



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΗ
ΦΛΕΓΜΟΝΗ"**

ΥΠΟ

ΜΑΣΤΡΟΓΑΜΒΡΑΚΗ ΝΑΤΑΛΙΑ

Βιολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

*Τσελέπης Αλέξανδρος, Καθηγητής Βιοχημείας – Κλινικής Χημείας,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Καλαντζή Καλλιρόη
2. Λευκού Ελευθερία-Ελμίνα
3. Τσελέπης Αλέξανδρος

Αναπληρωματικό μέλος: Τσιάρα Σταυρούλα

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

STUDY OF THE ROLE OF PLATELETS IN INFLAMMATION

Ευρετήριο αρκτικόλεξων / ακρωνύμιων:

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΣΕΛ: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

ADP: Adenosine Diphosphate

CLEC-2: C-type Lectin receptor

COX-1: Cyclooxygenase – 1

EC: Endothelial Cells

ECM: Extra-Cellular Matrix

FLS: Fibroblast-Like Synoviocytes

IAV: Influeza A Virus

IL-1a: Interleukin 1a

IMIDs: Immune Mediated Inflammatory Diseases

IFN: Interferon

MPs: Micro-Particles

NETs: Neutrophil Extracellular Traps

PLT: Αιμοπετάλια

PRRs: Pattern Recognition Receptors

PSLG-1: P-Selectin Glycoprotein Ligand-1

TF: Tissue Factor

TXA2: Thromboxane A2

vWF: von-Willebrand Factor

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εξώφυλλο και σελίδα τίτλου.....	1
2. Ευρετήριο αρκτικόλεξων / ακρωνύμιων.....	3
3.Περίληψη.....	5
4.Λέξεις - Κλειδιά.....	5
5. Abstract.....	6
6. Key Words.....	6
7. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7-10
7.1 Εισαγωγή.....	7-10
8. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11-23
8.1 Σκοπός	11
8.2 Μεθοδολογία	11-12
8.3 Αποτελέσματα.....	12-23
8.4 Συμπέρασμα -Συζήτηση.....	24-26
9. Βιβλιογραφικές Αναφορές	27-29

Περίληψη:

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζεται η λειτουργία των αιμοπεταλίων σε φλεγμονώδεις και ανοσολογικές διαδικασίες του ανθρώπινου οργανισμού. Η λειτουργία αυτή είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασής τους με κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, δένδριτικά κύτταρα, ουδετερόφιλα κλπ). Αυτός ο ρόλος των αιμοπεταλίων εξαρτάται είτε από μόρια προσκόλλησης που υπάρχουν στα κοκκία των αιμοπεταλίων και στις ειδικές δομές τους (π.χ υποδοχέας GPIIb/IIIa), είτε από αλλαγές που υφίστανται τα ίδια τα αιμοπετάλια κατά τη διάρκεια της ζωής τους (π.χ πολλαπλασιασμός, ενεργοποίηση, προσκόλληση κλπ). Πιο αναλυτικά στο κείμενο που ακολουθεί περιγράφεται ο ρόλος τους στην αθηροσκλήρωση, στη μόλυνση, σε ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις, στον καρκίνο, στη σκλήρυνση κατά πλάκας, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Η ανάλυση και η κατανόηση των λειτουργιών των αιμοπεταλίων θα μπορούσε να βοηθήσει μελλοντικά στο σχεδιασμό νέων θεραπευτικών προϊόντων, εφαρμόζοντάς τα ως χρήσιμοι βιοδείκτες σε διάφορες ασθένειες (κυρίως νευρολογικής φύσεως), καθώς και συμβάλλοντας στην ανοσο-απόκριση του ξενιστή.

Λέξεις – Κλειδιά

Αιμοπετάλια , Φλεγμονή, θρόμβο – φλεγμονή, Ανοσολογικές διαδικασίες, Υποδοχέας P2Y₁₂, Υποδοχέας GPIIb/IIIa

Abstract:

In this literature review, the function of platelets in inflammatory and immune processes of the human body is presented. Their function is the result of their interaction with cells of the immune system (e.g. lymphocytes, macrophages, dendritic cells, neutrophils, etc.). This role of platelets depends either on adhesion molecules present on platelet granules and their specific structures (e.g. GPIIb/IIIa receptor), or on changes that the platelets themselves undergo during their lifetime (e.g. proliferation, activation, attachment, etc.). In more detail in the following text, their role in atherosclerosis, infection, viral and bacterial infections, cancer, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus is described. The analysis and understanding of the functions of platelets could help in the future in the design of new therapeutic products, applying them as useful biomarkers in various diseases (mainly neurological), as well as contributing to the host's immune response.

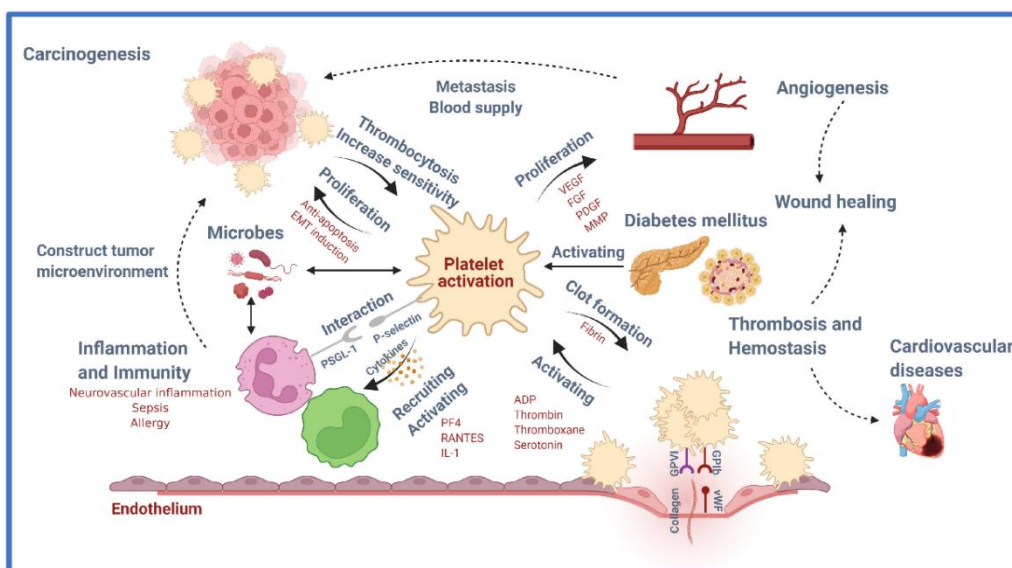
Key – Words:

Platelets, Inflammation, Thrombo-inflammation, Immune processes, Receptor P2Y₁₂, Receptor GPIIb/IIIa

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:

Εισαγωγή:

Τις τελευταίες δεκαετίες ο αυξανόμενος αριθμός αναφορών που αποκαλύπτουν την πολυπλοκότητα που σχετίζεται με τα μονοπάτια σηματοδότησης των αιμοπεταλίων έχουν ενθαρρύνει την περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου των αιμοπεταλίων ως βασικά κύτταρα – φρουροί που εμπλέκονται στη γεφύρωση της φλεγμονής και του ανοσοποιητικού συστήματος πέρα από την αιμόσταση. Οι πρόσφατες έρευνες παρέχουν ουσιαστικά στοιχεία για το ρόλο τους έναντι των μικροβιακών απειλών, τη ρύθμιση της παρουσίας αντιγόνου, την ενίσχυση των προσαρμοστικών ανοσολογικών αποκρίσεων, τη στρατολόγηση και την προώθηση των έμφυτων λειτουργιών των κυττάρων-φρουρών. Σήμερα, αρκετές μελέτες παρέχουν ισχυρές ενδείξεις για την κρίσιμη συμμετοχή των αιμοπεταλίων σε άλλες φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες, όπως η αγγειογένεση, η αθηροσκλήρωση, η ιογενής και βακτηριακή λοίμωξη, η εξέλιξη του όγκου και η μόλυνση (**Εικόνα 1**) [11]. Παρ' όλα αυτά δεν έχει δημοσιευτεί κάποια σχετική βιβλιογραφική ανασκόπηση που να συνοψίζει όλες τις ανοσολογικές επιδράσεις των αιμοπεταλίων.



Εικόνα 1: Ρόλος αιμοπεταλίων σε παθοφυσιολογικές διεργασίες του ανθρώπινου οργανισμού [2].

Είναι γνωστό ότι τα αιμοπετάλια (Platelets – PLT) των θηλαστικών είναι δομικά, μεταβολικά και λειτουργικά πολύπλοκα απύρρηνα κύτταρα με δισκοειδές σχήμα που έχουν διάρκεια ζωής 9-10 ημέρες και οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις τους στο ανθρώπινο αίμα είναι $150 - 400 \times 10^9/L$, που προκύπτουν από τον κατακερματισμό των μεγακαρυοκυττάρων στο μυελό των οστών. Ο πιο βασικός τους ρόλος, που περιλαμβάνει την πρωτογενή αιμόσταση, ως πρώτης γραμμής θεραπευτική δράση κατά των αγγειακών τραυματισμών και τη θρόμβωση, έχει διευκρινιστεί εκτενώς. Πιο αναλυτικά σχηματίζουν την υποδοχή των αιμοπεταλίων στο σημείο της αγγειακής βλάβης ή του τραυματισμού, έτσι ώστε να περιορίσουν την απώλεια αίματος και συνεπώς να διατηρήσουν την αιμόσταση [13]. Είναι σημαντικό ότι υπό παθολογικές καταστάσεις, η απορρυθμισμένη ενδο-αγγειακή ενεργοποίηση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων μαζί με την ενεργοποίηση των τοπικών παραγόντων πήξης οδηγούν στο σχηματισμό θρόμβων απόφραξης των αγγείων. Αυτός ο ρόλος των αιμοπεταλίων προκύπτει και σχετίζεται με την αντιδραστικότητά τους που σχηματίζεται ως συνέπεια από την αντίδραση μεταξύ των υποδοχέων τους (π.χ υποδοχέας ινωδογόνου – FIB, υποδοχέας GPIIb/IIIa, παράγοντας von Willebrand Factor (vWF), λαμινίνη, θρομβοσπονδίνη, ADP, κολλαγόνο κλπ) που βρίσκονται κυρίως στην επιφάνεια των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων. Συγκεκριμένα όλα αυτά τα μόρια βρίσκονται στην υπό-ενδοθηλιακή

στιβάδα στο κατεστραμμένο τμήμα του αιμοφόρου αγγείου, με αποτέλεσμα να αλλάζει η αναδιαμόρφωση του κυτταροσκελετού τους και να αυξάνεται η επιφάνειά τους. Ως εκ τούτου αλλάζει ο μεταβολισμός τους και η ενεργοποίησή τους, που εκδηλώνεται με την αυξημένη προσκόλληση, συσσώρευση και έκκρισή τους [5].

Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξάνεται ως αποτέλεσμα της αντιδραστικότητας των προγονικών μεγακαρυοκυττάρων κατά τη διάρκεια της μόλυνσης, λόγω της δραστηριότητας των απελευθερωμένων προ-αιμοπεταλιακών κυτοκινών. Όταν διαταράσσεται η ακεραιότητα των αιμοφόρων αγγείων και εμφανίζεται φλεγμονή σε σπονδυλωτά, π.χ. λόγω μιας θρομβο-εμβολικής νόσου, τα πρώτα κύτταρα που στρατολογούνται από το αγγειακό ενδοθήλιο είναι τα αιμοπετάλια [7].

Σε αυτή την κατάσταση, το εκτεθειμένο κολλαγόνο που βρίσκεται στο κατεστραμμένο ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων, προκύπτει από τραυματισμό ή από αποικισμό βακτηρίων και ιών, μετά τη σύνδεση με τους υποδοχείς GP των αιμοπεταλίων. Η μη φυσιολογική αυτή κατάσταση προκαλεί τη στρατολόγηση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων, καθώς και την ενεργοποίησή τους, με αποτέλεσμα να προκαλείται η φλεγμονή [7].

Η ενδο-αγγειακή ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μπορεί να συμβεί ως παρεκκλίνουσα απόκριση και αν δεν ελεγχθεί εγκαίρως μπορεί να οδηγήσει σε έξαρση της φλεγμονής, προάγοντας τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τη θρόμβωση. Κατά συνέπεια, αυτά τα συμβάντα μπορεί να είναι επιβλαβή για τον ξενιστή και να προκαλέσουν θρομβο-φλεγμονή. Ο όρος θρομβο-φλεγμονή περιγράφει ευρέως ένα φαινόμενο που εμφανίζει το σχηματισμό ενός θρόμβου ως αποτέλεσμα της διασταύρωσης μεταξύ φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκυττάρων και της πήξης, η οποία περιλαμβάνει μια σειρά από ασθένειες (π.χ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, εγκεφαλικό επεισόδιο, αθηροσκλήρωση και μολυσματικές ασθένειες) [19].

Επιπρόσθετα, τα αιμοπετάλια που «ελέγχουν» το ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων λειτουργούν με τρόπο «touch and go», συμπεριλαμβανομένων των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων του αίματος. Αναλυτικότερα, βρίσκονται σε μια συνεχή ενεργοποίηση λόγω των επιδράσεων του παράγοντα vWF, της

θρομβοξάνης (TxA₂), της P-σελεκτίνης ή του κολλαγόνου. Αυτή η λειτουργία των αιμοπεταλίων που βρίσκονται στο αγγείο, μαζί με την ικανότητα αναγνώρισης των υποδοχέων φυσικής ανοσίας (Pattern Recognition Receptors –PRRs) και τη συμμετοχή σε αμυντικές διαδικασίες, π.χ. στο δίκτυο NETs (Neutrophil Extracellular Traps), στη φαγοκυττάρωση, καθώς και στην παρουσίαση του αντιγόνου μαζί με τα αντιγονο-παρουσιαστικά κύτταρα, τα καθιστούν σημαντικά στοιχεία του ενδοαγγειακού ανοσοποιητικού φραγμού, συμπεριλαμβανομένου του φραγμού κατά των λοιμώξεων, από τη στιγμή της εισβολής του παθογόνου [10].

Επιπλέον, είναι σαφές ότι τα αιμοπετάλια είναι από τα πρώτα κύτταρα που στρατολογούνται σε σημεία φλεγμονής και θρομβο-φλεγμονής, καθώς και διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο. Συγκεκριμένα, η αναστολή των υποδοχέων στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων ή η ενδοκυτταρική τους σηματοδότηση που μεσολαβεί στην αρχική ενεργοποίηση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων μπορεί να αποδειχθεί ως κατάλληλη στόχευση σε θρομβο-φλεγμονώδεις διαταραχές (π.χ COVID-19) [11].

Έτσι, η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει και συζητά εν συντομία τον ρόλο των αιμοπεταλίων στη φλεγμονή. Σε φλεγμονώδεις καταστάσεις τα αιμοπετάλια προκαλούν έκκριση βιολογικών δραστικών ουσιών από δια-μεμβρανικούς υποδοχείς, με αποτέλεσμα να προκαλούν αλλαγή στη δραστηριότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αιμοφόρων αγγείων, καθώς και αλλαγή στη δραστηριότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος του αίματος. Ως αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης, οι ενεργοποιητικές ουσίες που εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων ουσιών που σχετίζονται με την ανοσία, καθορίζουν όχι μόνο την ανοσολογική κατάσταση στα αγγεία, αλλά επίσης ενεργοποιούν την πήξη του αίματος και το σχηματισμό θρόμβων [6].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:

Σκοπός:

Ο σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να προσφέρει μία ενδεδειγμένη εξέταση του συνόλου της βιβλιογραφίας σχετικά με τον ρόλο των αιμοπεταλίων στη φλεγμονή. Οι κύριοι στόχοι της είναι να συνοψίσει την έννοια και τον μηχανισμό της σηματοδότησης των αιμοπεταλίων σε διάφορες φλεγμονώδεις διαδικασίες του ανθρώπινου οργανισμού και πως θα μπορούσαν δυνητικά να εφαρμοστούν ως φαρμακευτικοί στόχοι.

Μεθοδολογία - Σχεδιασμός Μελέτης:

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση από έναν ερευνητή. Διεξήχθη έρευνα στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων Pubmed προς αναζήτηση ιατρικής βιβλιογραφίας σχετικά με τον ρόλο των αιμοπεταλίων στη φλεγμονή. Οι λέξεις - κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση αναφέρονται λεπτομερώς στον παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 1**). Επιπλέον, στην αναζήτηση χρησιμοποιήθηκε η λέξη «AND» και «IN» ανάμεσα στις 2 λέξεις – κλειδιά, έτσι ώστε να συμπεριληφθούν σε μία μελέτη και οι δύο ορισμοί.

Πίνακας 1: Καταγραφή λέξεις - κλειδιών για αναζήτηση της βιβλιογραφίας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ
Platelets AND Inflammation
Platelets AND CD40 Pathway
Cytokine / Chemokine in Platelets
Platelets AND Bacterial infection
Platelets AND Thrombo - inflammation

Platelets IN Hemostasis
Platelets AND Atherosclerosis

Κριτήρια καταλληλότητας:

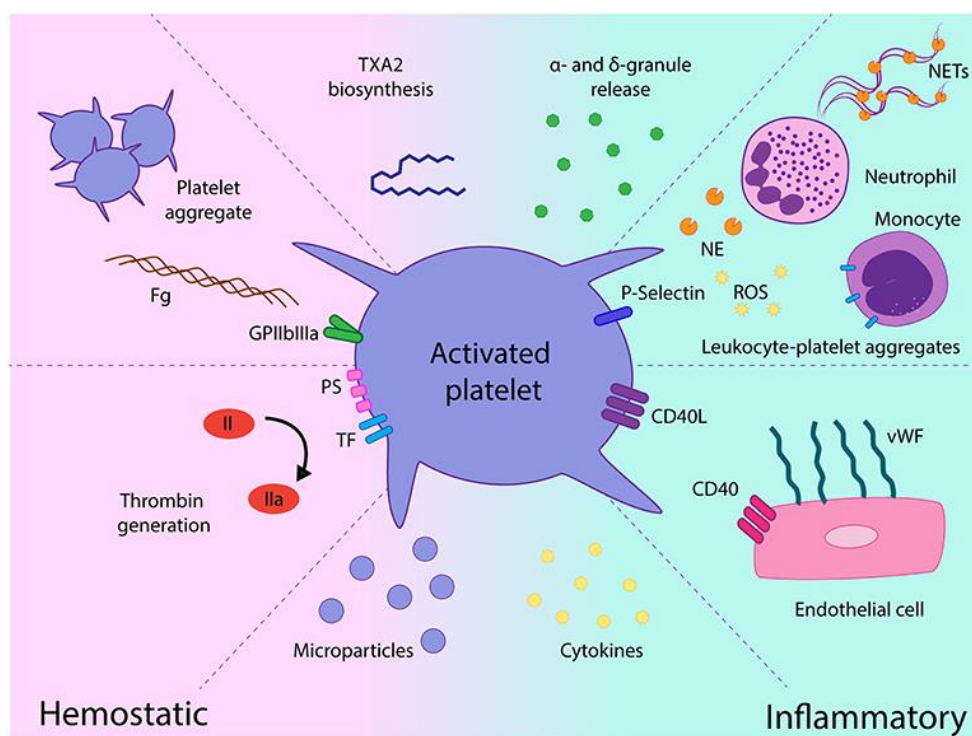
Από την αναζήτηση προέκυψαν 9.472 επιστημονικά άρθρα σχετικά με το αντικείμενο. Επιλέχθηκαν επιστημονικά άρθρα ανασκόπησης (reviews), που είχαν δημοσιευτεί μόνο στην Αγγλική γλώσσα και είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε όλο το άρθρο. Η παρούσα μελέτη επικεντρώθηκε σε έρευνα που διεξήχθη σχετικά πρόσφατα, επομένως όλα τα επιστημονικά άρθρα δημοσιεύτηκαν από το 2010 – 2024.

Από τα παραπάνω κριτήρια κατέληξαν 713 επιστημονικά άρθρα, από τα οποία επιλέχθηκαν 19 άρθρα, με βάση τον τίτλο και την περίληψη, τα οποία βασίζονταν στην εφαρμογή των αιμοπεταλίων σε διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις του οργανισμού και πως αλληλεπιδρούν με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.

Αποτελέσματα:

Στη βασική τους κατάσταση, δηλαδή σε κατάσταση ηρεμίας τα αιμοπετάλια έχουν μία πολύ μικρή ικανότητα να διεγείρουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Μπορούν επίσης και να παρέχουν ανασταλτικά αποτελέσματα μέσω της έκφρασης των μορίων MHC τάξης I λόγω απουσίας συν-διεγερτικών μορίων όπως το CD80 και CD86. Αντίθετα, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκφράζουν μόρια προσκόλλησης που προάγουν την αλληλεπίδρασή τους με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Από αυτά τα μόρια, τα πιο διαδεδομένα και καλά περιγραφόμενα είναι ο υποδοχέας GPIIb/IIIa που βοηθά στη συσσώρευσή τους, τα CD40L κύτταρα που ευνοούν τη στρατολόγηση και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο και η P-σελεκτίνη, μια λεκτίνη που εντοπίζεται εκ νέου στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων κατά την

ενεργοποίησή τους και δεσμεύει τον συνδέτη της PSGL1 [13]. Παρακάτω (**Εικόνα 2**) περιγράφονται αναλυτικά οι αλληλεπιδράσεις των αιμοπεταλίων με τα μόρια προσκόλλησης.



Εικόνα 2: Μηχανισμοί ανοσοθρόμβωσης που συμπεριλαμβάνουν τα αιμοπετάλια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λευκά αιμοσφαίρια [12].

Η σημασία της στενής σχέσης μεταξύ των αιμοπεταλίων και των φλεγμονωδών κυττάρων εντοπίζεται σε διάφορες ασθένειες, όπως στην αθηροσκλήρωση, στη μόλυνση, σε ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις, στη νεοπλασματική νόσο, στη σκλήρυνση κατά πλάκας, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Παρακάτω περιγράφονται εν συντομία η λειτουργία των αιμοπεταλίων στην κάθε μία ασθένεια.

1. Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στη στείρα φλεγμονή

1.1. Αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια θρομβο-φλεγμονώδης διαταραχή, όπου δημιουργείται μία ασταθής πλάκα από ένα λεπτό ινώδες στρώμα που περικλείει ένα φλεγμονώδες διήθημα στο οποίο κυριαρχούν τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα [8]. Έχει παρατηρηθεί συσσώρευση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων στο σημείο της αθηροσκλήρωσης, η οποία προάγει την ανάπτυξη και την εξέλιξη της πλάκας. Αυτό τελικά οδηγεί σε αποσταθεροποίηση του υποκείμενου στρώματος ενδοθηλιακών κυττάρων (EC) με αποτέλεσμα την αστάθεια/ρήξη της πλάκας και την έκθεση της εξωκυτταρικής μήτρας (ECM) και των προ-πηκτικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένου του ιστικού παράγοντα (TF). Η ενδο-αγγειακή έκθεση του TF οδηγεί σε ενεργοποίηση της πήξης και στη δημιουργία θρομβίνης. Με αυτό τον τρόπο, τα αιμοπετάλια συνδέονται με ενεργοποιημένα ECs και λευκοκύτταρα και ξεκινούν τον μετασχηματισμό των μονοκυττάρων σε μακροφάγα [15].

Τα αιμοπετάλια θεωρούνται σημαντικοί οδηγοί παθογένεσης και εξέλιξης της νόσου λόγω της ικανότητάς τους να αλληλεπιδρούν με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και του ενδοθηλίου μέσω της πρόσληψης της LDL-χοληστερίνης [8]. Τα αιμοπετάλια υποστηρίζουν τη μετανάστευση και την ενεργοποίηση μονοκυττάρων, δένδριτικών κυττάρων και ουδετερόφιλων μέσω της απελευθέρωσης διαλυτών φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως το CCL5 και PF4, συμβάλλοντας στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Επίσης, το PF4 μπορεί να επιδεινώσει άμεσα τις αθηρογόνους δράσεις της υπερχοληστερολαιμίας προάγοντας την κατακράτηση λιποπρωτεϊνών [11].

Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι τα σύμπλοκα μονοκυττάρων-αιμοπεταλίων απελευθερώνουν εξωκυτταρικά κυστίδια (EV), τα οποία έχουν ενεργό προ-φλεγμονώδη ρόλο, διεγείροντας την έκκριση κυτοκινών στην αθηρωματική πλάκα. Αυτός ο ρυθμιστικός ρόλος που ασκούν τα αιμοπετάλια στα μονοκύτταρα και στα μακροφάγα δεν περιορίζεται μόνο σε κύτταρα μυελοειδούς προέλευσης [8].

Συνοπτικά, ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην αλληλεπίδραση μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λευκοκυττάρων είναι σημαντικός για την έναρξη και την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής νόσου. Αυτή η γνώση αποτελεί τη βάση για τη χρήση αναστολέων της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων ως θεραπευτική προσέγγιση για την αθηροσκλήρωση. Έτσι, ο αποκλεισμός των υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας που μεσολαβούν στις πρώιμες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων (π.χ., η γλυκοπρωτεΐνη Ib-α) αλλάζει την εξέλιξη και εμποδίζει την ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών σε αθηρωματικές βλάβες και επίσης μειώνει το φλεγμονώδες συστατικό στην πλάκα [8].

2. Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στη μη στείρα φλεγμονή που προκαλείται από μόλυνση

2.1 Σήψη

Την τελευταία δεκαετία, τα αιμοπετάλια έχουν αναδειχθεί ως ένας από τους πιο κρίσιμους παράγοντες στη διαμεσολάβηση της ανταπόκρισης στη λοιμώδη νόσο. Η ικανότητα των αιμοπεταλίων να αισθάνονται και να ανταποκρίνονται σε διάφορα εξωγενή και ενδογενή μολυσματικά και φλεγμονώδη σήματα για την έναρξη της ανοσο-απόκρισης αποδίδεται στο ευρύ φάσμα του συμπληρώματος και των PRRs που εκφράζονται από αυτά, συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων TLR και Fc. Όταν εισέλθει ένας παθογόνος μικροοργανισμός, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκκρίνουν τα κοκκία που περιέχουν διάφορα ανοσοτροποποιητικά και αντιμικροβιακά μόρια, τα οποία είτε βοηθούν στη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων, είτε μπορούν να σκοτώσουν άμεσα τα παθογόνα. Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια που είχαν σήψη, η μείωση των αιμοπεταλίων και η θρομβοπενία συνδέθηκαν με πιο σοβαρή απόκριση στη νόσο, υπογραμμίζοντας τον προστατευτικό ρόλο των αιμοπεταλίων στη σήψη. Η πρώιμη μετάγγιση αιμοπεταλίων έχει αναφερθεί ότι είναι προστατευτική στο μοντέλο των ποντικών που έπασχαν από βακτηριακή περιτονίτιδα. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων για τη μείωση της θρομβοπενίας, βρέθηκε ότι μειώνει τα επίπεδα

στο πλάσμα διαφόρων φλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-6 και ο TNF-α, και επομένως βελτιώνει την επιβίωση [15].

3. Λοίμωξη από τον ιό της γρίπης A

Σε γενικές γραμμές, ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην αντιϊκή άμυνα, συμβαίνει μέσω της άμεσης δράσης τους ή της αλληλεπίδρασης μεταξύ συγκεκριμένων υποδοχέων τους, καθώς και με τη συμμετοχή ουσιών του πλάσματος. Από την άλλη πλευρά, η έμμεση οδός της καταστροφικής επίδρασης των αιμοπεταλίων στους ιούς συμβαίνει ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των λευκοκυττάρων του αίματος ή του αγγειακού ενδοθηλίου από αυτά τα κύτταρα, μέσω πολλών διαφορετικών υποδοχέων των αιμοπεταλίων ή / και ουσιών του πλάσματος [16]. Πιο συγκεκριμένα, η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης A (IAV) χαρακτηρίζεται από παθολογία των ιστών, υπερβολική φλεγμονή και ενεργοποίηση της πήξης στους πνεύμονες. Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα του ξενιστή έναντι των ιών της γρίπης καθώς εκφράζουν διάφορους ανοσοϋποδοχείς και ανοσολογικούς τελεστές κατά την ενεργοποίηση τους από την ιική εισβολή. Έχουν παρατηρηθεί επίσης ιικά σωματίδια IAV εντός των αιμοπεταλίων σε μολυσμένους ασθενείς.

Σε μοντέλα ποντικών της πνευμονικής ιογενούς λοίμωξης, έχει αναφερθεί μία άμεση συσχέτιση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στους πνεύμονες με την εξέλιξη της νόσου. Αμέσως μετά τη μόλυνση με IAV, τα αιμοπετάλια σχηματίζουν συσσωματώματα με μονοκύτταρα. Κατά τη διάρκεια των ιογενών λοιμώξεων, απαιτούνται συχνά αλληλεπιδράσεις αιμοπεταλίων-ουδετερόφιλων για τη στρατολόγηση ουδετερόφιλων στο σημείο της μόλυνσης και οι μελέτες δείχνουν ότι αυτές οι αλληλεπιδράσεις είναι ζωτικής σημασίας για τις απελευθερώσεις στο δίκτυο NET. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις έχουν ως αποτέλεσμα την καταστροφή των ιών από τα αιμοπετάλια λόγω:

- έκκρισης βιολογικών δραστικών ουσιών
- ικανότητας απορρόφησης και φαγοκυττάρωσης
- σχηματισμού «συμπλεγμάτων» με ιούς [16]

4. Λοίμωξη από τον ιό SARS-Corona Virus-2

Οι αρχικές μελέτες αυτοψίας ασθενών με COVID-19 είχαν επιβεβαιώσει τη θρόμβωση που εμφανίζεται ιδιαίτερα μέσα σε μικρά αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια πλούσια σε αιμοπετάλια) στους πνεύμονες, με ή χωρίς αιμορραγία, η οποία είναι χαρακτηριστικό της τυπικής παθολογίας ARDS των διάχυτων οιδηματικών πνευμόνων. Καθώς η πανδημία προχωρούσε, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια που σχετίζονταν με τον COVID-19 περιλάμβαναν τόσο μικροαγγειακά όσο και θρομβωτικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων της πνευμονικής θρόμβωσης στο ήπαρ και σε άλλα όργανα του σώματος. Αυτό αποτέλεσε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας σε ασθενείς με COVID-19 που αφορούσε τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και των αιμοπεταλίων. Η σχετιζόμενη με τον COVID-19 δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων περιλάμβανε αναφορές υπερ-αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων, καταστροφής αιμοπεταλίων και σχηματισμού ανοσολογικού συμπλέγματος αιμοπεταλίων σε ασθενείς ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα τους νόσου [15].

Επιπλέον, παρατηρήθηκε μικρο-θρόμβωση στους πνεύμονες των ασθενών με COVID-19. Οι αλλαγές στα D-διμερή (D-Dimers), στο ινωδογόνο (FIB) και στον αριθμό των αιμοπεταλίων στον COVID-19 υποδηλώνουν την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης [11].

Τέλος, τα αιμοπετάλια μπορεί να επηρεαστούν άμεσα ή έμμεσα από τη μόλυνση του ιού SARS-CoV-2, αφού είναι γνωστό ότι έχουν την ικανότητα να αλληλεπιδρούν με διάφορους ιούς. Οι γνωστοί υποδοχείς για την είσοδο του SARS-CoV-2 στα ανθρώπινα κύτταρα περιλαμβάνουν το ένζυμο μετατροπής τους αγγειοτενσίνης 2 (ACE-2) [15].

5. Βακτηριακές Λοιμώξεις

Θεωρείται επί του παρόντος ότι η συμμετοχή των αιμοπεταλίων σε βακτηριακές λοιμώξεις, προκειμένου να εξαλειφθούν ή να μειωθούν αυτοί οι παθογόνοι μικροοργανισμοί, σχετίζεται με την άμεση επίδρασή τους ή την αλληλεπίδραση μεταξύ συγκεκριμένων υποδοχέων αιμοπεταλίων και βακτηρίων. Για το λόγο αυτό, η έμμεση οδός της καταστροφικής επίδρασης των αιμοπεταλίων στα

βακτήρια εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του αγγειακού ενδοθηλίου ή / και των λευκοκυττάρων του αίματος από τα αιμοπετάλια, με τη μεσολάβηση διαφόρων υποδοχέων ή / και διαφόρων ουσιών του πλάσματος, προκειμένου να ενεργοποιηθούν για την εξουδετέρωση των βακτηρίων [16].

Ο ρόλος των αιμοπεταλίων δεν περιορίζεται στην αιμοστατική απόκριση. Σε ένα μολυσματικό πλαίσιο, τα αιμοπετάλια εκφράζουν πολλά μέλη της οικογένειας των υποδοχέων TLR. Τα TLR 1-10, τα μονοπάτια σηματοδότησης, τα μόρια προσαρμογής και οι παράγοντες μεταγραφής έχουν ταυτοποιηθεί σε ανθρώπους και εκφράζονται όλα με αιμοπετάλια. Αυτά τα TLR επιτρέπουν στα αιμοπετάλια να διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην έμφυτη ανοσία μέσω της αναγνώρισης των PAMP και DAMP. Το TLR 4 αναγνωρίζει το LPS, ένα κύριο συστατικό του τοιχώματος των αρνητικών (-) κατά Gram βακτηρίων [3].

Επιπλέον, τα αιμοπετάλια μεταναστεύουν στο σημείο της βακτηριακής μόλυνσης και μπορούν να παγιδεύσουν μικροοργανισμούς στην επιφάνειά τους, σαρώνοντας μηχανικά το ινώδες και τα βακτήρια, γεγονός που τελικά διευκολύνει την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και τη φαγοκυττάρωση για την εκκαθάριση τους μόλυνσης [13].

Αυτό το μονοπάτι της καταστροφικής επίδρασης των αιμοπεταλίων στα βακτήρια συμβαίνει μέσω:

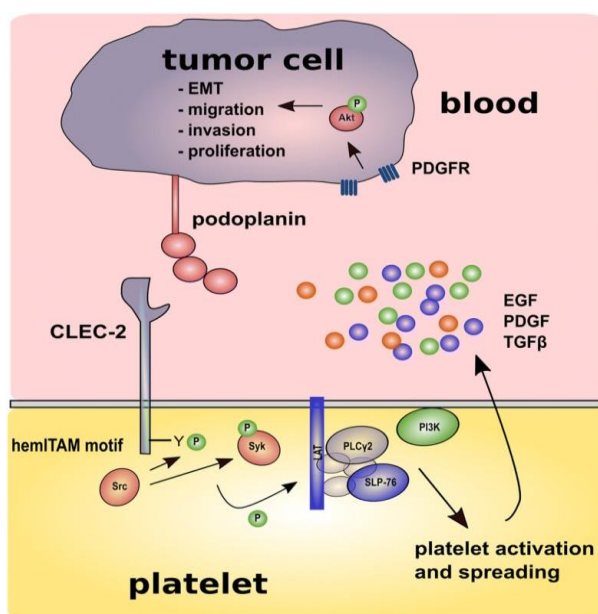
- έκκρισης βιολογικά δραστικών ουσιών
- φαγοκυττάρωσης, μετανάστευσης, προσκόλλησης, απορρόφησης και ενδοκυτταρικής θανάτωσης
- μηχανικής αφαίρεσης βακτηρίων
- δικτύου NET [16]

6. Νεοπλασματική νόσος

Οι ασθενείς με νεοπλασματική νόσο παρουσιάζουν συχνά μια κατάσταση υπερπηκτικότητας με αυξημένο κίνδυνο για θρομβο-εμβολικά επεισόδια. Έχει αποδειχθεί ότι τα καρκινικά κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα αιμοπετάλια που

χειρίζονται τη φυσιολογία τους, ενώ από την άλλη πλευρά, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια φαίνεται να υποστηρίζουν την ανάπτυξη και την εισβολή του όγκου. Συγκεκριμένα, τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια μέσω της έκκρισης παραγόντων τους, όπως η ADP ή μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης. Οι υποδοχείς ITAM των αιμοπεταλίων GPVI και η CLEC-2, όπως φαίνονται και στην **Εικόνα 3** δεσμεύουν την ποδοπλανίνη που εκφράζεται στο διηθητικό μέτωπο πολλών όγκων και συνεπώς συμμετέχουν στην παθογένεση του καρκίνου. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και η έκκριση των παραγόντων PDGF και TGF- β μέσω της ενεργοποίησης της CLEC-2 υποστηρίζει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και τη μετάβαση του επιθηλίου σε μεσεγχυματικό [11].

Ο Mandel J., et al. και οι συνεργάτες του, παρατήρησαν ότι τα συζεύγματα αιμοπεταλίων-καρκινικών κυττάρων στρατολογούν τα μονοκύτταρα στην πρώιμη μεταστατική θέση μέσω χημειοκινών που απελευθερώνονται από αιμοπετάλια όπως το RANTES. Μετά από αυτό, τα στρατολογημένα μονοκύτταρα/μακροφάγα βελτιώνουν την εξαγγείωση των καρκινικών κυττάρων και ενεργοποιούν τον παράγοντα VEGF που αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων και ενισχύει το σχηματισμό μεταστατικών εστιών [11].



Εικόνα 3: Συνεισφορά του υποδοχέα CLEC-2 στην αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με τα αιμοπετάλια [14].

7. Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι μια ετερογενής νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) με σύνθετη παθογένεση που περιλαμβάνει αυτοάνοσες, φλεγμονώδεις, νευροεκφυλιστικές διεργασίες και απομυελίνωση. Στη σκλήρυνση κατά πλάκας τα ανοσοκύτταρα του σώματος επιτίθενται στις μεμβράνες της μυελίνης που περιβάλλουν και προστατεύουν τους νευρώνες του ΚΝΣ. Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες στη σκλήρυνση κατά πλάκας σχετίζεται με σημαντική βλάβη στη μυελίνη και στους νευράξονες, με αποτέλεσμα να οδηγεί σε κλινικά συμπτώματα. Οι Wachowicz B. et al., χρησιμοποίησαν μία πρωτεομική ανάλυση ενεργών βλαβών πολλαπλής σκλήρυνσης, αποκαλύπτοντας την παρουσία πρωτεϊνών που εμπλέκονται στον καταρράκτη της πήξης. Οι πρωτεΐνες αυτές, όπως ο ιστικός παράγοντας (TF) και ο αναστολέας της πρωτεΐνης C αναγνωρίστηκαν σε δείγματα ασθενών που είχαν χρόνια ενεργή πλάκα. Μ' αυτό τον τρόπο υποδεικνύεται ότι ο καταρράκτης της πήξης εμπλέκεται σε παθολογικά στάδια της σκλήρυνσης κατά πλάκας [18].

Ανέφεραν επίσης ότι παρουσιάζεται αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η οποία αξιολογήθηκε από τα αυξημένα επίπεδα των δεικτών ενεργοποίησης των μικροσωματιδίων που προέρχονται από τα αιμοπετάλια (MPs) και από την P-σελεκτίνη που βρίσκεται στις μεμβράνες των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Δεδομένου ότι η σκλήρυνση κατά πλάκας προκαλείται μέσω μετανάστευσης λευκοκυττάρων και μονοκυττάρων από την περιφερική κυκλοφορία στο ΚΝΣ, ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς είναι η αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα λευκοκύτταρα και η απελευθέρωση βιοδραστικών μεσολαβητών [18].

Επιπρόσθετα, ανέδειξαν έναν νέο ρόλο των αιμοπεταλίων που αναγνωρίζει άμεσα μία νευρωνική βλάβη, με αποτέλεσμα να επικοινωνούν με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Τα δεδομένα που περιγράφονται από τους Wachowicz B. και τους συνεργάτες του επιβεβαιώνουν ότι η προσκόλληση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων αυξάνεται σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Αντίθετα, στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή σκλήρυνσης κατά

πλάκας δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αλλά μειώθηκε η δραστηριότητα των ενζύμων που υδρολύουν τα νουκλεοτίδια της αδερίνης στα αιμοπετάλια [18].

Επιπλέον, τα αιμοπετάλια μπορεί να είναι μια βασική πηγή IL-1α που μπορεί να ενεργοποιήσει το ενδοθήλιο του εγκεφάλου και να επιτρέψει την είσοδο λευκών αιμοσφαιρίων, οδηγώντας σε εγκεφαλο-αγγειακή φλεγμονή. Η εγκεφαλο-αγγειακή φλεγμονή συμβάλλει σημαντικά σε διάφορες μορφές εγκεφαλικής βλάβης στη σκλήρυνση κατά πλάκας, και μεταξύ των περιφερικών κυκλοφορούντων κυττάρων, τα κύτταρα που διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην εγκεφαλική φλεγμονή είναι τα αιμοπετάλια.

8. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι αμετάκλητα η κατάσταση όπου οι μηχανισμοί της φλεγμονής των αρθρώσεων είναι οι πιο καλά μελετημένοι. Μέχρι στιγμής, τα δεδομένα που υπάρχουν αναφέρουν ότι τα βασικά κύτταρα που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Παλαιότερα στοιχεία σχετικά με τη συμμετοχή των αιμοπεταλίων στη ρευματοειδή φλεγμονή παρασχέθηκαν από διάφορες αναλύσεις κυτταρομετρίας ροής όπου ανίχνευσαν σημαντικό αριθμό σημασμένων μικρών σωματιδίων αιμοπεταλίων στο αρθρικό υγρό της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αυτά τα μικρο-σωματίδια αιμοπεταλίων (MPs) είναι μικρά κυστίδια επικαλυμμένα με μεμβράνη που απελευθερώνονται από την πλασματική μεμβράνη κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Περιέχουν κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες, μεμβρανικούς υποδοχείς και μόρια σηματοδότησης [4].

Αυτά τα MPs είναι ανιχνεύσιμα σε υψηλά επίπεδα στο αρθρικό υγρό και φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην τοπική ανάπτυξη των κυτοκινών, της IL-1, με αποτέλεσμα να ενισχύουν τη φλεγμονώδη απόκριση των αρθρώσεων. Επιπλέον, τα MPs μπορούν να αλληλεπιδράσουν και να ενεργοποιήσουν αρθρικά κύτταρα που μοιάζουν με ινοβλάστες (FLS), τα οποία είναι σημαντικά

τελεστικά κύτταρα που μεσολαβούν τόσο στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος όσο και στην καταστροφή των αρθρώσεων [4].

Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στα λευκοκύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος ενισχύει τη μεταφορά των λευκοκυττάρων στο ενδοθηλιακό τοίχωμα και έτσι, τα λευκοκύτταρα μπορούν να διευκολύνουν τη μεταφορά των αιμοπεταλίων στον χώρο της άρθρωσης. Επιπλέον, τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν τοπικά σεροτονίνη, η οποία βοηθά στην προώθηση της επίμονης αγγειακής διαπερατότητας που χαρακτηρίζει τη μικρο-αγγείωση του φλεγμονώδους αρθρικού υμένα [4].

Επιπρόσθετα, οι Harifi et al., απέδειξαν ότι τα αιμοπετάλια εμπλέκονται άμεσα στην αρθρική φλεγμονή μέσω της παραγωγής προφλεγμονώδους προστακυκλίνης. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ως πειραματικό μοντέλο τα ποντίκια, τα οποία έπασχαν από φλεγμονώδες αρθρίτιδα, η οποία εξαρτάται από την Cox-1 (Cyclooxygenase – 1). Μ' αυτό τον τρόπο, έδειξαν ότι η έκφραση της Cox-1 των αιμοπεταλίων είναι επαρκής για τη δημιουργία μιας ενεργού αρθρίτιδας. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η οδός λειτουργεί χωρίς τη δημιουργία των MPs και φαίνεται να είναι ένας μηχανισμός εντελώς ανεξάρτητος, μέσω του οποίου τα αιμοπετάλια μπορούν να συμβάλουν στην παθοφυσιολογία της αρθρίτιδας [4].

Τέλος, τα αιμοπετάλια από ασθενείς με ρευματοειδούς αρθρίτιδα εκφράζουν υψηλότερα επίπεδα P-σελεκτίνης και παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες διαλυτής μορφής CD40 (Scd40L). Η έκφραση της P-σελεκτίνης και η έκκριση του Scd40L είναι και οι δύο δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Το MPV είναι σημαντικά χαμηλότερο στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα.

9. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι μια αυτοάνοση χρόνια ασθένεια που προσβάλλει κυρίως το δέρμα, τις αρθρώσεις, τους νεφρούς και το ΚΝΣ. Έχουν αναφερθεί ισχυρές ενδείξεις από αρκετές μελέτες για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια του ΣΕΛ. Η ενεργοποίηση

των αιμοπεταλίων φαίνεται να προκαλείται από την αλληλεπίδραση των κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων με τους υποδοχείς Fc των αιμοπεταλίων. Η αυξημένη εναπόθεση συμπληρώματος στα αιμοπετάλια έχει περιγραφεί στον ΣΕΛ. Παρατηρήθηκε επίσης, ότι οι ασθενείς που είχαν ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης είχαν αυξημένα επίπεδα C1q, C3d και C4d στα αιμοπετάλια. Κατά την εξέλιξη του ΣΕΛ τα αιμοπετάλια συνδέονται άμεσα με μυελοειδή και πλασματο-κυτταροειδή δένδριτικά κύτταρα, προάγοντας την έκκριση της ιντερφερόνης (IFN), η οποία διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΕΛ ενεργοποιώντας τη διαφοροποίηση των δένδριτικών κυττάρων [4].

Οι αυτοάνοσες αντιδράσεις και η άφθονη παραγωγή αντισωμάτων που στρέφονται κατά των κυττάρων του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, θεωρείται ότι συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, στην απελευθέρωση αγγειοδραστικών και θρομβογονικών παραγόντων και στην επιτάχυνση της αθηρογένεσης στον ΣΕΛ. Επιπλέον, το Scd40L είναι πιο άφθονο σε ασθενείς με ΣΕΛ και προάγει τη δραστηριότητα τους νόσου [4].

Τέλος, πραγματοποιήθηκαν 2 τυχαιοποιημένες διπλά-τυφλές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές χρησιμοποιώντας εικονικό φάρμακο (placebo), στις οποίες βρέθηκε ότι οι στατίνες μπορούν να μειώσουν την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και του Scd40L. Ως εκ τούτου, τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με στατίνες επεκτείνονται και εκτός από τη μείωση των λιπιδίων, αφού περιλαμβάνουν μια σειρά αντιφλεγμονωδών επιδράσεων. Έτσι, όλα αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η εναπόθεση συμπληρώματος στα αιμοπετάλια μπορεί να είναι χρήσιμοι βιοδείκτες για τη φλεβική θρόμβωση σε ασθενείς με ΣΕΛ [4].

Συμπέρασμα – Συζήτηση:

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω είναι πλέον σαφές από τα ευρήματα όλων των βιβλιογραφιών ανασκόπησης που χρησιμοποιήθηκαν, ότι τα αιμοπετάλια – οι κύριοι μεσολαβητές των αιμοστατικών λειτουργιών – έχουν εξίσου βασικούς ρόλους ως ρυθμιστές της φλεγμονής και των ανοσολογικών αποκρίσεων που βοηθούν στην έναρξη της φλεγμονής και αποτελούν κύτταρα ζωτικής σημασίας για την επιτυχή άμυνα του ξενιστή [5]. Επιπλέον, έχει μελετηθεί λεπτομερώς η φυσιολογία των αιμοπεταλίων ως έννοια των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και ένας σημαντικός αριθμός άρθρων επιβεβαίωσε πρόσφατα αυτήν την ιδέα [3].

Αν και οι λειτουργίες των αιμοπεταλίων που προάγουν τη φλεγμονή έχουν διευκρινιστεί και είναι πλέον καλά αποδεκτές, σε ζωικά μοντέλα έχει φανεί ότι αυτές οι λειτουργίες πιθανόν να ποικίλουν και να διαφέρουν ανάλογα με συγκεκριμένα ερεθίσματα, ακόμη και στο ίδιο το όργανο. Σε οξείες φλεγμονώδεις αντιδράσεις, η συμβολή των αιμοπεταλίων στη στρατολόγηση ουδετερόφιλων και στο σχηματισμό του δικτύου NET έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν έναν κεντρικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό με πιθανή κλινική σημασία [5].

Η μελλοντική έρευνα θα επικεντρωθεί στον κρίσιμο ρόλο των αιμοπεταλίων ως κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στην ανοσο-απόκριση του ξενιστή. Ένα από τα βασικά μηνύματα αυτής της ανασκόπησης είναι ότι τα αιμοπετάλια εμπλέκονται πλήρως σε φλεγμονώδεις διεργασίες, ιδιαίτερα μέσω του συμπλέγματος CD40L/CD40 [3].

Επιπρόσθετα, η μελέτη των Sharma et al., υποδεικνύει ότι τα αιμοπετάλια συμβάλλουν στον τραυματισμό των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της μόλυνσης από τον ιό της γρίπης, πιθανότατα αυξάνοντας τη φλεγμονή, τη στρατολόγηση ή την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων με διάφορους μηχανισμούς. Επομένως, οι υποδοχείς των αιμοπεταλίων μπορούν να διερευνηθούν για τον εντοπισμό αξιόπιστων θεραπευτικών στόχων. Στην ίδια μελέτη έχει επιβεβαιωθεί ότι η στόχευση των μορίων προσκόλλησης σε αιμοπετάλια, όπως η P-σελεκτίνη, ο υποδοχέας GPIIb/IIIa και στα ουδετερόφιλα το PSGL-1 μπορούν να αναστείλουν τον σχηματισμό συσσωματωμάτων ουδετερόφιλων-

αιμοπεταλίων και ως εκ τούτου να βελτιώσουν την απόκριση της φλεγμονής καθώς και να περιορίσουν τη μικρο-αγγειακή δυσλειτουργία [15].

Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y₁₂ που εφαρμόζονται συνήθως ως αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (π.χ κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη) συμβάλουν στη μείωση των αλληλεπιδράσεων των αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων και μεταβάλλουν τους φλεγμονώδεις βιοδείκτες, που σχετίζονται με βελτιωμένη πνευμονική λειτουργία σε μοντέλα ποντικών που είχαν πνευμονία. Ακόμα, έδειξαν ότι και η θεραπεία με ασπιρίνη μείωσε την παθολογία του ιού της γρίπης Α σε ποντίκια. Τα αρχικά ευρήματα με αναστολείς του υποδοχέα P2Y₁₂ έδειξαν μία βελτιωμένη πνευμονική λειτουργία σε ανθρώπους με πνευμονία [15].

Οι Scherlinger M., et al., λαμβάνοντας υπόψιν το ρόλο των αιμοπεταλίων στην προώθηση τόσο της φλεγμονής όσο και της βλάβης των ιστών, η στόχευση της ενεργοποίησής τους και η στόχευση της αλληλεπίδρασής τους με ανοσοκύτταρα θα μπορούσαν να είναι πολύτιμες στρατηγικές για την ανάπτυξη θεραπειών για φλεγμονώδεις ασθένειες που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα (IMIDs). Οι αναστολείς του υποδοχέα P2Y₁₂ θα μπορούσαν να εφαρμοστούν για τις IMIDs [13].

Ως αποτέλεσμα των προ-φλεγμονωδών επιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων των αντιβακτηριακών και αντιικών ιδιοτήτων, τα αιμοπετάλια είναι σημαντικά στοιχεία που καθορίζουν την αντίσταση και την ενδο-αγγειακή ανοσία. Επιπλέον, ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του αίματος, έχουν τη δυνατότητα να απομακρύνουν βακτήρια και ιούς με διάφορους τρόπους, άμεσα και έμμεσα, διαμορφώνοντας μια συγκεκριμένη ενδο-αγγειακή ομοιόσταση στον τομέα της έμφυτης και επίκτητης ανοσίας [16]. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη των Mandel J. et al., επιβεβαιώνει το ρόλο των αλληλεπιδράσεων μεταξύ αιμοπεταλίων – μονοκυττάρων ή αιμοπεταλίων – μακροφάγων, τις ανοσολογικές αποκρίσεις σε βακτηριακές λοιμώξεις, καθώς και ότι τα αιμοπετάλια συμβάλλουν στην εξέλιξη, στη μετάσταση και στην αγγειογένεση του όγκου με πολλούς τρόπους [11].

Επιπλέον, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και τα MPs είναι ζωτικής σημασίας για τη μετάδοση σημαντικών ασθενειών, όπως οι ασθένειες του ΚΝΣ (π.χ

σκλήρυνση κατά πλάκας, Νόσος Alzheimer κλπ), η αθηροσκλήρωση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο καρκίνος. Για το λόγο αυτό, τα αιμοπετάλια έχουν θεωρηθεί ως βιοδείκτες νευρολογικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Ο Wachowicz B. και οι συνεργάτες του με βάση την ανάλυση μικροσυστοιχιών των χρόνιων βλαβών στην ανθρώπινη σκλήρυνση κατά πλάκας, αποκάλυψαν την υπερ-έκφραση του ειδικού υποδοχέα GPIIb/IIIa για τα αιμοπετάλια. Από τις μελέτες τους, τα αιμοπετάλια εντοπίστηκαν σε φλεγμονή που υπήρχε στο νωτιαίο μυελό και στον εγκέφαλο πειραματικών αυτοάνοσων ποντικών. Μ' αυτό τον τρόπο οι συγγραφείς απέδειξαν ότι στοχεύοντας τον υποδοχέα GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων, η σοβαρότητα της νόσου μειώνεται [18].

Το πρώτο ερώτημα που προκύπτει από την έρευνα των *Harifi et al.*, είναι εάν οι διαθέσιμοι αναστολείς των αιμοπεταλίων, όπως η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη και η πρασουγρέλη θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη ρευματοειδούς αρθρίτιδα. Μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι τα μονοπάτια ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων που εμπλέκονται στη θρόμβωση με εκείνα που εμπλέκονται στη φλεγμονή δεν είναι ακριβώς τα ίδια. Έτσι, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα στο πλαίσιο της θρόμβωσης δεν είναι απαραίτητο να είναι αποτελεσματικά στο πλαίσιο της αρθρίτιδας και μπορεί ακόμη και να επιδεινώνουν τη νόσο [4].

Ως εκ τούτου, είναι κατανοητό ότι υπάρχει ένα ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον στη στόχευση των αιμοπεταλίων για διάφορες φλεγμονώδεις ή ανοσολογικές διαδικασίες του οργανισμού. Οι μελλοντικές προκλήσεις για τη θεραπευτική παρέμβαση των αιμοπεταλίων στις διαδικασίες που συζητήθηκαν προηγουμένως θα είναι ο εντοπισμός φαρμακευτικών προϊόντων που θα εμποδίζουν συγκεκριμένα μόρια-στόχους που εμπλέκονται στη σύνθετη συμβολή των αιμοπεταλίων στη φλεγμονή / ανοσία χωρίς να επηρεάζουν την αιμοστατική τους λειτουργία. Έτσι, η μελλοντική έρευνα θα δώσει στους κλινικούς γιατρούς μια καλύτερη κατανόηση των ανοσολογικών λειτουργιών των αιμοπεταλίων για τη χρήση τους δυνητικά ως θεραπευτικοί στόχοι.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

- [1] Beaulieu LM. And Freedman JE. The role of inflammation in regulating platelet production and fuction. *Thrombosis research*. 2010;125(3):205-9. Published 2010 Mar. doi: 10.1016/j.thromres.2009.11.004
- [2] Chaudhery PK, Kim S and Kim S. An Insight into Recent Advances on Platelet Function in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;27;23(11):6022. Published 2022 May 27. doi: 10.3390/ijms23116022
- [3] Cognasse F, Duchez AC, Audoux E, et al. Platelets as key factors in inflammation: Focus on CD40L/CD40. *Frontiers in immunology*. 2022;3:13:825892. Published 2022 Feb 3. doi:10.3389/fimmu.2022.825892
- [4] Harifi G and Sibilia J. Pathogenic role of platelets in rheumatoid arthritis and systemic autoimmune diseases. Perspectives and therapeutic aspects. *Saudi Medical Journal*. 2016;37(4):354-60. Published 2016 Apr. doi: 10.15537/smj.2016.4.14768
- [5] Herter JM, Rossant J and Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2014;12(11):1764-75. Published 2014 Nov 12. doi: 10.1111/jth.12730
- [6] Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer metastasis reviews*. 2017;36(2):195-198. Published 2017 Jun 30. doi: 10.1007/s10555-017-9677-x
- [7] Huang HS and Chang H. Platelets in inflammation and immune modulations: functions beyond haemostasis. *Archivum immunologiae et Therapie Experimentalis*. 2012;60(6):443-51. Published 2012 Sep 1. doi: 10.1007/s00005-012-0193
- [8] Huilcaman R, Venturini W, Fuenzalida L, et al. Platelets, a key Cell in Inflammation and Atherosclerosis Progression. *Journal Cells*. 2022;17;11(6):1014. Published 2022 Mar 17. doi: 10.3390/cells11061014
- [9] Langer HF. Chronic inflammation in atherosclerosis – The CD40L/CD40 axis belongs to dentritic cells and T cells, not platelets. *Journal of thrombosis and haematostasis*. 2022;20(1):3-5. Published 2022 Jan. doi: 10.1111/jth.15591

- [10] Liverani E, Kilpatrick LE, Tsygankov AY and Kunapuli SP. The role of P2Y₁₂ receptor and activated platelets during inflammation. *Current drug targets*. 2014;15(7):720-8. Published 2014. doi: 10.2174/1389450115666140519162133
- [11] Mandel J, Casari M, Stepanyan M, et al. Beyond Haemostasis: Platelets Innate Immune Interactions and Thrombo-inflammation. *International journal of molecular sciences*. 2022;31;23(7):3868. Published 2022 Mar 31. doi: 10.3390/ijms23073868
- [12] Marin Oyarzum CP and Heller P. Platelets as Mediators of Thromboinflammation in Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Frontiers in Immunology*. 2019;14:10:1373. Published 2019 Jun 14. doi: 10.3389/fimmu.2019.01373
- [13] Scherlinger M, Richez C, Tsokos GC et al. The role of platelets in immune-mediated inflammatory diseases. *Nature reviews, Immunology*. 2023;23(8):495-510. Published 2023 Jan 27. doi: 10.1038/s41577-023-00834-4
- [14] Schlesinger M. Role of platelets receptors in cancer metastasis. *Journal of hematology and oncology*. 2018;11;11(1):125. Published 2018 Oct 11. doi: 10.1186/s13045-018-0669-2
- [15] Sharna S, Tyagi T. and Antoniak S. Platelet in thrombo-inflammation: Unraveling new therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*. 2022;14:13:1039843. Published 2022 Nov 14. doi: 10.3389/fimmu.2022.1039843
- [16] Tokarz-Deptula B, Palma J, Baraniecki K. et al. What Function Do Platelets Play in Inflammation and Bacterial and Viral Infections? *Frontiers in Immunology*. 2021;14:12:770436. Published 2021 Dec 14. doi: 10.3389/fimmu.2021.770436
- [17] Trivigno SMG, Guidetti GF, Barbieri SS and Zara M. Blood Platelets in Infection: The Multiple Roles of the Platelet Signalling Machinery. *International journal of molecular sciences*. 2023;18;24(8):7462. Published 2023 April 18. doi: 10.3390/ijms24087462

[18] Wachowicz B, Morel A, Miller E, and Saluk J. The physiology of the blood platelets and changes of their biological activities in multiple sclerosis. *Acta neurobiologiae experimentalis*. 2016;76(4):269-281. Published 2016. doi: 10.21307/ane-2017-026

[19] William AE Parker and Robert F. Storey. The role of platelet P2Y₁₂ receptors in inflammation. *British journal of pharmacology*. 2024;181(4):515-531. Published 2023 Nov 2. doi: 10.1111/bph.16256