

Udział płytek krwi w procesach zapalnych

The role of platelets in inflammatory processes

Krystyna Maślanka

Zakład Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Streszczenie

Płytki krwi są postrzegane przede wszystkim jako komórki biorące udział w procesach hemostazy naczyniowej i utrzymaniu integralności ściany naczyniowej. Nie do końca znana jest natomiast ich rola w procesach zapalnych, które powiązane są z aktywnością wrodzonego układu odporności immunologicznej.

W pracy zostaną omówione między innymi wydzielane z ziarnistości płytek krwi związki (cytokiny/chemokiny), które przy współudziale komórek śródbłonka rekrutują leukocyty do miejsca zapalenia, receptory TLR (Toll-like receptors) płytek uczestniczące w rozpoznawaniu obcego patogenu oraz zostaną opisane mechanizmy prowadzące do udziału płytek krwi w procesach zapalnych.

Niniejsza praca ma na celu uproszczone przedstawienie wpływu płytek krwi na funkcjonowanie skomplikowanego systemu wrodzonej odpowiedzi immunologicznej.

Słowa kluczowe: płytki krwi, procesy zapalne, cytokiny, receptory „Toll-like” płytek krwi, system odporności wrodzonej

J. Transf. Med. 2014; 7: 102–109

Summary

Platelets are mostly perceived as cells that play an eminent role in hemostasis and safeguard of vascular integrity. However, not yet fully recognized is the part they play in triggering of inflammatory processes related to the innate immune system.

The paper discusses — among others — compounds (cytokines/chemokines) released from platelet granules which can mediate the interaction with leukocytes (via endothelial cells) and enhance their recruitment to the inflammation site and also Toll-like receptors which play a critical role in the early innate immune response to invading pathogens. The paper also describes mechanisms through which platelets can contribute to inflammation processes.

The aim of this paper is a simplified presentation of the effect of platelets on the complex system of innate immune response.

Key words: platelets, inflammation processes, cytokines, Toll-like platelet receptors, innate immune system

J. Transf. Med. 2014; 7: 102–109

Wstęp

Zasadniczą i dobrze poznaną funkcją płytek krwi jest ich uczestnictwo w tworzeniu czopu płytkowego w miejscu uszkodzenia naczynia (hemostaza pierwotna) i procesach krzepnięcia krwi (hemostaza wtórna) [1, 2]. Obecnie wzrasta zainteresowanie ich udziałem w procesach zapalnych, w które zaangażowany jest wrodzony układ odporności (odpowiedzi) immunologicznej [3–7].

W obrębie układu odpornościowego działają mechanizmy niespecyficzne, określane jako wrodzone i swoiste, zwane nabytymi (adaptacyjnymi). Należy zaznaczyć, że istnieje ścisła kooperacja pomiędzy mechanizmami swoistymi i nieswoistymi. Na wrodzony system odpowiedzi immunologicznej składa się wiele różnych fizycznych, chemicznych i komórkowych elementów (komórki fagocytyjące), które działają razem jako pierwsza linia obrony przeciwko inwazji mikroorganizmów. Odporność wrodzona jest ściśle związana z procesem zapalnym, którego aktywacja prowadzi ostatecznie do usunięcia większości czynników infekcyjnych [7–11].

Płytki, jedne z najliczniejszych krążących komórek krwi, wchodzą w interakcje z leukocytami i komórkami śródbłonna naczyniowego zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio na drodze wydzielania mediatorów immunologicznych, uczestniczących w tym procesie [7, 12, 13]. Długotrwała interakcja płytek krwi z komórkami biorącymi udział w procesie zapalenia może mieć korzystne działanie na przykład poprzez ograniczenie infekcji, ale może także prowadzić do niekorzystnego efektu z powodu nadmiernej stymulacji immunologicznej (procesy allo- i autoimmunizacji).

Poniżej zostaną opisane charakterystyczne składniki płytek krwi, które mogą być odpowiedzialne bezpośrednio lub kontrolować pośrednio funkcje immunologiczne organizmu, w tym procesy zapalne.

Struktura płytek krwi

Płytki to bezjądrowe komórki o kształcie dysku (średnica 2–4 μm). Na ich powierzchni znajdują się niewielkie wgłębienia umożliwiające dostęp do złożonego systemu kanalików, które ułatwiają kontakt z cytoplazmą komórki. Na błonie płytek krwi mogą się łatwo adsorbować białka i inne związki, które są następnie uwalniane w czasie aktywacji tych komórek.

Kształt płytek niezaktywowanych (w stanie „spoczynku”) jest utrzymywany przez cytoszkielet, którego podstawą są spektryny i aktyny. Bardzo

ważną rolę w utrzymaniu kształtu komórki pełnią także brzegowe zwoje mikrotubuli.

W przypadku uszkodzenia naczynia krwionośnego płytki aktywują się i zmieniają kształt z gładkiego dysku na kolczasty sferocyt. Ten proces odbywa się przy udziale jonów wapnia, które ułatwiają powstawanie palczasto-podobnych filopodii i pseudopodii, co prowadzi do zmiany kształtu cytoszkieletu. Zaktywowane płytki przyciągają inne płytki, co skutkuje powstaniem czopu hemostatycznego (faza hemostazy pierwotnej), który zatyka ścianę uszkodzonego naczynia. W czasie tego procesu wzrasta liczba biologicznie aktywnych molekuł, takich jak chemokiny i inne cytokiny, które nie tylko biorą udział w procesie hemostazy, ale rekrutują także leukocyty do uszkodzonej tkanki i służą jako sygnały dla układu immunologicznego. Wiele z tych molekuł występuje w wewnątrzkomórkowych ziarnistościach płytek, z których mogą być przenoszone na powierzchnię komórek lub wydzielane do krążenia [1, 2].

Związki wydzielane przez płytki krwi w procesach zapalnych

Do najważniejszych związków produkowanych przez płytki krwi w czasie procesu zapalenia należą cytokiny. Są one wydzielane przez wiele typów komórek, z których każda może produkować różne cytokiny. Ich ważną rolą jest regulacja procesów odpowiedzi immunologicznej, takich jak proliferacja i różnicowanie limfocytów, czy proces krwiotworzenia. Do dobrze scharakteryzowanych cytokin prozapalnych należą interleukina 1 (IL-1) i czynnik martwicy guza α (TNF α , *tumor necrosis factor*), które mogą funkcjonować jako autokrynne, parakrynne i endokrynne mediatory zapalenia [13, 14].

Cytokiny, które posiadają aktywność chemotaktyczną, zwane są chemokinami. W zależności od liczby i umiejscowienia cysteiny w dojrzałym peptydzie wyróżnia się 4 rodziny chemokin. Większość chemokin zaliczana jest do 2 podrodzin; chemokiny CXC (zwane α), których prototypem jest IL-8 (CXCL8), odpowiadające za chemotaktyczną aktywność neutrofilów oraz chemokiny CC (typu β), których przykładem jest CCL3/MIP-1 (*macrophage inflammatory protein*), odpowiadająca za chemotaktyczną aktywność monocytów i neutrofilów. Badania *in vitro* i *in vivo* dostarczają dowodów na udział chemokin w procesach zapalnych [14–16].

Za wytwarzanie cytokin/chemokin w płytkach krwi odpowiedzialne są ich ziarnistości. Wyróżnia się 3 główne typy ziarnistości: ziarnistości α , ziarnistości gęste i lizosomy. Największe (200–400 nm)

i najliczniejsze (40–80/plytkę) są ziarnistości α , które syntetyzują swoje białka na drodze endocytozy i biosyntezy. Do białek występujących w tych ziarnistościach należą: czynniki krzepnięcia, cytokiny/chemokiny, białka adhezyjne, czynniki mitogenne i regulatory angiogenezy. Płytki mają heterogenną populację ziarnistości α , które mogą zawierać różny zestaw prozapalnych i przeciwzapalnych molekuł. To wskazuje, że płytki mogą magazynować bioaktywne molekuly w specyficzny sposób i zarządzać nimi w zależności od stopnia uszkodzenia tkanki [2, 14–16].

W wyniku aktywacji płytek krwi, następuje przemieszczanie się składników z ziarnistości na powierzchnię i wydzielanie zawartych w nich substancji. Z ziarnistości α wydzielanych jest wiele chemokin, takich jak: CXCL1 (β -tromboglobulina), CXCL4 (PF4, *platelet factor 4*), CCL5 (RANTES, *regulated upon activation and normal T cell expressed and secreted*), CXCL12 (SDF-1, *stromal cell-derived factor-1*). Uczestniczą one w rekrutacji i różnicowaniu limfocytów T, aktywacji neutrofilii i fagocytozy makrofagów [7, 15, 17].

Do cytokin wydzielanych przez ziarnistości α należy też TGF- β (*transforming growth factor β*), który wpływa na różnicowanie się limfocytów T, limfocytów B, PDGF (*platelet-derived growth factor*) — płytkowy czynnik wzrostu i różnicowania monocytów, MIP-1 α (*macrophage inflammatory protein-1 α*), który uczestniczy w aktywacji neutrofilii i eozynofili oraz wpływa na produkcję immunoglobulin przez limfocyty B, a także MMP-2 i MMP-9 (*matrix metalloproteinases*) — enzymy proteolityczne, które wpływają na tworzenie agregatów leukocytarno-płytkowych [7, 13, 17].

Ważnym związkiem produkowanym przez ziarnistości α jest P-selektyna (CD62P), która w wyniku aktywacji płytek też przemieszcza się na ich powierzchnię [4, 6, 18]. Ligandem dla P-selektyny jest PSGL-1 (*P-selectin glycoprotein ligand-1*), wyrażony na monocytach, neutrofilach i limfocytach, który ułatwia powstawanie kompleksów leukocytarno-płytkowych i migrację leukocytów przez śródbłonek. W błonie zaktywowanych płytek krwi ujawnia się ekspresja selektyny CD40 L (CD40 ligand), znanej także jako CD154. Została ona zidentyfikowana na płytkach krwi dopiero w 1998 roku [19, 20]. CD154 jest to białko transbłonowe obecne głównie na limfocytach T (CD4⁺). Obecnie wiadomo, że płytki posiadające ekspresję CD154 mogą reagować z CD40 komórek śródbłonek, co prowadzi do wzmożonej ekspresji ich molekuł adhezyjnych ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) i VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*); ułatwiają one rekrutację leuko-

cytów do miejsca zapalenia. Zaktywowane płytki wydzielają też rozpuszczalny CD154 (sCD40L), który może wchodzić w interakcje z komórkami śródbłonek i wzmacniać w nich produkcję selektyn E i P oraz IL-6 i czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*). Te z kolei uczestniczą w procesie migracji leukocytów oraz komórek krwiotwórczych przez śródbłonek naczyń [21]. Ostatnio wykazano, że w niektórych przypadkach pochodzące z płytek CD154 może ułatwiać różnicowanie limfocytów B i zmianę produkcji klas immunoglobulin [18, 22].

Na uwagę zasługuje także trombospondyna-1 (TSP-1), stanowiąca około 25% wszystkich białek wydzielanych przez ziarnistości α . Wykazano, że TSP-1 nie tylko aktywuje przeciwzapalną cytokinę TGF- β , ale także hamuje aktywność fagocytarną makrofagów, co świadczy o tym, że płytki krwi uczestniczą w zachowaniu równowagi pomiędzy rozwojem procesu zapalnego i odpowiedzią immunologiczną [6, 23]. Listę związków wydzielanych z ziarnistości α , które rekrutują i aktywują zapalne komórki śródbłonek oraz inne komórki układu immunologicznego, przedstawiono w tabeli 1.

Ziarnistości gęste są mniejsze (ok. 150 nm) i mniej liczne (3–8/na płytkę). Zawierają między innymi takie związki, jak ADP (dwufosforan adenozyny), serotoninę, glutaminy i polifosfatazy, które wpływają głównie na aktywację płytek w procesie krzepnięcia, ale uczestniczą także w procesach immunologicznych. Przykładowo polifosfatazy wpływają na ekspresję molekuł adhezyjnych komórek śródbłonek naczyń, glutaminian może indukować migrację limfocytów T, a serotonina wzmacnia różnicowanie się monocytów do komórek dendrytycznych (DC, *dendritic cells*) (tab. 2) [1, 3].

Ziarnistości gęste zawierają także białka antybakteryjne — trombozydiny, zwane kinocydynami, które mogą być uwalniane w czasie aktywacji płytek (tab. 2). Poznano kilka trombozydyn, z których trombozydiny 1 i 2 należą do rodziny CXC chemokin [24]. Obie trombozydiny niszczą różne gatunki bakterii, na przykład *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* czy *Lactococcus lactis*. Działają także niszcząco na grzyby gatunku *Cryptococcus neoformans* [25]. Ciekawe są także doniesienia dotyczące infekcji *Plasmodium falciparum*. Wykazano, że płytki mogą hamować tę infekcję, ponieważ niszczą erythrocyty zainfekowane tym pasożytem [26, 27]. Przedstawienie udziału płytek krwi w ograniczaniu infekcji bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych wymaga bardziej szczegółowego opisu i nie będzie omawiane w obecnej pracy.

Tabela 1. Związki wydzielane z ziarnistości α płytek krwi uczestniczące w procesach immunologicznych**Table 1.** Molecules secreted from alpha platelet granules associated with immune processes

Związki wydzielane z ziarnistości α	Udział w procesach immunologicznych
PF4/CXCL4	Chemokina; rekrutacja monocytów, neutrofilii i limfocytów T
B-tromboglobulina/CXCL1	Chemokina; rekrutacja i aktywacja neutrofilii, aktywacja fagocytozy makrofagów
RANTES/CCL5	Chemokina; wpływ na chemotaksję monocytów, neutrofilii i limfocytów T
SDF-1/CXCL12	Chemokina; wpływ na chemotaksję monocytów, neutrofilii i limfocytów T
TGF- β	Cytokina; wpływ na proliferację komórkową, różnicowanie limfocytów T, limfocytów B i makrofagów
MIP-1 α	Cytokina; aktywacja neutrofilii i eozynofili, wpływ na produkcję immunoglobulin przez limfocyty B
PDGF	Czynnik wzrostu pochodzący z płytek; wpływ na różnicowanie monocytów i makrofagów
Czynnik von Willebranda	Uczestniczy w przyleganiu płytek krwi do śródbłonna naczyniowego
MMP-2, MMP-9	Metaloproteinaza; udział w tworzeniu agregatów leukocytno-płytkowych
P-selektyna (CD62P)	Wpływ na adhezję leukocytów i aktywację składników dopełniacza
Selektyna CD154 (CD40L)	Aktywacja komórek śródbłonna i komórek prezentujących antygen, wpływ na odpowiedź immunologiczną limfocytów B
Trombospondyna 1 (TSP-1)	Udział w apoptozie, procesie zapalnym komórek śródbłonna, agregacji płytkowo-makrofagowej

Skróty związków wymienionych w tabeli wyjaśniono w tekście

Tabela 2. Związki wydzielane z ziarnistości gęstych płytek krwi uczestniczące w procesach immunologicznych**Table 2.** Molecules secreted from dense platelet granules associated with immune processes

Związki wydzielane z ziarnistości gęstych	Udział w procesach immunologicznych
Serotonina	Wpływ na funkcje limfocytów T i komórek dendrytycznych
Glutaminian	Wpływ na komunikowanie się limfocytów T z innymi komórkami
Polifosfatazy	Wpływ na zwiększenie odpowiedzi zapalnej
ADP	Aktywacja płytek, leukocytów i komórek śródbłonna
Histamina	Wpływ na wzrost reaktywności naczyniowej
Trombocydyny 1 i 2/CXC (kinocydyny)	Białka antybakteryjne uwalniane w czasie aktywacji płytek

Ziarnistości lizosomalne są nieliczne i zawierają glikohydrolazy oraz zdegradowane enzymy. Uczestniczą one w procesie aktywacji płytek i tworzenia skrzepu, a ich zawartość może być wydzielana do środowiska lub przylegać do błony lizosomu [1, 2].

Receptory TLR płytek krwi

Receptory TLR (*toll like receptors*), obecne głównie na profesjonalnych fagocytach, takich jak neutrofile czy makrofagi, rozpoznają konserwatywny molekularny motyw patogenu. Na płytkach ludzi wyróżnia się receptory TLR1-TLR9 [28, 29].

Receptory TLR są wykrywane także na płytkach kotów, myszy i ptaków [30, 31]. Rozpoznanie patogenu przez płytkowe TLR jest zasadniczym momentem prowadzącym do stymulacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [32]. Prace wielu autorów dokumentują fakt, że receptory TLR są łącznikiem pomiędzy płytkami a mediatorami odpowiedzi zapalnej [30–33].

Za aktywność TLR odpowiedzialny jest lipopolisacharyd bakteryjny (LPS). Potwierdziły to między innymi badania, które wykazały związek pomiędzy ekspresją TLR4 a nasileniem małopłytkowości indukowanej infekcją bakteryjną [32, 33]. Z badań eksperymentalnych wiadomo także, że

płytki krwi mogą aktywnie wiązać krążące bakterie i prezentować je neutrofilom oraz komórkom układu retikuloendotelialnego. W tym procesie interakcja płytek z neutrofilami może dodatkowo prowadzić do tworzenia zewnątrzkomórkowych chromatynowych fibryli zawierających jądrowe DNA (NET, *neutrophil extracellular traps*), które usprawniają usuwanie („chwytanie”, ang. *traps*) drobnoustrojów z organizmu [32, 34, 35]. W kontekście badań nad receptorami TLR lansowany jest pogląd, że płytki krwi to jedne z najważniejszych komórek uczestniczących we wrodzonej odporności. Wynika to z faktu, że w organizmie krążą tryliony płytek, a posiadanie tak dużej liczby komórek z receptorami TLR może stanowić krążący *in vivo* „posterunek” dla czynników infekcyjnych.

Mikrocząstki płytek krwi

W przebiegu procesów zapalnych oraz w warunkach stresu oksydacyjnego szczególnie nasila się tworzenie mikrocząstek komórkowych. Mikrocząstki (MP, *microparticles*) są uwalniane przez prawie wszystkie komórki krążące we krwi. Zaktywowane płytki krwi są źródłem mikrocząstek płytkowych (PMP, *platelet microparticles*) o wielkości 0,2–1 μm . Na ich lipidowej błonie komórkowej znajdują się charakterystyczne glikoproteinowe markery płytek krwi [36–38]. Mikrocząstki płytkowe wiążą się częściej do granulocytów i limfocytów, w których indukują zwiększenie ekspresji molekuł adhezyjnych, aktywności fagocytarnej oraz stymulują wydzielanie cytokin i wpływają na proces angiogenezy [39–41].

Znany jest udział PMP w patogenezie niektórych chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Obserwowany jest związek pomiędzy zwiększoną liczbą PMP a immunologiczną małopłytkowością [42], toczeniem rumieniowatym [43] czy reumatoidalnym zapaleniem stawów [44].

Krążące mikrocząstki są następstwem procesu aktywacji komórek oraz niszczenia zarówno krążących, jak i stałych komórek układu naczyniowego. Nie jest wobec tego zaskoczeniem, że w chorobach naczyniowych może występować zwiększona liczba MP, pochodzących zarówno z płytek krwi, jak i komórek śródbłonka. Wykazano, że wzrost liczby PMP może korelować z rozwojem arteriosklerozy w przebiegu cukrzycy [45], z zawałem serca [46], chorobą wieńcową [47] i udarami [48]. Niektóre badania sugerują, że PMP mogą działać jako transportery mediatorów zapalenia do miejsca aktywnego procesu zapalenia i uszkodzonej tkanki [44]. Obecnie wiadomo, że wiele krążących markerów

zapalenia uważanych za rozpuszczalne w rzeczywistości jest związanych z PMP, czego przykładem jest RANTES [49]. Modulacyjną aktywność PMP udowadniają badania Barry i wsp. [50], którzy wykazali, że PMP od chorych z ciężką infekcją ułatwiają chemotaksję monocytów i wzmagają ich adhezję do śródbłonka.

Opis mechanizmów prowadzących do udziału płytek krwi w procesach zapalnych

Jak wspomniano na początku tego artykułu, udział płytek krwi w procesach zapalnych to przede wszystkim oddziaływanie na system wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. W czasie toczącego się procesu zapalnego dochodzi do wielu interakcji pomiędzy leukocytami, komórkami śródbłonka i płytkami krwi. Zaktywowane komórki śródbłonka wykazują wzmożoną ekspresję molekuł adhezyjnych, które ułatwiają „toczenie” się (*rolling*) leukocytów w celu przedostania się przez barierę śródbłonka na zewnątrz naczynia i dotarcie do miejsca zapalenia. Badania *in vitro* wykazały, że kompleksy leukocytarno-płytkowe pomagają w takiej translokacji neutrofilii [51, 52].

Mechanizmy prowadzące do udziału płytek krwi w procesach zapalnych mogą być sprowadzone do interakcji przedstawionych poniżej.

Interakcja płytek krwi ze śródbłonkiem naczyniowym

W normalnych warunkach fizjologicznych krążące płytki nie reagują ze śródbłonkiem naczyniowym. Uszkodzenie śródbłonka indukuje natychmiastowe przyleganie płytek i ich agregację w miejscu zapalenia. Podobnie jak w przypadku leukocytów, następuje *rolling* płytek do zaktywowanych w miejscu uszkodzenia naczynia komórek śródbłonka, który odbywa się z udziałem molekuł adhezyjnych śródbłonka P i E selektyny. Adhezja zaktywowanych płytek do komórek śródbłonka zachodzi przy udziale GP $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$, endotelialnego ICAM-1 i integryny $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ [53, 54]. Inne badania wskazują na endotelialny PECAM-1 (*platelet endothelium adhesion molecule*), który także uczestniczy w adhezji płytek do miejsca uszkodzenia. Ponadto zaktywowane płytki krwi mają zdolność do modulowania właściwości komórek śródbłonka, co było wielokrotnie dokumentowane w badaniach *in vitro*. Na przykład CD40L wyrażone na zaktywowanych płytkach krwi może wiązać się z CD40 komórek śródbłonka i wzmacniać w nich ekspresję czynnika tkankowego, co prowadzi do zwiększenia

w naczyniach aktywności prokoagulacyjnej [55, 56]. Ponadto płytki wydzielają rozpuszczalne mediatory zapalenia, które oddziałują na śródbłonek. Na przykład IL-1 β wyzwalamana z aktywowanych płytek indukuje endotelialne MCP-1 i w ten sposób wzmagana jest adhezja neutrofilek do śródbłonek [57, 58]. Natomiast czynniki procesu zapalnego, takie jak IL-1 i TNF α indukują wydzielanie chemokin płytkowych uczestniczących w transmigracji leukocytów przez śródbłonek [52, 59, 60].

Interakcja płytek z leukocytami

Zaktywowane w krążeniu płytki mają skłonność do wiązania się z leukocytami, takimi jak monocyty, neutrofile, eozynofile, bazofile, limfocyty T, i tworzenia agregatów leukocytarno-płytkowych. Przyleganie tych komórek jest zależne od płytkowej P-selektyny i leukocytarnego PSGL-1 [59, 61–63]. Płytkowo-leukocytarne agregaty mogą przesuwać się w zapalnym naczyniu, a fizjologiczny przepływ krwi dodatkowo ułatwia interakcje tych komórek, co może prowadzić do zagęszczenia takich agregatów wokół obwodu naczynia i powstawania patologicznych złogów [14, 61]. Udokumentowaniem tych zjawisk są badania arteriosklerozy na modelu mysim. Wykazały one interakcję zaktywowanych płytek z leukocytami, która prowadziła do uwolnienia płytkowej chemokiny RANTES i PF4 oraz zdeponowania tych molekuł na powierzchni monocytów. Wymienione chemokiny aktywowały integryny monocytów, co wpływało na zwiększenie przyczepności tych komórek do śródbłonek naczyniowego [61].

Interakcja leukocytów ze śródbłonkiem naczyniowym

Płytki i mikrocząstki płytkowe mogą wpływać na adhezję leukocytów w zapalnym śródbłonku poprzez: (a) indukowanie prozapalnego i proadhezyjnego stanu komórek śródbłonek i leukocytów; (b) tworzenie „mostu” pomiędzy śródbłonkiem naczyniowym i leukocytami [17, 18]. Wymienione procesy umożliwiają leukocytom silne przyleganie do naczynia i ostatecznie transmigrację do subendotelialnej warstwy tkanki. Przeciwnie, mediatory zapalenia, takie jak TNF α , w wyniku oddziaływania zarówno na funkcje płytek, proces krzepnięcia i tworzenie skrzepu, odpowiadają za równowagę pomiędzy prozakrzepowymi i przeciwzakrzepowymi właściwościami śródbłonek [59]. Identyfikacja prozakrzepowych właściwości rozpuszczalnej P-selektyny, kluczowego receptora w interakcji przylegania do komórek śródbłonek, płytek i leukocytów jest przykładem skomplikowa-

nych zależności pomiędzy procesami krzepnięcia i zapalenia [1, 7, 9, 10, 13].

Wyniki badań, które demonstrują zdolność „porozumiewania się” (*cross-talk*) pomiędzy płytkami i innymi komórkami (leukocytami/komórkami śródbłonek), są potwierdzeniem udziału płytek w procesach zapalnych [64].

Jakkolwiek wiele już wiadomo w tym zakresie, to wiedza na ten temat jest ciągle niedostateczna i wymaga dalszych nowoczesnych badań *in vitro* i *in vivo*, zarówno na poziomie nauk podstawowych, jak i badań klinicznych.

Podsumowanie

Lepsze poznanie i zrozumienie mechanizmów immunologicznych z udziałem płytek krwi może być szansą na powstanie nowych środków terapeutycznych modulujących odpowiedź immunologiczną, które umożliwią skuteczniejsze leczenie wielu chorób o podłożu zapalnym.

Piśmiennictwo

1. Trelński J., Chojnowski K. Hemostaza i tromboza. W: Wielka Interna. Antczak A., Myśliwiec M., Pruszczyk P. (red.). Hematologia, Dmochowska A. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011; 68–81.
2. Smyth S.S., Whiteheart S., Italiano J.E., Collier B.S. Platelet morphology, biochemistry and function. W: Williams Hematology. Kaushansky K., Beutler E., Seligsohn U., Lichtman M.A., Kipps T.J., Prchal J.T. (red.). McGraw-Hill, New York 2010; 1735–1814.
3. Semple J.W., Italiano J.E., Freedman J. Platelet and the immune continuum. *Nature Rev. Immunol.* 2011; 11: 264–274.
4. Projahn D., Koenen R.R. Platelets: key players in vascular inflammation. *J. Leuk. Biol.* 2012; 92: 1–9.
5. Semple J.W. Platelet have a role as immune cells. *ISBT Science Series* 2012; 7: 269–273.
6. Li C., Li J., Li Y. i wsp. Crosstalk between platelets and the immune system: old systems with new discoveries. *Adv. Hematol.* 2012; 2012:1–14.
7. Morrell C.N., Aggrey A.A., Chapman L.M., Modjeski K.L. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood* 2014; 123: 2759–2767.
8. Jakóbsiak M. Główne komponenty i zasadnicze cechy odpowiedzi immunologicznej. W: Immunologia. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T. (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa 2013; 1–5.
9. Michelson A.D. Inflammation. W: Michelson A.D. (red.). Platelets. Elsevier, London 2002; 713–724.
10. Fearon D.T., Lockley R.M. The instructive role of innate immunity in the acquired immune systems. *Science* 1996; 5: 50–53.
11. Janeway C.A., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Ann. Rev. Immunol.* 2002; 20: 197–216.
12. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002; 420: 846–852.
13. Warren J.S., Ward P.A. The inflammatory response. W: Williams Hematology, Kaushansky K., Beutler E., Seligsohn U., Lichtman

- M.A., Kipps T.J., Prchal J.T. (red.). McGraw-Hill, New York 2010; 251–260.
14. Gołąb J., Jakóbskiak M., Firczuk M. Cytokiny. W: Gołąb J., Jakóbskiak M., Lasek W., Stokłosa T. (red.). Immunologia. Nowe wydanie. Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa 2013; 157–197.
 15. Rossi D., Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Ann. Rev. Immunol.* 2000; 18: 217–202.
 16. Zlotnik A., Yoshie O. Chemokines: A new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000; 12: 121–128.
 17. Flad H.D., Brandt E. Platelet-derived chemokines: pathophysiology and therapeutic aspects. *Cell. Mol. Life Sci.* 2010; 67: 2363–2386.
 18. von Hundelshausen P., Weber C. Platelet as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2007; 100: 27–40.
 19. Grewal I.S., Flavell R.A. CD40 and CD154 in cell-mediated immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 1998; 16: 111–135.
 20. Henn V., Slupsky J.R., Grafe M.A. i wsp. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 291: 591–594.
 21. Henn V., Steinbach S., Buchner K., Presek P., Kroczyk R.A. The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40. *Blood* 2001; 98: 1047–1054.
 22. Elzey B.D., Tian J., Jensen R.J. i wsp. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity. A communication link between innate and adaptive immune compartments. *Immunity* 2003; 19: 9–19.
 23. Crawford S.E., Stellmach V., Murphy-Ullrich J.E. i wsp. Trombospondin-1 is a major activator of TGF- β 1 in vivo. *Cell* 1998; 93:1159–1170.
 24. Krijgsveld J., Zaat S.A., Meeldijk J. i wsp. Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are C-terminal deletion products of CXC chemokines. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 20 374–20 381.
 25. Yeaman M.R., Puentes S.M., Norman D.C., Bayer A.S. Partial characterization and staphylocidal activity of thrombin-induced platelet microbicidal protein. *Infect. Immun.* 1992; 60: 1202–1209.
 26. McMorran B.J. Platelets kill intraerythrocytic malarial parasites and mediate survival to infection. *Science* 2009; 323: 797–800.
 27. Cox D., McConkey S. The role of platelets in the pathogenesis of cerebral malaria. *Cell. Mol. Life Sci.* 2010; 67: 557–568.
 28. Shiraki R., Inoue N., Kawasaki S. i wsp. Expression of Toll-like receptors on human platelets. *Thromb. Res.* 2004; 113: 379–385.
 29. Cognasse F., Hamzeh M., Chavarin P. i wsp. Evidence of Toll-like receptor molecules on human platelets. *Immunol. Cell. Biol.* 2005; 88: 196–198.
 30. Aslam R., Freedman J., Semple J.W. Murine platelets express Toll-like receptor 2: a potential regulator of innate and adoptive immunity. *Platelets* 2004; 15: 267–269.
 31. Andronegui G., Kerfoot S.M., McNagny K. i wsp. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood* 2005; 106: 2317–2423.
 32. Semple J.W., Aslam R., Kim M., Speck E.R., Freedman J. Platelet-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor-mediated phagocytosis of IgG opsonized platelets. *Blood* 2007; 109: 4803–4805.
 33. Aslam R., Speck E.R., Kim M. i wsp. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor- α production in vivo. *Blood* 2006; 107: 637–641.
 34. Zhang G., Han J., Welch R.J. i wsp. Lipopolysaccharide stimulates platelet secretion and potentiates platelet aggregation via TLR4/MyD88 and cGMP-dependent protein kinase pathway. *J. Immunol.* 2009; 182: 7997–8004.
 35. Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A. i wsp. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensure bacteria in septic blood. *Nature Med.* 2007; 13: 463–469.
 36. Simak J., Gelderman M.P. Cell membrane microparticles in blood and blood products: potentially pathogenic agents and diagnostic markers. *Trans. Med. Rev.* 2006; 20: 1–26.
 37. Piccin A., Murphy W.G., Smith O.P. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood* 2007; 21: 157–171.
 38. Maślanka K. Physiopathological activity of cell membrane microparticles. *J. Transf. Med.* 2010; 1: 9–17.
 39. Barry O.P., Pratico D., Savani R.C., Fitzgerald G.A. Modulation of monocyte-endothelial cell interaction by platelet microparticles. *J. Clin. Invest.* 1998; 102: 136–144.
 40. Merten M., Pakala R., Thiagarajan P., Benedict C.R. Platelet microparticles promote platelet interaction with subendothelial matrix in a glycoprotein IIb/IIIa-dependent mechanism. *Circulation* 1999; 99: 2577–2582.
 41. Baj-Krzyworzeka M., Majka M., Pratico D. i wsp. Platelet-derived microparticles stimulate proliferation, survival, adhesion, and chemotaxis of hematopoietic cells. *Exp. Hematol.* 2002; 30: 450–459.
 42. Semple J.W., Provan D., Garvey M.B., Freedman J. Recent progress in understanding the pathogenesis of immune thrombocytopenia (ITP). *Curr. Opin. Haematol.* 2010; 17: 590–595.
 43. Nagahama M., Nomura S., Ozaki Y. i wsp. Platelet activation markers and soluble adhesion molecules in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2001; 33: 85–94.
 44. Boilard E., Nigrovic P.A., Larabee K. i wsp. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science* 2010; 327: 580–583.
 45. Nomura S., Suzuki M., Katsura K. i wsp. Platelet-derived microparticles may influence the development of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1995; 116: 235–240.
 46. Huisse M.G., Ajzenberg N., Feldman L., Guillin M.C., Steg P.G. Microparticle-linked tissue factor activity and increased thrombin activity play a potential role in fibrinolysis failure in ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2009; 101: 734–740.
 47. Bernal-Mizrachi L., Jy W., Jimenez J.J. i wsp. High levels of circulating endothelial microparticles in patients with acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2003; 145: 962–970.
 48. Lee Y.J., Jy W., Horstman L.L. i wsp. Elevated platelet microparticles in transient ischemic attacks, lacunar infarcts and multi-infarct dementias. *Thromb. Res.* 1993; 72: 295–304.
 49. Mause S.F., von Hundelshausen P., Zernecke A., Koenen R.R., Weber C. Platelet microparticles: a transcellular delivery system for RANTES promoting monocyte recruitment on endothelium. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 1512–1518.
 50. Barry O.P., Pratico D., Savani R.C., Fitzgerald G.A. Modulation of monocyte-endothelial cell interactions by platelet microparticles. *J. Clin. Invest.* 1998; 102: 136–144.
 51. Diacovo T.G., Roth S.J., Buccola J.M. i wsp. Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of P-selectin and the beta 2-integrin CD11/CD18. *Blood* 1996; 88: 146–157.

52. Kopeć-Szlęzak J. Procesy migracji komórek krwiotwórczych i leukocytów. *J. Transf. Med.* 2014; 7: 40–50.
53. Bombeli T., Schwartz B.R., Harlan J.M. Adhesion of activated platelets to endothelial cells: Evidence for a GPIIb/IIIa-dependent bridging mechanism and novel roles for endothelial intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) alpha v beta 3 integrin, and GPIb alpha. *J. Exp. Med.* 1998; 187: 329–339.
54. Li J.M., Podolsky R.S., Rohrer M.J. i wsp. Adhesion of activated platelets to venous endothelial cells is mediated via GPIIb/IIIa. *J. Surg. Res.* 1996; 61: 543–548.
55. Miller D.L., Yaron R., Yellin M.J. CD40L-CD40 interactions regulate endothelial cell surface tissue factor and thrombomodulin expression. *J. Leukoc. Biol.* 1998; 63: 373–379.
56. Slupsky J.R., Kalbas M., Willuweit A. i wsp. Activated platelets induce tissue factor expression on human umbilical vein endothelial cells by ligation of CD40. *Thromb. Haemost.* 1998; 80: 1008–1014.
57. Gawaz M., Neumann F.J., Dickfeld T. i wsp. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation* 1998; 98: 1164–1171.
58. Lindemann S., Tolley N.D., Dixon D.A. i wsp. 2001. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1 beta synthesis. *J. Cell. Biol.* 2001; 154: 485–490.
59. Frenette P.S., Denis C.V., Weiss L. i wsp. P-Selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) is expressed on platelets and can mediate platelet-endothelial interactions in vivo. *J. Exp. Med.* 2000; 191: 1413–1422.
60. Romo G.M., Dong J.F., Schade A.J. i wsp. The glycoprotein Ib-IX-V complex is a platelet counter receptor for P-selectin. *J. Exp. Med.* 1999; 190: 803–814.
61. Huo Y., Schober A., Forlow S.B. i wsp. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat. Med.* 2003; 9: 61–67.
62. Larsen E., Celi A., Gilbert G.E. i wsp. PADGEM protein: A receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes. *Cell* 1989; 59: 305–312.
63. Battrum S.M., Hatton R., Nash G.B. Selectin-mediated rolling of neutrophils on immobilized platelets. *Blood* 1993; 82: 1165–1174.
64. Stokes K.Y., Granger D.N. Platelets: a critical link between inflammation and microvascular dysfunction. *J. Physiol.* 2012; 590: 1023–1034.