



Trombocyty - ważne komórki układu odpornościowego

Marta Łukaszczyk¹, Joanna Palma¹, Beata Tokarz-Deptuła²,
Agnieszka Bańska⁴, Wiesław Deptuła³

¹Koło Naukowe Mikrobiologów

²Katedra Immunologii,

³Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

⁴ALAB Laboratorium Pracownia Mikrobiologii, ul Stępińska 22/30, 00-739 Warszawa.

Streszczenie

Płytki krwi, inaczej zwane trombocytami, to najmniejsze bezjądrzaste elementy morfotyczne krwi ssaków, o wielkości od około 2 do 4 μm . Komórki te są elementami układu odpornościowego wykazującymi działanie koordynujące zarówno we wrodzonych, jak i w adaptacyjnych mechanizmach odpowiedzi immunologicznej. Obecnie przyjmuje się, że płytki krwi stanowią bardzo ważną integralną część systemu immunologicznego. Są one często pierwszymi respondentami na patogen – bakterię czy wirus – a także elementami, które jako pierwsze pojawiają się, gdy w organizmie ssaków, w tym człowieka, dojdzie do uszkodzenia ściany naczyń krwionośnych – stanu niepokojącego dla homeostazy organizmu.

Słowa kluczowe

płytki krwi, układ odpornościowy, odpowiedź immunologiczna

Summary

Platelets, otherwise known as thrombocytes, are the smallest non-nucleated morphotic blood elements in mammals, from 2 to 4 μm in size. These cells are elements of the immune system that have a coordinating effect in the innate and adaptive mechanisms of the immune response. It is now accepted that platelets are a very important integral part of the immune system. They are often the first responders to a pathogen - a bacterium or a virus, and are

the first to appear when in the body of mammals including humans, there is damage to the blood vessel wall - a state of concern for the homeostasis of the body.

Key words

platelets, immune system, immune response

Wprowadzenie

Płytki krwi, inaczej zwane trombocytami, to najmniejsze bezjądrzaste elementy morfotyczne krwi ssaków, o wielkości od około 2 do 4 μm . Komórki te są elementami układu odpornościowego wykazującymi działanie koordynujące zarówno we wrodzonych, jak i w adaptacyjnych mechanizmach odpowiedzi immunologicznej [6, 19]. Trombocyty powstają w szpiku kostnym, są otoczone błoną komórkową megakariocytów i stanowią dojrzałą formę układu płytkotwórczego. Megakariocyt jest komórką o średnicy 30–160 μm , zawiera wielopłatowe jądro i cechuje się trzy stopniową dojrzałością. W pierwszym stopniu dojrzałości megakariocyty są małe i niedojrzałe i posiadają silnie bazofilną cytoplazmę oraz wysoki stosunek jądrowo-cytoplazmatyczny, natomiast drugi stopień cechuje zmiana stosunku jądrowo-cytoplazmatycznego, jako że cytoplazma staje się obszerniejsza, mniej bazofilna i zawiera pojedyncze ziarenka azurofilne. Megakariocyty będące w trzecim stopniu dojrzewania zawierają obszerną i lekko różową cytoplazmę bogatą w liczne ziarnistości azurofilne, która na obrzeżach pozbawiona jest tych ziarnistości [15]. Megakariocyty będące w trzecim stopniu dojrzewania są w pełni zdolne do produkcji płytek, dzięki powstającym w nich błonom demarkacyjnym, które umożliwiają wydzielenie się płytek, bo z jednej tak dużej i wykształconej komórki może powstać nawet 200 płytek [14]. Płytki krwi mogą żyć w organizmie człowieka od 8 do 12 dni, a ich liczba waha się od 140 do $440 \times 10^9/\text{l}$ [6]. Zawierają one na powierzchni m.in. receptory dla czynników adhezyjnych – integryn i receptorów różnicowania (CD) oraz antygenów MHC klasy I i receptora dla VIII czynnika krzepnięcia, esterazy acetylocholinowej, oraz swoisty znacznik dla płytek HPA [6]. Płytki krwi są komórkami, które w warunkach spoczynkowych mają kształt owalny i są otoczone bezpostaciowym glikokaliksem, jednakże po aktywacji zmieniają kształt na okrągły z licznymi pseudopodiami. We wnętrzu komórki te zawierają także podstawowe organelle, jakimi są ziarnistości α , ziarnistości osmo-

filne, lizosomy i peroksysomy, w których magazynują biologicznie czynne substancje (tabela 1). W wyniku aktywacji płytek substancje te zostają uwolnione na zewnątrz, co powoduje, że płytki krwi nie tylko biorą czynny udział w procesie utrzymania homeostazy organizmu, w tym krzepnięcia krwi, ale także stają się komórkami, które biorą czynny udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu, bo wykazują zdolność procesu fagocytozy oraz wchodzą w interakcje z neutrofilami, monocytami i limfocytami oraz powodują między innymi napływ leukocytów oraz komórek progenitorowych do miejsca wniknięcia patogenu [9, 21, 22].

Tabela 1. Wybrane biologiczne aktywne czynniki uwalniane z organelli płytek krwi [6].

Rodzaj ziarnistości	Związki zaangażowane w ziarnistościach płytek
Ziarnistości α	chemokiny: RANTES; miogeny: PDGF, TGF, EGF, IGF, VEGF białka adhezyjne: witronektyna, fibronektyna, trombospondyna; białka układu krzepnięcia: fibrynogen, czynniki V, VII, XI, XII, płytkowy czynnik h wiążący heparynę, białko S, kininogeny, plazminogen; inhibitory proteaz: α 2-makroglobulina, α 2-antytrypsyna, α 2-antypłazmina, inhibitor C1; inne: albumina, transferyna, immunoglobuliny klasy G, E i M
Ziarnistości osmofilne (ziarnistości δ – gęste)	nukleotydy: ADP, ATP, GDP, serotonina, histamina, epinefryna, jony wapnia i magnezu, pirofosforan, P-selektyna, katecholaminy (noradrenalina/adrenalina)
Lizosomy	enzymy proteolityczne: karboksypeptydazy A i B, katepsyny D i E, kolagenaza, fosfataza kwaśna, sulfataza arylova; glikohydrolazy: heparynaza, β -glukoronidaza, β -galaktozydaza, P-glicerofosfataza, β -glukozydaza, D-glukozydaza, β -fukozydaza, α -mannozydaza i D-mannozydaza
Peroksysomy	katalaza

Płytki krwi a zapalenie

Obecnie wiadomo, że płytki krwi oprócz utrzymania integralności naczyń krwionośnych poprzez udział w procesach krzepnięcia i fibrylizy, stanowią także komórki efektorowe układu odpornościowego, w tym stanu zapalnego [6, 9, 19, 21, 22]. Wiele danych na temat udziału płytek krwi w procesie zapalnym, a więc jako elementu układu odpornościowego, dostarczyły badania dotyczące organizmów bezkręgowych [9]. U tych zwierząt hemocyty, czyli komórki pełzakowate o zdolności do fagocytozy, po-

średniczą w krzepnięciu oraz obronie przeciwko patogenom [16]. Hemocyty są również pierwotnymi komórkami odpornościowymi, posiadającymi zdolności do zainicjowania odpowiedzi humoralnej i komórkowej. Poza funkcjami odpornościowymi mogą w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek zapoczątkować i podtrzymywać krzepnięcie hemolimfy poprzez uwolnienie licznych czynników krzepnięcia takich jak czynnik C i G [9]. Czynniki te reagują wraz z jonami wapnia z rozpuszczalnymi białkami hemolimfy i są podstawowymi elementami krzepnięcia [17]. Ważnymi, intrygującymi faktami w tej obserwacji jest to, że nie tylko uszkodzenie tkanek, lecz także niektóre cząsteczki patogenopochodne, w tym lipopolisacharyd (LPS), są w stanie zainicjować krzepnięcie. Jest to spowodowane bezpośrednim wykrywaniem tych cząsteczek przez rozpuszczalne składniki. Zjawisko to służy do uwięzienia i zabicia patogenów. Uwypukla znaczące fizjologiczne i funkcjonalne nakładanie się homeostazy na mechanizmy odporności u tych organizmów bezkręgowych, zwłaszcza że hemostaza – jak wiadomo – jest ważna zarówno ze względu na prewencję przed skutkami szkodliwego urazu, jak i ze względu na zabijanie obcych „organizmów” [10]. W bardziej złożonych, dłużej żyjących organizmach, chociażby u kręgowców, system odpornościowy wyewoluował i wyodrębnił komórki odpornościowe, do których należą m.in. trombocyty. Gdy u kręgowców dochodzi do potencjalnego uszkodzenia tkanek, a tym samym do zaburzenia integralności naczyń krwionośnych, pierwszymi komórkami, które wówczas każdorazowo się pojawiają, są trombocyty [21, 22]. W miejscu uszkodzenia śródbłonna naczyń i odsłonięcia tkanek podśródbłonkowych dochodzi do przylegania płytek krwi, co spowodowane jest pojawieniem się czynnika von Willebranda (vWF), który tworzy pomosty pomiędzy odsłoniętym kolagenem a glikoproteinami płytek krwi i stanowi zasadnicze ich receptory [5, 15]. Dlatego przyjmuje się, że odsłonięty kolagen wiąże się bezpośrednio do wielu receptorów płytek krwi, m.in. znaczników GPIa/IIa oraz GPVI [17]. Po związaniu się kolagenu z receptorem GPVI trombocytów dochodzi do aktywacji płytek krwi. Tak aktywowane płytki krwi uwalniają substancje, czyli między innymi: ADP, serotoninę oraz mediatory osocza – epinefrynę i trombinę, które aktywują proteiny G płytek krwi, tzw. „receptory sprzęgane” [15]. Powoduje to wzrost wapnia w ich cytozolu i aktywację specyficznych szlaków sygnałowych. Skutkuje to zmianą kształtu płytek krwi z dyskowatego na kolisty z licznymi pseudopodiami oraz aktywację

znaczników integrynowych i uwolnienie zawartości substancji czynnych z ziarnistości znajdujących się w cytoplazmie trombocytów (tabela 1). Substancje uwalniane z ziarnistości biorą udział w stanie zapalnym organizmu, a należy do nich m.in. selektyna P, która to po aktywacji płytek krwi znajduje się na ich powierzchni i pozwala neutrofilom oraz monocytom – komórkom o dużej sile bójczej – wnikać do śródbłonna naczyń krwionośnych [18]. Dowiedziono także, że selektyna P zwiększa napływ limfocytów do miejsca zapalenia oraz zwiększa interakcję pomiędzy płytkami krwi a innymi leukocytami. Zaobserwowano, że zwiększone występowanie płytek krwi związane jest również z różnymi stanami chorobowymi, do których należy między innymi stwardnienie rozsiane i reumatoidalne zapalenie stawów [8]. Wykazano także, że trombocyty odgrywają ważną rolę przy udarze, w którym to agregacja płytek krwi prowadzi do upośledzenia, perfuzji i potencjalnego uszkodzenia tkanek [8]. Warto dodać, że chociaż udar nie jest uznawany za zapalenie, wiele badań [8, 9, 19] wykazało zdolność płytek do łączenia się z endoteliem i funkcjonowania jako most dla przepływających leukocytów, dzięki czemu następuje wzmocnienie odpowiedzi zapalnej. Wykazano, że chociaż na powierzchni endotelium w naczyniach mózgowych występuje mało czynników adhezyjnych, jednak trombocyty po adhezji do tego endotelium są w stanie wytworzyć znacznie większą liczbę ligandów adhezyjnych, łącznie z selektyną P i wieloma ligandami dla integryn. Nadto trombocyty mogą się przyczynić do wywołania zapalenia w udarze poprzez wzrost rekrutacji neutrofilii i monocytów [9]. Trzeba wiedzieć, że płytki krwi nie tylko rezydują śródnaczyniowo, lecz także przechodzą do różnych tkanek – miejsca, gdzie zachodzi odpowiedź immunologiczna. Między innymi rezydują w niekonwencjonalnych obszarach takich jak mięsz mózgu, np. w przebiegu stwardnienia rozsianego [12]. Wiadomo także, że w stwardnieniu rozsianym zmniejszenie liczby płytek krwi prowadzi do zredukowania objawów tej neurozapalnej choroby [8]. Udział trombocytów jest także łączony z reumatoidalnym zapaleniem stawów, mimo że nie jest do końca jasne, jak te „nieruchome” krwinki mogły przenieść się przez endoteliem naczyń maziowych do stawu [4, 17]. Obecnie przyjmuje się, że istnieją dwie możliwości takiego przejścia: albo płytki krwi zostają przeniesione do części maziowej poprzez adhezję do migrujących leukocytów, albo dostają się tam wskutek przeciekającego endotelium naczyń maziowych. Biorąc pod uwagę pierwszy mechanizm, trzeba stwierdzić,

że chociaż w zmienionym zapalnie stawie znajduje się dużo leukocytów wykazujących zawartość markerów płytkowych, samo ich wykrycie nie jest dowodem na to, że interakcje płytkowo-leukocytowe zostały zapoczątkowane we krwi. Natomiast dowód na istnienie modelu przeciekania naczyń wynika z faktu, że pomiędzy komórkami endotelium istnieją małe otwory pozwalające na wydostanie się płynu i cząstek z naczyń i ich wędrówki do przestrzeni maziowej, a jak wykazały obserwacje, zjawisko to ulega wzmocnieniu w obecności trombocytów [17]. Mimo to uznano, że otwory w śródbłonku są zbyt małe, aby przepuścić nienaruszone płytki, i przyjęto, że nie ma dostatecznego dowodu na to, w jaki sposób płytki krwi wchodzą do przestrzeni maziowej [9]. Obecnie przyjmuje się, że najprawdopodobniej płytki same w sobie nie mają bezpośredniego dostępu do maziówki, mają go natomiast mikrocząsteczki trombocyt pochodne (nie obserwuje się ich w chorobach zwyrodnieniowych stawów) [2], obecnie określane jako mikropęcherzyki błonowe lub zewnątrzkomórkowe pęcherzyki błonowe (EV – *extracellular vesicles*). Według tego założenia mikrocząsteczki przypominające trombocyty (wykazują obecność powierzchniowych markerów płytkowych) są obecne w stawach, ponieważ to mikrocząsteczki znacząco mniejsze od trombocytów, co pozwala im na przenikanie przez mikrootwory w śródbłonku i, co ważniejsze, wyprzedzają pojawienie się leukocytów w synowium. To obala hipotezę o wynoszeniu przez leukocyty trombocytów ze światła naczyń. Mikrocząsteczki te w błonie maziowej się akumulują i łączą zrekrutowane później leukocyty, formując charakterystyczne agregaty płytkowo-leukocytowe, obecne w płynie maziowym. Mikrocząsteczki te zawierają mediatory rozpuszczalne i związane z błoną, przez co są w stanie modulować rekrutację leukocytów i ich funkcje efektorowe oraz wpływać na integralność naczyń. Poza pracami sugerującymi infiltrację tkanek przez płytki mikrocząsteczki podczas wspomnianych procesów autoimmunologicznych istnieje wiele danych sugerujących rolę tych komórek w rozwoju procesu autoagresji [9]. Postuluje się, że rozpuszczalny marker zapalenia naczyń CD40L może brać udział w rozwoju tocznia układowego, a ponieważ kluczowym źródłem sCD40L są płytki, uznaje się je za głównych winowajców tej choroby. Ponadto stwierdzono, że zahamowanie CD40 lub CD40L zmniejsza proces zapalny w wielu innych modelach zapalenia [7, 9]. Wykazano także, że zmniejszenie liczby płytek krwi poprawia przeżywalność myszy podatnych na występowanie tocznia, co dowodzi kluczo-

wej roli, jaką w chorobach zapalnych odgrywa ten czynnik dostarczany przez płytki [9].

Płytki krwi a zakażenia bakteryjne i wirusowe

Rola trombocytów związana z wrodzonym systemem odpornościowym została dobrze udokumentowana ze względu na ich udział w odpowiedzi na infekcję, czyli zdolność płytek do wiązania patogenów (bakterii i wirusów), a następnie ich zabijania lub usunięcia z krążenia, a tym samym z organizmu. Nie jest to nowa koncepcja, bo już we wczesnych latach 60. XX w. donoszono o toksynach bakteryjnych aktywujących płytki krwi [6, 21]. Większość badań skupiła się na oddziaływaniu pomiędzy trombocytami a bakteriami Gram-dodatnimi, chociaż przeprowadzono wiele badań dotyczących Gram-ujemnych, np. *Helicobacter pylori* [1]. Oprócz najwcześniejszych badań dotyczących agregacji płytek stymulowanych drożdżami istnieje obecnie sporo prac na temat interakcji pomiędzy bakteriami i wirusami a płytkami. Wykazano, że płytki ulegają aktywacji albo poprzez reakcję z patogenem, albo poprzez produkt wydzielony przez niego. Patogeny mogą połączyć się bezpośrednio z trombocytami lub przez osoczowe białko łączące płytki [1]. Oddziaływanie płytka krwi-patogen jest torowane przez receptory na powierzchni płytek, których trombocyty posiadają wiele, a które zaangażowane są w reakcje immunologiczne [6, 21]. Stwierdzono, że płytki krwi wykazują ekspresję cząsteczek takich jak TLR, zwłaszcza TLR2, TLR4, TLR7 i Dc – SIGN oraz Fc-gamma – RIIa – receptor występujący na typowych komórkach fagocytujących, choć i tę cechę płytki posiadają [6, 11, 21]. Zauważono, że płytki krwi mogą być mediowane zarówno hemostatycznie, jak i immunologicznie, jednak reakcja w obu przypadkach jest skrajnie różna. W wypadku większości bakterii aktywujących płytki wymagane jest związanie się ich z IgG, gdyż ta immunoglobulina wiąże się z Fc-gamma – RIIa na powierzchni trombocytów, co inicjuje ich pobudzenie. Poza rozpoznawaniem patogenów „złapanych” przez leukocyty płytki są także w stanie rozpoznać i odpowiedzieć na patogeny w bezpośredni sposób, niezależnie od jakiegokolwiek pomocy dostarczonej ze strony układu odpornościowego. Aby utrzymać tę zdolność rozpoznawania, płytka krwi musi mieć ekspresję wielu klasycznych receptorów PRR, m.in. receptorów TLR [1, 11]. Na przykład płytki bezpośrednio rozpoznają LPS bakteryjny poprzez TLR4 i ich odpowiedź jest całkiem odmienna od

klasycznych odpowiedzi płytkowych na czynniki aktywujące homeostazę [1]. Podczas gdy trombina lub kolagen indukują agregację i ekspresję selektyny-P na płytkach, LPS nie wymusza żadnej z tych reakcji. Zamiast tego prowadzi do całkowitego związania płytek z neutrofilami. Taki mechanizm z kolei skłania neutrofile do uwolnienia zawartości ziarnistości oraz DNA pokrytego licznymi antybakteryjnymi elementami w celu zniszczenia patogenu. To zjawisko znane jest jako „sieć NET” (czasami określana jako zewnętrzna fagocytoza) i pomimo bezpośredniego udziału neutrofilów tworzą się one także przy obecności płytek. Należy jednak odnotować i taki fakt, że neutrofile reagują na znacznie mniejsze minimalne stężenie LPS niż płytki, co sugeruje, że płytkowa aktywacja TLR4 działa w celu maksymalnej stymulacji neutrofilów prowadzącej m.in. do produkcji „sieci NET” w okresach ciężkiej bakteriemii, choć nie tylko. U myszy pozbawionej cząsteczki adhezyjnej LFA-1 brak jest interakcji płytka krwi–neutrofil, co zmniejsza liczbę sieci NET np. w wątrobie po styczności z LPS w czasie wystąpienia np. infekcji bakteryjnej, prowadząc do znacznego rozpowszechnienia bakterii [1]. Pomimo efektywnego wyłapywania bakterii przez komórki Kupffera w wątrobie uwalnianie „sieci NET” zwiększa czterokrotnie wychwytywanie bakterii w tym narządzie i obecnie ten mechanizm uważany jest za bardzo ważny. Warto dodać, że te obserwacje u myszy przekładają się także na człowieka, jako że wyrzut „sieci NET” następował po ekspozycji neutrofilów na płytki stymulowane uprzednio osoczem pacjentów z sepsą i wykazano, że taka reakcja mogłaby być zakłócona poprzez użycie przeciwciał anti-LFA-1 [1]. Ostatnio dowiedziono, że trombocyty reagują z neutrofilami w odpowiedzi na wirusy, jednak wydaje się, że jest to niezależne od cząstek adhezyjnych LFA-1, ponieważ prawdopodobnie zamiast tej wykorzystywana jest inna cząsteczka adhezyjna – integryna Mac-1 [1]. Taka śródnaczyniowa odpowiedź z wykorzystaniem sieci NET w wątrobie występuje nie tylko w sepsie spowodowanej bakteriami Gram-dodatnimi, jak *Staphylococcus aureus*, oraz Gram-ujemnymi, jak *Escherichia coli*, ale i podczas wirusowych zapaleń wątroby, co sugeruje, że ten mechanizm obronny gospodarza może zostać wdrożony jako odpowiedź na infekcje zarówno bakteryjne, jak i wirusowe [9, 13]. W wątrobie – w odróżnieniu od innych narządów, gdzie neutrofile są rekrutowane głównie w żyłkach postkapilarnych – znaczna większość reakcji płytka krwi–neutrofil i produkcja „sieci NET” w czasie infekcji bakteryjnych i wirusowych zachodzi

w zatokach kapilarnopodobnych. Poza udziałem płytek w „sieci NET” płytki krwi aktywowane przez LPS indukują także degranulację neutrofilii [3] i wspomagają cały proces fagocytozy [6, 9]. Zatem trombocyty nie są biernymi obserwatorami reakcji zapalnej, lecz ich aktywnym uczestnikiem. Eksperymenty dowiodły, że inkubacja aktywowanych neutrofilii z nieaktywnymi lub niezdolnymi do rozpoznawania patogenu płytkami krwi, np. ubogimi w TLR2, nie moduluje odpowiedzi neutrofilii, co dowodzi roli płytek w tych procesach [3]. Dodatkowo płytki są największym źródłem krążącego CD40L – molekuł indukujących neutrofilową produkcję reaktywnych form tlenu – bardzo silnych elementów bójczych niszczących chociażby sfagocytowane patogeny, w tym wirusy [9]. Dlatego przyjmuje się, że płytki nie tylko modułują aktywację neutrofilii, ale również, o czym wspomniano wcześniej, ułatwiają rekrutację i adhezję neutrofilii do miejsca zapalenia. Nadto trombocyty, modulując aktywację śródbłonna naczyń poprzez cząsteczki adhezyjne, między innymi poprzez: selektynę E, ICAM-1, VCAM-1, bezpośrednio wspierają adhezję neutrofilii do śródbłonna naczyniowego [9]. Dodatkowo substancje w ziarnistościach płytek krwi, m.in. chemokiny, po ich aktywacji zostają nagle uwolnione i przyciągają różne komórki układu odpornościowego do miejsc zapalenia. Płytki krwi także wykazują zdolność syntezy dodatkowych mediatorów zapalnych *de novo* takich jak IL-1 β , która zostaje aktywowana podczas zapalenia [9]. Pośredniczą one także w rekrutacji neutrofilii do obszarów zniszczenia naczyń albo do specyficznych łożysk naczyniowych pozbawionych komórkowych cząsteczek adhezyjnych, które wymagane są do adhezji neutrofilów, jako że przyczepiają się za pośrednictwem kompleksu GPIIb-IX-V na płytkach i unieruchomionego czynnika vWF do ostnietego subendotelium oraz poprzez adhezję płytkowego GPVI do kolagenu. Tak przylegające płytki są w stanie wytworzyć ogromne ilości selektyny P, tworząc powierzchnię przyczepu i toczenia się neutrofilii za pomocą wytworzonego przez nie PSGL-1, będącego ligandem dla selektyny P. Natomiast neutrofil silnie przyczepia się do trombocytów poprzez połączenie Mac-1 z fibrynogenem unieruchomionym na płytkowych GPIIb/IIIa i GPIIb [1]. Trombocyty również mogą się przyłączyć do nienaruszonego endotelium naczyniowego, tworząc gęste adhezyjne „poduszki” do „ładowania” dla leukocytów. Takie zjawisko zwiększa sygnały do rekrutacji głównie neutrofilii, choć i innych leukocytów wykazujących aktywność bójczą, do naczyń całkowicie lub

częściowo pozbawionych klasycznych cząsteczek adhezyjnych, co obserwuje się np. w zapaleniach mikronaczyniowych mózgu [1].

Tak jak wspomniano, płytki krwi są także aktywne w zakażeniach wirusowych [1], choć interakcje wirusowe kojarzy się z trombocytopenią, bo wykazano w czasie ich infekcji u ssaków wirusem HIV, grypy, dengi oraz wirusem zapalenia wątroby typu C, w płytkach krwi [11]. W wyniku fali pandemii wirusa grypy H1N1 w 2009 r. uzyskane dane kliniczne wykazały, że u wielu pacjentów wymagających intensywnej opieki medycznej wystąpiła trombocytopenia [9]. Stan ten był głównie zauważalny u pacjentów, którzy byli zainfekowani wirusem, co sugeruje, że podczas ciężkich infekcji dochodzi do utraty płytek, co koreluje z gorszymi wynikami pacjentów. Płytki krwi są więc komórkami do walki z wirusami, bo jak wykazano [9, 11], chronią gospodarza między innymi przed wirusem limfocytowego zapalenia opon mózgowych i są „pomocne” u królików w czasie zakażenia wirusem pomoru królików – RHD [20, 21]. Przyjmuje się, że rola płytek w infekcjach wirusowych opiera się na indukcji neutrofilii przez receptor TLR3, który zwykle kojarzony jest z zakażeniami wirusowymi [21]. I rzeczywiście – w wypadku króliczego wirusa myksomatozy znaczniki te indukują interakcje płytek z neutrofilami, co prowadzi do utworzenia „sieci NET” i redukcji tej infekcji wirusowej [9]. Sposób, w jaki płytki zostają aktywowane przez znacznik TLR3, pozostaje nieznanym (nie mają one wymaganego receptora), za to trombocyty pobrane od zdrowych ludzi posiadają ekspresję białka receptorów TLR [9]. Wykazano, że receptor TLR7 rozpoznaje wzorce, szczególnie jednoniciowy RNA (ssRNA), czyli klasyczny wirusowy PAMP. Badając agonistę TLR7, tj. wirus zapalenia mózgu i mięśnia sercowego – EMCV, wykazano, że płytkowy TLR7 po stymulacji tym wirusem powoduje trombocytopenię oraz degranulację trombocytów [11]. Jednak z uwagi na fakt, że TLR7 jest normalnie obecny w obrębie endosomów komórki (wewnątrz komórki), wirus ten najpierw musi zostać rozpoznany przez inne cząsteczki, aby mógł zostać przekazany do komórki. Niemniej aktywacja płytek poprzez TLR7 prowadzi do fuzji i uwolnienia zawartości ziarnistości α , skutkujących ekspresją CD40L i selektyny P na powierzchni trombocytów, i to właśnie selektyna P wspiera adhezję aktywowanych wirusem płytek do neutrofilii [11]. Zatem można przyjąć, że wirusy są w stanie bezpośrednio aktywować płytki, prowadząc do inicjacji odpowiedzi immunologicznej gospodarza na tę infekcję, choćby przez neutrofile [11]. Ponadto rośnie

także liczba faktów wskazujących, że płytki są niezbędne do przeżycia gospodarza w kontekście niektórych infekcji wirusowych o przebiegu ostrym i łagodnym, co stwierdzono wobec wirusa RHD powodującego pomór królików [20, 21].

Podsumowanie

Obecnie przyjmuje się, że płytki krwi stanowią bardzo ważną integralną część systemu immunologicznego. Są one często pierwszymi respondentami na patogen – bakteria czy wirus – a także są elementami, które pojawiają się jako pierwsze, gdy w organizmie ssaków, w tym człowieka, dojdzie do uszkodzenia ściany naczyń krwionośnych – stanu niepokojącego dla homeostazy organizmu.

Piśmiennictwo

1. Alonso AL, Cox D. Platelet Interactions with Viruses and Parasites. *Platelets*. 26, 317–323, 2015.
2. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, Watts GF, Coblyn JS, Weinblatt ME, Massarotti EM, Remold-O'Donnell E, Farndale RW, Ware J, Lee DM. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science*. 327, 580–583, 2010.
3. Clark SR, Ma AC, Tavener SA, McDonald B, Goodarzi Z, Kelly MM, Patel KD, Chakrabarti S, McAvoy E, Sinclair GD, Keys EM, Allen-Vercoe E, Devinney R, Doig CJ, Green FH, Kuberski P. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med.* 13, 463–469, 2007.
4. Cloutier N, Paré A, Farndale RW, Schumacher HR, Nigrovic P A, Lacroix S, Boilard E. Platelets can enhance vascular permeability. *Blood*. 120, 1334–1343, 2012.
5. Cox D, Kerrigan SW, Watson SP. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J. Thromb. Haemost.* 9, 1097–1107, 2011.

6. Deptuła W, Tokarz-Deptuła B, Stosik M. *Immunologia dla biologów*, Wyd. Naukowe US Szczecin 2008.
7. Elzey BD, Ratliff TL, Sowa JM, Crist SA. Platelet CD40L at the interface of adaptive immunity. *Throm. Res.* 127, 180–183, 2011.
8. Endresen GK. Investigation of blood platelets in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 10, 204–208, 1981.
9. Jenne CN, Kubes P. Platelets in inflammation and infection. *Platelets.* 26, 286–292, 2015.
10. Jiravanichpaisal P, Lee BL, Söderhäll K. Cell-mediated immunity in arthropods: hematopoiesis, coagulation, melanization and opsonization. *Immunobiology.* 211, 213–236 2006.
11. Koupenova M, Vitseva O, MacKay CR, Beaulieu LM, Benjamin EJ, Mick E, Kurt-Jones EA, Ravid K, Freedman JE. Platelet-TLR7 mediates host survival and platelet count during viral infection in the absence of platelet-dependent thrombosis. *Blood.* 124, 791–802, 2014.
12. Langer HF, Choi EY, Zhou H, Schleicher R, Chung KJ, Tang Z, Göbel K, Bdeir K, Chatzigeorgiou A, Wong C, Bhatia S, Kruhlak MJ, Rose JW, Burns JB, Hill KE, Qu H, Zhang Y, Lehrmann E, Becker KG, Wang Y, Simon DI, Nieswandt B, Lambris JD, Li X, Meuth SG, Kubes P, Chavakis T. Platelets contribute to the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Circ. Res.* 110, 1202–1210, 2012.
13. McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, Jenne C. N., Kubes P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host. Microbe.* 12, 324–333, 2012.
14. Maj S, Mariańska B, Seyfriedowa H. *Hematologia*, Wyd. Lek. Warszawa 1996.

15. Micota B, Sadowska B, Różalska B. Rola płytek krwi w zakażeniach. *Postępy Hig. Med. Dośw.* (online), 69, 624–632, 2015.
15. Muta T, Iwanaga S. The role of hemolymph coagulation in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 8, 41–47, 1996.
16. Semple J, Freedman J. The role of hemolymph coagulation in innate immunity. *Cell. Med. Life. Sci.* 67, 499–511, 2010.
17. Simkin PA, Bassett JE. Pathways of microvascular permeability in the synovium of normal and diseased human knees. *J. Rheumatol.* 38, 2635–2642, 2011.
18. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb. Haemost.* 114, 449–458, 2015.
19. Tokarz-Deptuła B. Immunity phenomena in rabbits infected with the RHD virus (Rabbit Haemorrhagic disease). *Pol. J. Env. Stud.*, 2009, 7, 1–81.
20. Trzeciak-Ryczek A, Tokarz-Deptuła B, Deptuła W. Płytki krwi. w: *Immunologia fakty znane i nieznanne*. Red. Deptuła W., Tokarz – Deptuła B., Pisarski R., Wyd. Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej im. Witelona w Legnicy, Legnica–Szczecin 2014.
21. Ważna E, Płytki krwi jako regulatory procesów odpornościowych. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 60, 235–277, 2006.

Address for correspondence / Adres do korespondencji

Wiesław Deptuła
Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński
ul. Felczaka 3c, 71 – 412 Szczecin
tel. 091 444 1605
e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl