e108282.

De Luca, C., Colangelo, A. M., Alberghina, L. & Papa, M., 2018. Neuro-immune hemostasis: Homeostasis and diseases in the central nervous system. *Front Cell Neurosci*, Volume 12, 459.

Devinsky, O. et al., 2018. Epilepsy. *Nat Rev Dis Prim*, Volume 4, 18024.

DiLuca, M. et al., 2000. Platelets as a peripheral district where to study pathogenetic mechanisms of Alzheimer disease: the case of amyloid precursor protein. *Eur J Pharmacol*, Volume 405 (1-3), pp. 277-283.

Donner , L. & Elvers, M., 2017. Platelets and neurodegenerative diseases. In: P. Gresele, N. S. Kleiman, J. A. Lopez & C. P. Page, eds. *Platelets in thombotic and non-thrombotic disorders.* Cham, Switzerland: Springer International, pp. 1209-1224.

Dore, L. C. & Crispino, J. D., 2011. Transcription factor networks in erythroid cell and megakaryocyte development. *Blood*, Volume 118 (2), pp. 231-239.

Dukhinova, M. et al., 2018. Platelets mediate protective neuroinflammation and promote neuronal plasticity at the site of neuronal injury. *Brain Behav Immun*, Volume 74, pp. 7-27.

Erren, T. C. & Reiter, R. J., 2015. Melatonin: a universal time messenger. *Neuro Endocrinol Lett*, Volume 36 (3), pp. 187-192.

Escolar , G., Krumwiede, M. & White, J. G., 1986. Organization of the actin cytoskeleton of resting and activated platelets in suspension. *Am J Pathol*, Volume 123 (1), pp. 86-94.

Espinosa-Parrilla, Y. et al., 2019. Decoding the role of platelets and related micro-RNAs in aging and neurodegerative disorders. *Front Aging Neurosci*, Volume 11, 151.

Fakhoury, M., 2015. Autistic spectrum disorders: A review of clinical features, theories and diagnosis. *Int J Dev Neurosci*, Volume 43, pp. 70-77.

Flaumenhaft, R., 2013. Platelet secretion. In: A. D. Michelson, eds. *Platelets.* San Diego: Elsevier/Academic Press, pp. 343-366.

Forlenza, O. V. et al., 2011. Increased platelet GSK_3B activity in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*, Volume 45 (2), pp. 220-224.

Freson, K. et al., 2008. PACAP and its receptor VPAC1 regulate megakaryocyte maturation: therapeutic implications. *Blood*, Volume 111 (4), pp. 1885-1893.

Fujimura, H. et al., 2002. Brain derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost*, Volume 87 (4), pp. 728-734.

Gallagher, A. & Hallahan, B., 2012. Fragile X-associated disorders: A clinical overview. *J Neurol*, Volume 259 (3), pp. 401-413.

Garipardic, M. et al., 2017. Association of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorders with Mean Platelet Volume and vitamin D. *Med Sci Monit*, Volume 23, pp. 1378-1384.

Gasperi, V. et al., 2014. 2-Arachidonoyglycerol enhances platelet formation from human megakaryoblasts. *Cell Cycle*, Volume 13 (24), pp. 3938-3947.

Gianazza, E. et al., 2020. Platelets in healthy and disease states: From biomarkers discovery to drug targets identification by proteomics. *Int J Mol Sci*, Volume 21 (12), 4541.

Gissen, P. et al., 2004. Mutations in $VPS_{33}B$, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion, cause arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome. *Nat Genet*, Volume 36 (4), pp. 400-404.

Gonzalez-Sanchez, M. et al., 2018. Platelet proteomic analysis revealed differential pattern of cytoskeletal and immune related proteins at early stages of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, Volume 55 (12), pp. 8815-8825.

Goubau, C. et al., 2013a. Platelet defects in congenital variant of Rett syndrome patients with FOXG1 mutations or reduced expression due to a position effect at 14q12. *Eur J Hum Genet*, Volume 21 (12), pp. 1349-1355.

Goubau, C. et al., 2013b. Regulated granule trafficking in platelets and neurons: a common molecular machinery. *Eur J Paediatr Neurol*, Volume 17 (2), pp. 117-25.

Goubau, C., Buyse, G. M., Van Geet, C. & Freson, K., 2014. The contibution of platelet studies to the understanding of disease mechanisms in complex and monogenetic neurological disorders. *Dev Med Child Neurol*, Volume 56 (8), pp. 724-731.

Gowert, N. S. et al., 2014. Blood platelets in the progression of Alzheimer's disease. *PLoS One,* Volume 9 (2), e90523.

Gremmel, T., Frelinger III, A. L. & Michelson, A. D., 2016. Platelet physiology. *Semin Thromb Hemost*, Volume 42 (3), pp. 191-204.

Grozovsky, R., Giannini, S., Falet, H. & Hoffmeister, K. M., 2015. Regulating billions of blood platelets: glycans and beyond. *Blood*, Volume 126 (16), pp. 1877-1884.

Han, C. et al., 2016. Exosomes and their therapeutic potentials of stem cells. *Stem Cells Int*, 7673489.

Hartwig, J. H., 2002. Platelet structure. In: M. AD, eds. *Platelets.* San Diego: Elsevier/Academic Press, pp. 37-52.

Hayon, Y. et al., 2012. Platelet microparticles induce angiogenesis and neurogenesis after cerebral ischemia. *Curr Neurovasc Res*, Volume 9 (3), pp. 185-192.

Hayon, Y. et al., 2013. Platelet lysates stimulate angiogenesis, neurogenesis and neuroprotection after stroke. *Thromb Haemost*, Volume 110 (2), pp. 323-330.

Heijnen, H. F. et al., 1999. Activated platelets release two types of mebrane vesicles: microvesicles by surface shedding and exosomes derived from exocytosis of multivesicular bodies and alpha-granules. *Blood*, Volume 94 (11), pp. 3791-3799.

Horstman, L. L. et al., 2010. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective. *J. Neuroinflammation*, Volume 7, 10.

Hroudova, J. et al., 2013. Mitochondrial respiration in blood platelets of depressive patients. *Mitochondrion*, Volume 13 (6), pp. 795-800.

Huang, T. L., Sung, M. L. & Chen, T. Y., 2014. 2D-DIGE proteome analysis on the platelet proteins of patients with major depression. *Proteome Sci*, Volume 12 (1), 1.

Inyushin, M. et al., 2019. Platelet-generated amyloid beta peptides in Alzheimer's disease and glaucoma. *Histol Histopathol*, Volume 34 (8), pp. 843-856.

Iqbal, K., Liu, F., Gong, C. X. & Grundke-Iqbal, I., 2010. Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res*, Volume 7 (8), pp. 656-664.

Italiano Jr, J. E. & Hartwig, J. H., 2002. Megakaryocyte development and platelet formation. In: A. D. Michelson, ed. *Platelets.* San Diego, CA: Academic Press/Elsevier Science, pp. 24-28.

Italiano Jr, J. E. et al., 2008. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organised into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood*, Volume 111 (3), pp. 1227-1233.

Izzi, B. et al., 2020. Beyond haemostasis and thrombosis: Platelets in depression and its co-morbidities. *Int J Mol Sci*, Volume 21 (22), 8817.

Jurk, K. & Kehrel, B. E., 2005. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost*, Volume 31 (4), pp. 381-392.

Kaneez, F. S. & Saeed, S. A., 2009. Investigating GABA and its function in platelets as compared to neurons. *Platelets*, Volume 20 (5), pp. 328-333.

Kaser, A. et al., 2001. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*, Volume 98 (9), pp. 2720-2725.

Kazanis, I. et al., 2015. Lesion-induced accumulation of platelets promotes survival of adult neural stem/progenitor cells. *Exp Neurol*, Volume 269, pp. 75-89.

Kopeikina, E. et al., 2020. Platelets promote epileptic seizures by modulating brain serotonin level, enhancing neuronal electric activity, and contributing to neuroinflammation and oxidative stress. *Prog Neurobiol*, Volume 188, 101783.

Kurian, M. A. et al., 2011. The monoamine neurotransmitter dissorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol*, Volume 10 (8), pp. 721-733.

Leiter, O. et al., 2019a. Exercise-induced activated platelets increase adult hippocampal precursor proliferation and promote neuronal differentiation. *Stem Cell Rep*, Volume 12 (4), pp. 667-679.

Leiter, O. & Walker, T. L., 2019b. Platelets: The missing link between the blood and brain? *Prog Neurobiol*, Volume 183: 101695.

Leiter, O. & Walker, T. L., 2020. Platelets in neurodegenerative conditions-friend or foe? *Front Immunol*, Volume 11, 747.

Lesch, K. P., Wolozin, B. L., Murphy, D. L. & Riederer, P., 1993. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem*, Volume 60 (6), pp. 2319-2322.

Lessard, M. et al., 2012. Quantitative measurement of FMPR in blood platelets as a new screening test for Fragile X syndrome. *Clin Genet*, Volume 82 (5), pp. 472-477.

Lin, K. H. et al., 2014. Characteristics of endogenous γ-aminobutyric acid (GABA) in human platelets: functional studies of a novel collagen glycoprotein VI inhibitor. *J Mol Med (Berl)*, Volume 92 (6), pp. 603-614.

Lo, B. et al., 2005. Requirement of $VPS_{33}B$, a member of the Sec1/Munc18 protein family, in megakaryocyte and platelet alpha-granule biogenesis. *Blood*, Volume 106 (13), pp. 4159-4166.

Machold, R. et al., 2003. Sonic Hedgehog is required for progenitor cell maintenance in telencephalic stem cell niches. *Neuron*, Volume 39 (6), pp. 937-950.

Magalhaes, C. A. et al., 2019. Microparticles are related to cognitive and functional status from normal aging to dementia. *J Neuroimmunol*, Volume 336, 577027.

Maglione, V. et al., 2005. Adenosine A_2A receptor dysfunction correlates with age at onset anticipation in blood platelets of subjects with Huntington's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, Volume 139B (1), pp. 101-105.

Mammadova-Bach, E., Mauler, M., Braun, A. & Duerscmied, D., 2018. Autocrine and paracrine regulatory functions of platelet serotonin. *Platelets*, Volume 29 (6), pp. 541-548.

Manzine, P. et al., 2013. Correlation between mini-mental state examination and platelet ADAM10 expression in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*, Volume 36, pp. 253-260.

Marazziti, D. et al., 2000. Increased density of the platelet serotonin transporter in autism. *Pharmacopsychiatry*, Volume 33 (5), pp. 165-168.

Metin, O. et al., 2018. The relationship between platelet activation markers and anxiety symptoms in ADHD. *Klin Psikofarmakol Bul*, Volume 28 (Suppl. S1), 113.

Muck-Seller, D., Jakovljevic, M. & Deanovic, Z., 1991. Platelet serotonin in subtypes of schizophrenia and unipolar depression. *Psychiatry Res*, Volume 38 (2), pp. 105-113.

Narita, M. et al., 2005. Protease-Activated Receptor-1 and platelet-derived growth factor in spinal cord neurons are implicated in neuropathic pain after nerve injury. *J Neurosci*, Volume 25 (43), pp. 10000-10009.

Nedic, G. et al., 2010. Platelet monoamine oxidase activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psych Res*, Volume 175 (3), pp. 252-255.

Ng, J., Papandreou, A., Heales, S. J. & Kurian, M. A., 2015. Monoamine neuro-tramsmitter disorders-clinical advances and future perspectives. *Nat Rev Neurol*, Volume 11 (10), pp. 567-584.

Padmakumar, M. et al., 2019a. A novel missense variant in *SLC18A2* causes recessive brain monoamine vesicular transport disease and absent serotonin in platelets. *JIMD Rep*, Volume 47 (1), pp. 9-16.

Padmakumar, M., Van Raes, E., Van Geet, C. & Freson, K., 2019b. Blood platelet research in autism spectrum disorders: In search of biomarkers. *Res Pract Thromb Haemost*, Volume 3 (4), pp. 566-577.

Pagan, C. et al., 2017. Disruption of melatonin synthesis is associated with impaired 14-3-3 and miR-451 levels in patients with autism spectrum disorders. *Sci Rep*, Volume 7, 2096.

Peitl, V., Getaldic-Svarc, B. & Karlovic, D., 2020. Platelet serotonin concentration is associated with illness duration in schizophrenia and chronological age in depression. *Psychiatry Investig*, Volume 17 (6), pp. 579-586.

Pellerin, D., Lortie, A. & Corbin, F., 2018. Platelets as a surrogate disease model of neurodevelopmental disorders: Insights from Fragile X Syndrome. *Platelets*, Volume 29 (2), pp. 113-124.

Pereira, A. C. et al., 2007. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA*, Volume 104 (13), pp. 5638-5643.

Ponomarev, E. D., 2018. Fresh evidence for platelets as neuronal and innate immune cells: Their role in the activation, differentiation, and deactivation of Th_1, Th_{17}, and Tregs during tissue inflammation. *Front Immunol*, Volume 9, 406.

Quach, M. E., Chen, W. & Li, R., 2018. Mechanisms of platelet clearance and translation to improve platelet storage. *Blood*, Volume 131 (14), pp. 1512-1521.

Ramakrishnan, N., Drescher, M. J. & Drescher, D. G., 2012. The SNARE complex in neuronal and sensory cells. *Mol Cell Neurosci*, Volume 50 (1), pp. 58-69.

Reed, G. L., 2004. Platelet secretory mechanisms. *Semin Thromb Hemost*, Volume 30 (4), pp. 441-450.

Reglodi, D., Kiss, P., Lubics, A. & Tamas, A., 2011. Review on the protective effects of PACAP in models of neurodegerative diseases in vitro and in vivo. *Curr Pharm Des*, Volume 17 (10), pp. 962-972.

Rexach, J. at al., 2019. Clinical application of next-generation sequencing to the practice of neurology. *Lancet Neurol*, Volume 18 (5), pp. 492-503.

Robb-Smith, A. H., 1967. Why the platelets were discovered. *Br J Haematol*, Volume 13 (4), pp. 618-637.

Robertson, C. et al., 2006. Cellular prion protein is released on exosomes from activated platelets. *Blood*, Volume 107 (10), pp. 3907-3911.

Schins, A. et al., 2003. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT_2A receptor as missing link? *Psychosom Med*, Volume 65 (5), pp. 729-737.

Schroer, A. B., Horowitz, A. M. & Villeda, S. A., 2019. Platelets give a running start to adult hippocampal neurogenesis. *Stem Cell Rep*, Volume 12 (4), pp. 643-646.

Selkoe, D. J. & Hardy, J., 2016. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*, Volume 8 (6), pp. 595-608.

Serra-Millas, M. et al., 2011. Changes in plasma and platelet BDNF levels induced by S-citalopram in major depression. *Psychopharmacol (Berl)*, Volume 216 (1), pp. 1-8.

Sorrels, S. F. et al., 2018. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*, Volume 555 (7696), pp. 377-381.

Stone, M. J., 2003. William Osler's legacy and his contribution to haematology. *Br J Haematol*, Volume 123 (1), pp. 3-18.

Sutcliffe, J. S. et al., 2005. Allelic heterogeneity at the serotonin transporter locus ($SLC6A_4$) confers susceptibility to autism and rigid-compulsive behaviors. *Am J Hum Genet*, Volume 77 (2), pp. 265-279.

Szeitz, A. & Bandiera, S. M., 2018. Analysis and measurement of serotonin. *Biomed Chromatogr*, Volume 32 (1), e4135.

Talib, L. L., Joaquim, H. P. & Forlenza, O. V., 2012. Platelet biomarkers in Alzheimer's disease. *World J Psych*, Volume 2 (6), pp. 95-101.

Tamura , S. et al., 2011. Release reaction of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through PAR1 activation and its two distinct pools in human platelets. *Thromb Res*, Volume 128 (5), pp. e55-e61.

Taylor, K. E., Richardson, A. J. & Stein, J. F., 2001. Could platelet activating factor play a role in developmental dyslexia?. *Prostagl Leukot Essent Fatty Acids*, Volume 64 (3), pp. 173-180.

Thijs, R. D., Surges, R., O' Brien, T. J. & Sander, J. W., 2019. Epilepsy in adults. *Lancet*, Volume 393 (10172), pp. 689-701.

Thon, J. N. et al., 2010. Cytoskeletal mechanics of proplatelet maturation and platelet release. *J Cell Biol*, Volume 191 (4), pp. 861-874.

Tobin, M. K. et al., 2019. Human hippocampal neurogenesis persists in aged adults and Alzheimer's Disease patients. *Cell Stem Cell*, Volume 24 (6), pp. 974-982.

Tseng, W. L. et al., 2014. Impaired thrombin generation in reelin-deficient mice: a potential role of plasma reelin in hemostasis. *J Thromb Haemost*, Volume 12 (12), pp. 2054-2064.

van der Meijden, P. E. & Heemskerk, J. W., 2019. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*, Volume 16 (3), pp. 166-179.

Veitinger, M. et al., 2014. A platelet protein biochip rapidly detects an Azheimer's disease-specific phenotype. *Acta Neuropathol*, Volume 128 (5), pp. 665-677.

Volders, K., Nuytens, K. & Creemers, J. W., 2011. The autism candidate gene neurobeachin encodes a scaffolding protein implicated in membrane trafficking and signaling. *Curr Mol Med*, Volume 11 (3), pp. 204-217.

Von Bartheld, C. S. & Altick, A. L., 2011. Multivesicular bodies in neurons: distribution, protein content and traficking functions. *Prog Neurobiol*, Volume 93 (3), pp. 313-340.

Wachowicz, B., Morel, A., Miller, E. & Saluk, J., 2016. The physiology of blood platelets and changes of their biological activities in multiple sclerosis. *Acta Neurobiol Exp*, Volume 76 (4), pp. 269-281.

Walker, F. O., 2007. Huntington's disease. *Lancet*, Volume 369 (9557), pp. 218-228.

Wang, X. et al., 2000. Neurobeachin: A protein kinase A-anchoring, beige/Chediak-higashi protein homolog implicated in neuronal mebrane traffic. *J Neurosci*, Volume 20 (23), pp. 8551-8565.

White , J. G. & Escolar, G., 1993. Current concepts of platelet mebrane response to surface activation. *Platelets*, Volume 4 (4), pp. 175-189.

White, J. & Conard, W., 1973. The fine structure of freeze-fractured blood platelets. *Am J Pathol*, Volume 70 (1), pp. 45-56.

White, J. G., 1969. The submembrane filaments of blood platelets. *Am J Pathol*, Volume 56 (2), pp. 267-277.

White, J. G., 1999. Platelet glycosomes. *Platelets*, Volume 10 (4), pp. 242-246.

White, J. G., 2005. Platelets are covercytes, not phagocytes: uptake of bacteria involves channels of the open canalicular system. *Platelets*, Volume 16 (2), pp. 121-131.

White, J. G., 2013. Platelet structure. In: M. AD, eds. *Platelets.* 3rd eds. San Diego: Elsevier/Academic Press, pp. 117-144.

Wieraszko, A. et al., 1993. Long-term potentiation in the hippocampus induced by platelet-activating factor. *Neuron*, Volume 10 (3), pp. 553-557.

Williams, M. S., 2012. Platelets and depression in cardiovascular disease: a brief review of the current literature. *World J Psych*, Volume 2 (6), pp. 114-123.

Yesudhas, A. et al., 2020. Intramuscular injection of BOTOX boosts learning and memory in adult mice in association with enriched circulation of platelets and enhaced density of pyramidal neurons in the hippocampus. *Neurochem Res*, Volume 45 (12), pp. 2856-2867.

Yuan, X. Z. et al., 2017. The role of ADAM10 in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, Volume 58 (2), pp. 303-322.

Yun, S. H. et al., 2016. Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers. *Biomed Res Int*, 9060143.

Zaldivia, M. T. et al., 2017. Platelet derived microvesicles in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med*, Volume 4, 74.

Zott, B., Busche, M. A., Sperling, R. A. & Konnerth, A., 2018. What happens with the circuit in Alzheimer's disease in mice and humans? *Annu Reb Neurosci*, Volume 41, pp. 277-297.

Πηγές Εικόνων

Εικόνα Εξωφύλλου: Robb-Smith, A., 1967. Why the platelets were discovered. *Br J Haematol*, Volume 13, pp. 618-637.

Εικόνα 1.1: McKenzie, S. B., Williams L. J. 2010. *Clinical Laboratory Hematology*, 2nd ed., Pearson, p. 726.

Εικόνα 2.1: Leiter, O. & Walker, T. L., 2019. Platelets: The missing link between the blood and brain? *Prog Neurobiol*, Volume 183: 101695

Εικόνα 3.1: Goubau, C. et al., 2013. Regulated granule trafficking in platelets and neurons: a common molecular machinery. *Eur J Paediatr Neurol*, Volume 17 (2), pp. 117-25.

Εικόνα 3.2: Padmakumar, M., Van Raes, E., Van Geet, C. & Freson, K., 2019. Blood platelet research in autism spectrum disorders: In search of biomarkers. *Res Pract Thromb Haemost*, pp. 1-12.

Εικόνα 3.3: Ponomarev, E. D., 2018. Fresh evidence for platelets as neuronal and innate immune cells: Their role in the activation, differentiation, and deactivation of Th1, Th17, and Tregs during tissue inflammation. *Front Immunol*, Volume 9, 406.