

EL PAPEL DE LAS PLAQUETAS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES*

Nora Elena Ramirez-Cruz^{1,3}, Ivan Ilescas³, Belem Gallegos³, Carlos Solorzano², Yobana Perez² y Pedro Hernández Cruz³**

¹Alergia e Inmunología clínica, Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca. Aldama S/N, Paraje "El Tule", San Bartolo Coyotepec, C.P. 71256 Oaxaca, Oaxaca. México.

²Laboratorio de bioquímica de proteínas y glicopatologías asociado a la Facultad de Odontología UABJO y al Centro de Investigación Facultad de medicina UNAM-UABJO. Oaxaca México

³Laboratorio de Glicobiología del Cáncer. Centro de Investigación Facultad de medicina UNAM-UABJO. Facultad de Medicina UABJO Oaxaca México. C.P 68020. Correo E**: fuegoblanco136@yahoo.com.mx

RESUMEN

Las plaquetas, son pequeñas células anucleadas, derivadas de los megacariocitos dentro de la médula ósea, juegan un papel vital en la respuesta hemostática normal al daño endotelial y son elementos clave en el Accidente Vascular Cerebral y el Infarto de miocardio. Las plaquetas tienen un papel importante en la modulación de la respuesta inmune innata ya que poseen actividad fagocítica y antibacteriana rudimentaria y en la respuesta inmune adaptativa, además de que contienen citocinas proinflamatorias como la IL-1, de esta manera modula la respuesta inmune e inflamatoria. En artritis reumatoide las plaquetas y las micropartículas derivadas de las plaquetas pueden acumularse en las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoide, además de que las plaquetas pueden ser esenciales para la progresión de artritis inflamatoria. En lupus eritematoso sistémico, existe un aumento de reactividad de las plaquetas y el aumento de suero CD40L en pacientes con lupus eritematoso sistémico. En esclerosis sistémicas, las plaquetas están activadas en esta enfermedad. En esta revisión se presenta una visión general sobre el papel de las plaquetas en enfermedades autoinmunes.

PALABRAS CLAVE

Plaquetas, enfermedades autoinmunes.

ABSTRACT

Platelets are small anucleate cells derived from megakaryocytes in the bone marrow, play a vital role in the normal hemostatic response to endothelial damage and are key elements in the stroke and heart attack. Platelets play an important role in the modulation of innate immune response because they possess rudimentary activity antibacterial and phagocytic, and in adaptive immune responses. In addition that contain proinflammatory cytokines such as IL-1, in this way modulates the immune response and inflammatory. In rheumatoid arthritis platelets and platelet-derived microparticles can accumulate in the joints of rheumatoid arthritis patients, plus platelets can be essential to the progression of inflammatory arthritis. In systemic lupus erythematosus, there is an increased platelet reactivity and increased serum CD40L in patients with systemic lupus erythematosus. In systemic sclerosis, platelets are activated in this disease. This review presents an overview on the role of platelets in autoimmune diseases.

KEY WORDS:

Platelets, Autoimmune diseases.

INTRODUCCIÓN

Las plaquetas, son pequeñas células anucleadas de $2\mu\text{m}$ de diámetro apróximadamente derivadas de los megacariocitos dentro de la médula ósea, juegan un papel vital en la respuesta hemostática normal al daño endotelial y son elementos clave en el accidente vascular cerebral y el Infarto de miocardio (Fig. 1). Las plaquetas poseen gránulos que contienen sustancias biológicamente activas, los más importantes de los cuales son los gránulos densos, los gránulos alfa y los lisosomas. Cuando las plaquetas se activan, ya sea por adhesión a ligandos de la matriz subendotelial o por agonistas solubles, vacían su contenido a la circulación lo traslocan a su superficie (Fig. 2). El análisis del contenido secretado por las plaquetas revela la presencia de más de 300 moléculas con trombina. El origen de las sustancias bioactivas de los gránulos es la endocitosis y la biosíntesis. Esta última se realiza en los megacariocitos que originaron las plaquetas o internamente por biosíntesis, ya que las plaquetas pueden sintetizar proteínas de forma constitutiva o en respuesta a estímulos fisiológicos porque poseen mRNA y la maquinaria necesaria para hacerlo (1, 2, 3).

Los gránulos densos contienen ADP/ATP, polifosfato inorgánico (PoliP), pirofosfato, serotonina y calcio, y liberan su contenido por exocitosis. Los lisosomas contienen catepsinas, elastasas, fosfatases y glicosidasas que son responsables de la degradación de proteínas de la matriz celular (4, 5).

Las plaquetas, También, liberan eicosanoides, proteína CD154, conocida como ligando de CD40 (CD40L), una potente citocina que activa células inmunes (linfocitos B, células dendríticas) y células estructurales como las endoteliales, además de Factor de Crecimiento Transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) el cual es liberado de las plaquetas en una forma latente y más tarde es activado por diferentes moléculas implicadas en perturbaciones de la matriz extracelular (6). Las plaquetas tienen un papel importante en la modulación de la respuesta inmune innata debido a que poseen actividad fagocítica y antibacteriana rudimentaria (4-6) y en la respuesta inmune adaptativa, además de que contienen citocinas proinflamatorias como la Interleucina-1 (IL-1), de esta manera modula la respuesta inmune e inflamatoria. Las plaquetas, tienen un papel en el inicio de la inflamación, la angiogénesis, la aterosclerosis, el desarrollo y el crecimiento del tumor linfático, así mismo, contribuyen a enfermedades crónicas como la Diabetes mellitus tipo 2 (7). Las plaquetas expresan múltiples moléculas inmuno-moduladoras (ej. P-selectina, Receptores Tipo Toll (TLRs), tales como TLR-2, TLR-4 y TLR-9 (8). La interacción del lipopolisacárido (LPS) de bacterias Gram negativas con el TLR-4 de las plaquetas activa la plaqueta e induce interacción plaqueta-neutrófilo, que conduce a la degranulación de neutrófilos y la liberación de trampas extracelulares que puede matar a las bacterias (9). Se ha demostrado que la secreción de plaquetas estimuladas por LPS potencia la agregación plaquetaria y la formación

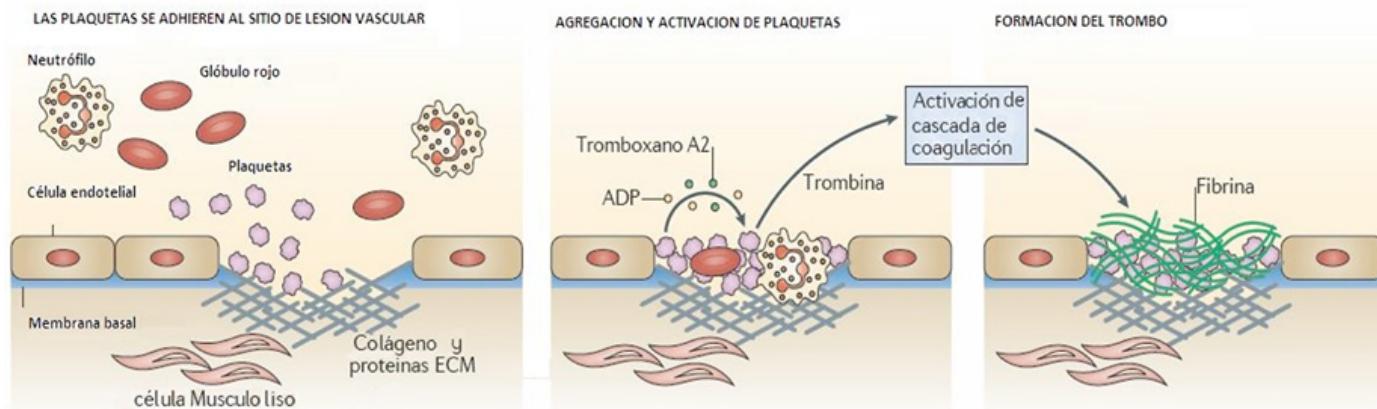


Figura 1. Funciones de la plaqueta en la hemostasia. El principal papel fisiológico de la plaqueta se cree que es la hemostasia. En el primer paso de este proceso, una lesión vascular expone las proteínas de colágeno y la membrana basal lo cual permite que las plaquetas se adhieran al sustrato. Las plaquetas adheridas posteriormente se agregan y liberan mediadores de activación plaquetaria, tales como ADP y el tromboxano A2. Despues de la activación, las plaquetas producen trombina, la cual cataliza la iniciación de la cascada de coagulación que finalmente genera una deposición similar a una malla de fibrina. Esta estructura de componentes forma un tapón hemostático con una fuerza que impide la fuga sanguínea de los restos de la matriz extracelular. (Modificado de la referencia 6).

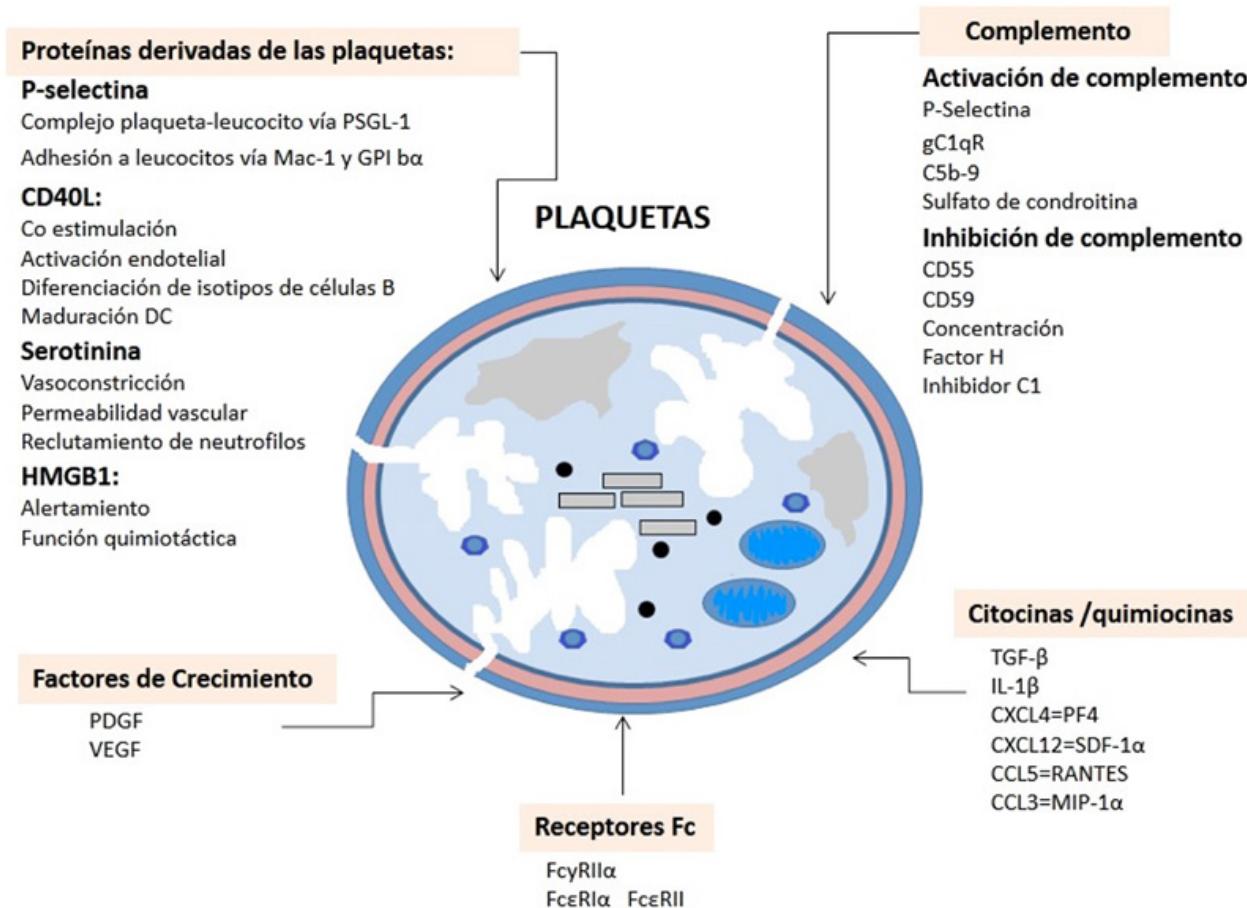


Figura 2. Moléculas expresadas por las plaquetas. (Modificado de la referencia 49).

de trombos vía TLR-4/MyD88, vinculando así la inmunidad innata con trombosis (10). Citocinas como por ejemplo: IL-1 β y TGF- β (Fig. 3) y tienen la capacidad de interactuar con varias células inmunes (8). La interleucina 1 (IL-1 α) plaquetaria dirige la inflamación cerebrovascular mediante la inducción de la activación de células endoteliales del cerebro e incrementa su liberación de la quimiocina CXCL1 (Fig. 3). La IL-1 derivada de plaquetas también estimula la producción de citocinas (ej. IL-6 e IL-8) por las células del músculo liso vascular (3). Las plaquetas participan en procesos inflamatorios (11). Las plaquetas activadas se han implicado en varias condiciones patológicas como la aterosclerosis, esclerosis múltiple (EM), artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) y esclerosis sistémica (ES) (12-17). Tras la activación, las plaquetas liberan el contenido de sus α -gránulos secretando una variedad de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento. Las plaquetas no sólo responden por la liberación inmediata de sus gránulos, sino que también son capaces de modificación post-transcripcional del

RNA que se ha empaquetado durante la formación de plaquetas a partir de megacariocitos. Como resultado, las plaquetas son capaces de producir más de 1100 proteínas identificadas por proteómica (18). Aproximadamente, un billón de las plaquetas circulan en la sangre de un humano adulto, por lo que tienen la capacidad de desempeñar un papel centinela y proporcionar señales tempranas a las células inmunes, debido a elevada proporción en circulación y su capacidad para liberar mediadores de la inflamación (19, 20).

PLAQUETAS Y ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento es un mecanismo de defensa cuya misión principal es eliminar patógenos de la circulación. Existen tres vías de activación: clásica, alternativa y de las lectinas. La importancia de este sistema se manifiesta porque la ausencia o anomalías en algún componente pueden causar enfermedades graves e incluso letales. En la ruta clásica (incluyendo el sistema de ataque a la membrana), los componentes son: C1q, C1r, C1s, C4,

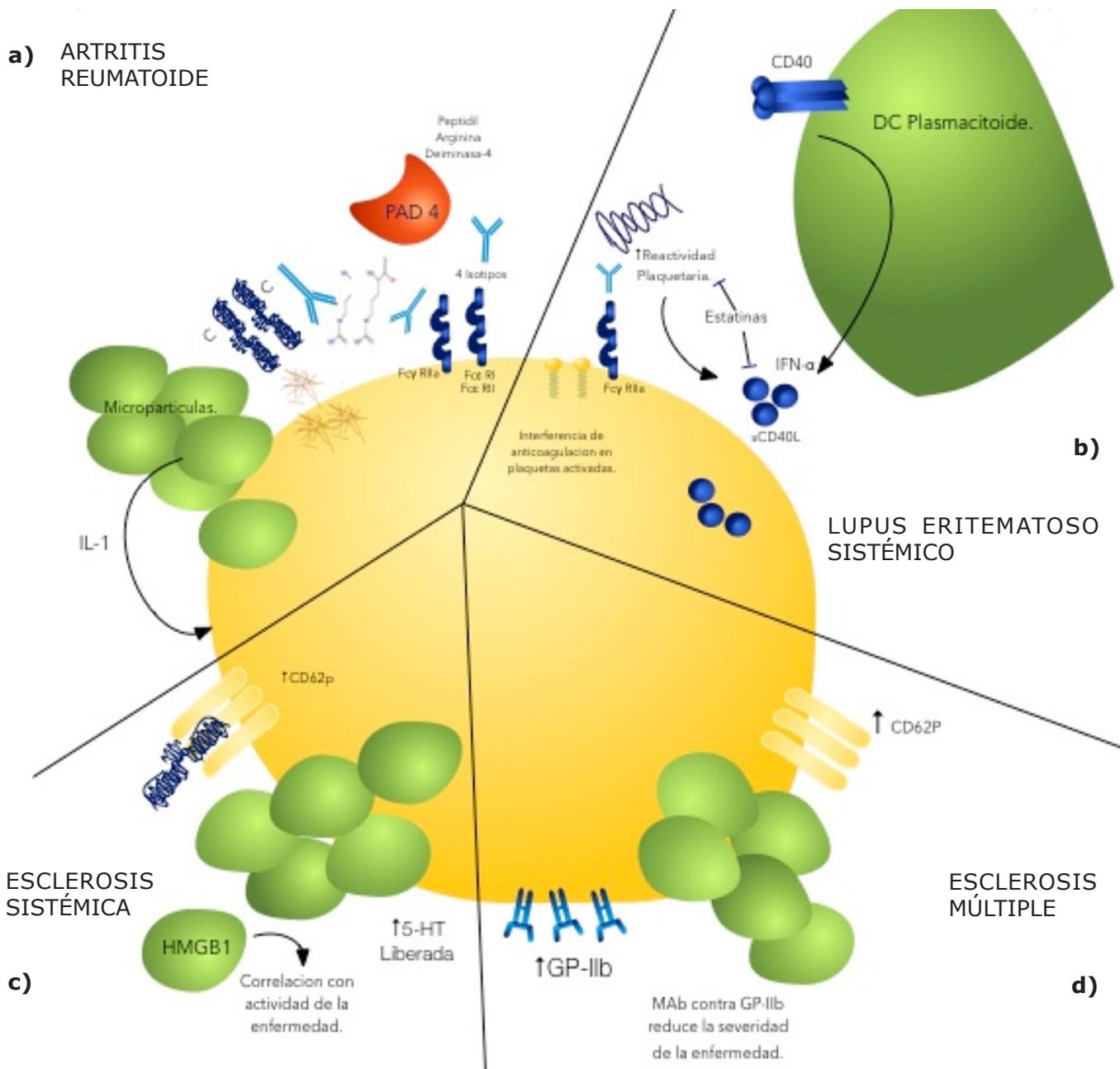


Figura 3. Las Plaquetas en enfermedades autoinmunes. a) ARTRITIS REUMATOIDE: El Fibrinógeno, vimentina, colágeno tipo II y enolasa se transforman en autoantígenos al ser modificados postraslacionalmente por la enzima deaminasa de peptidlarginina (PAD4) que conduce a la conversión de residuos de arginina por citrulina, dichos antígenos son blanco de autoanticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA), éstos son de los 4 isotipos secretados IgM, IgG, IgA e IgA, que tienen la capacidad de activar a las plaquetas a través de los receptores Fc_YRIIA, Fc_εRIa y Fc_εRII. La plaqueta activada produce fibrinógeno y expresa vimentina, el sinovio hemorrágico puede sinergizar la formación de éstas proteínas citrulinadas. Las micropartículas plaquetarias en líquido sinovial amplifican inflamación articular vía liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1, la IL-1 y otros citocinas proinflamatorias promueven la producción de micropartículas plaquetarias. b) LUPUS ERITEMATOSOS SISTEMICO: Las plaquetas son la fuente principal de sCD40L (marcador de inflamación vascular) y traduce en reactividad plaquetaria, las estatinas reducen la reactividad plaquetaria y la producción del sCD40L, FCyRIIa de las plaquetas, reconoce los complejos inmunes circulantes, incrementando la activación plaquetaria. Plaquetas activadas interactúan con células dendríticas plasmacitoídes e incrementan la producción de IFN- α por interacción de CD40-sCD40L. Uno de los diferentes mecanismos propuestos para los eventos trombóticos dado por Los anticuerpos anti fosfolípidos es por unión de los fosfolípidos expresados en plaquetas activadas, promoviendo aún más la activación de la misma. c) ESCLEROSIS SISTEMICA: Las plaquetas expresan niveles altos de P-selectina (CD62p), que origina una unión a fibrinógeno más fuerte; la activación plaquetaria libera micropartículas que contienen HMGB1, una alarma-*sello* característico de la necrosis, que correlaciona en esta enfermedad con la actividad de la misma. El exceso de 5-HT derivado de plaquetas se ha observado en éstos pacientes correlacionándolo con la disminución de la función pulmonar. d) ESCLEROSIS MÚLTIPLE las plaquetas tienen expresión de CD62p elevada e incremento en la producción de Micropartículas. Existe sobre regulación de receptor GPIIb.

C2, C3, C5, C6, C7, C8 y C9. Muchos de ellos son proenzimas (zimógenos) que requieren su rotura proteolítica para convertirse en enzimas activas.

Los factores del complemento C1q, C4, C3 y C9 se encuentran en la superficie de las plaquetas activadas (21). La activación del complemento específica en plaquetas, está asociada con la secreción de sulfato de condroitina y la expresión en la superficie de la P-selectina, que ayuda en la formación del complejo de C3 convertasa de la vía alternativa en la superficie de las plaquetas, asociada como una proteína de unión a C3b y gC1q-R (21). En contraste, gC1q y sulfato de condroitina activan la vía clásica, éste último es el glucosaminoglicano más abundante en el plasma humano y se almacena principalmente en los α -gránulos de las plaquetas (22). Sin embargo, la activación del complemento en la superficie celular de las plaquetas es un evento bien controlado como se indica por la presencia de muchos factores reguladores del complemento sobre la superficie de las plaquetas (CD55, CD59 y clusterina) y la capacidad de las plaquetas para liberar Factor H y el inhibidor de C1 (INH C1) desde los α -gránulos. Otro mecanismo probable por el cual las plaquetas pueden activar el complemento es vía de la captura de complejos inmunes en su superficie. El único receptor que se expresa en plaquetas es el receptor de baja afinidad para IgG (Fc γ RIIA), el cual une complejos inmunes, generados por enfermedades como: Trombocitopenia autoinmune, purpura trombocitopenia y lupus eritematoso (23). Las plaquetas por lo tanto, representan una herramienta poderosa para la eliminación de los complejos inmunes de IgG y la prevención de la deposición de complejos inmunes generadoras de daño en los órganos. La cadena FcR-c común en las plaquetas se colocaliza con GPVI (exclusivamente expresado en plaquetas y megacariocitos), formando un receptor de colágeno de plaquetas crítico para la activación de plaquetas mediada por colágeno (23). Se ha reportado que al receptor de colágeno VI como el principal activador para la producción de micropartículas de plaquetas mediada en la AR (15).

PLAQUETAS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Artritis reumatoide (AR)

La AR es la enfermedad inflamatoria poliarticular más común y afecta aproximadamente al 1% de la población adulta occidental, está caracterizada por destrucción progresiva de la sinovia articular como resultado de inflamación crónica. Una de las características de la AR es la producción de anticuerpos en contra de moléculas, células o te-

jidos propios, denominados autoanticuerpos. En la AR, Los autoanticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA), reconocen a un grupo de autoantígenos que son modificados posttranslacionalmente por la enzima deaminasa de peptidilarginina (PAD4) que conduce a la conversión de arginina por citrulina, siendo altamente específicos para la AR y reconocen péptidos citrulinados de fibrinógeno, vimentina, el colágeno tipo II y enolasa. Un 50-70% de los pacientes con AR son ACPA positiva y los niveles de ACPA se pueden observar varios años antes de la aparición de la enfermedad (25); así mismo predice el pronóstico de la enfermedad ya que los pacientes positivos muestran una evolución de la enfermedad más grave que requiere un régimen de tratamiento más agresivo. Existen diferentes isotipos de anticuerpos ACPA: IgM-ACPA, IgG-ACPA, IgA-ACPA e IgE-ACPA (24). Debido a su expresión de Fc γ RIIA y a los receptores de alta y baja para IgE (Fc ϵ RIa y Fc ϵ RII/CD23 respectivamente), las plaquetas pueden ser activadas de manera específica por ACPA que puede explicar el incremento de la activación plaquetaria observada en los pacientes con AR (25). Por otro lado las plaquetas podrían desempeñar un papel importante en la generación de ACPA ya que las plaquetas activadas producen altas cantidades de fibrinógeno y expresan vimentina en la superficie, ambas proteínas son objetivos para el proceso de citrulinación. El fibrinógeno en sí mismo se ha identificado como un modulador importante de muchas enfermedades inflamatorias. Una de las observaciones más sorprendentes en la AR es la acumulación de fibrina en la membrana sinovial indicativa de la activación plaquetaria y subsiguiente hemorragia dentro de la articulación (26). Los depósitos de fibrina persisten durante la progresión de la enfermedad y además, los productos de degradación de fibrina como D-dímero se utilizan comúnmente como biomarcadores de la inflamación. Los neutrófilos son los primeros leucocitos que se movilizarán para el sitio de la lesión y quedan atrapados en la red de fibrina. La activación local de ambos plaquetas y neutrófilos en el sitio de sangrado sinovial, podría sinergizar la formación de fibrinógeno/vimentina citrulinados por acción de la enzima deaminasa de peptidilarginina (PAD4), en el líquido sinovial de pacientes con AR (27); las formas citrulinadas de fibrinógeno, fibronectina y vimentina se han detectado en el fluido sinovial de pacientes con AR y podrían convertirse en dianas para la respuesta inmune mediada por ACPA (28) (Fig. 3). Niveles elevados de plaquetas en el líquido sinovial se asocian con factor reumatoide (FR) y los marcadores de activación de leucocitos sinoviales en la artritis inflamatoria neutrófílica (29). Se ha demostrado que las plaquetas interactúan y

se adhieren a células endoteliales y leucocitos en los vasos sinoviales inflamados, y la presencia en el suero de P-selectina y sCD40L derivados de las plaquetas correlacionan con la actividad de la AR (20, 30). Las micropartículas de plaquetas están presentes en el líquido sinovial de pacientes con AR. Estas micropartículas de plaquetas de pequeño tamaño (0.1-1.0 μ m de diámetro) se caracterizan por marcadores de activación de superficie (CD62P), contienen factores liberados tras la activación (CD40L, citocinas y quimiocinas) y se adhieren a una variedad de células, además amplifican la inflamación de las articulaciones a través de la liberación de citocinas pro-inflamatorias como la IL-1. Además, el receptor GPVI y el Fc γ -R común fueron identificados como los principales activadores de la producción de micropartículas proinflamatorias plaquetarias (15).

Lupus eritematoso sistémico (LES)

El LES es una alteración autoinmune que puede afectar todos los órganos y tejidos, es una enfermedad inflamatoria sistémica caracterizada por una respuesta inmune dirigida contra componente nuclear y resulta en daño tisular mediado por auto-anticuerpos, con manifestaciones clínicas diversas que van desde muy simples como: Fatiga y úlceras orales, hasta manifestaciones renales y neurológicas que ponen en peligro la vida, tiene actividad fluctuante con remisiones y exacerbaciones; además de ser una enfermedad multifactorial, el desarrollo temprano de aterosclerosis representa una gran contribución de la morbilidad y la mortalidad observada en el LES; pero el riesgo cardiovascular excesivo no sólo se explica por la presencia de factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, dislipidemia, hipertensión, tabaquismo y diabetes); el ligando de CD40 (CD40L), es un marcador de la inflamación vascular, y las plaquetas son la fuente principal de CD40L presente en circulación, por lo que de esta manera las plaquetas tiene una función importante en la aterosclerosis, en él LES, se ha reportado un aumento de reactividad de las plaquetas y el aumento en el suero del ligando de CD40 (CD40L) en pacientes con LES (31). En ratones propensos a lupus (prl) la disminución de plaquetas mejoró todas las mediciones de la actividad de la enfermedad y la supervivencia global. Los efectos benéficos del tratamiento con estatinas, que junto a su efecto reductor de lípidos tiene una serie de efectos anti-inflamatorios, incluyendo una reducción de la reactividad plaquetaria y de CD40L en circulación, como se demostró en dos ensayos clínicos controlados con placebo, doble

ciego, aleatorizados (32, 33). Se ha mostrado que el Fc γ IIa que media el reconocimiento de complejos inmunes circulantes es responsable del incremento en la activación plaquetaria, ya que el bloqueo del receptor Fc γ IIa o la disminución en el suero de las inmunoglobulinas disminuye la activación de plaquetas. Las plaquetas activadas interactúan con las Células Dendríticas plasmacitoides y mejorar la producción de IFN- α través de las interacciones de CD40-CD154 (34). Los anticuerpos antinucleares (ANA) y los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) están presentes en la mayoría de pacientes con LES y correlacionan con la actividad de la enfermedad y el daño tisular subsecuente; los anticuerpos antinucleares y antifosfolípidos son un factor de riesgo importante para mortalidad cardiovascular en LES; la presencia de aPL resulta en un incremento en el riesgo de futuros eventos trombóticos (35). Dos posibles mecanismos contribuyen al incremento de trombosis: a) interferencia del sistema de anticoagulación dependiente de Fosfolípidos (PL) y b) por incremento en la producción de trombina o por unión del PL expresado en plaquetas activadas, y de ese modo aún más la activación de la misma, también conocido como el fenómeno del "doble hit" (36). Un incremento en el depósito de complemento sobre plaquetas ha sido descrito en LES, especialmente en pacientes con historia de trombosis venosa. Niveles elevados de la subunidad q de la proteína del complemento C1 (C1q), el fragmento de 302 aminoácidos (C3d), en la cadena alfa de la proteína del complemento C3b, se forma cuando esta proteína es inactivada y el fragmento mayor (C4d) que se forma cuando la proteína del complemento C4 es dividida por la proteína del complemento C1s; se encuentran presentes en plaquetas. Los niveles de C4d unidos a plaquetas correlacionan con la actividad de la enfermedad y se asocia con la presencia de aPL. El aumento de C4d sugiere que la activación plaquetaria y el depósito del complemento en plaquetas puede ser un biomarcador útil en pacientes con LES (Fig. 3).

Esclerosis sistémica (ES)

La ES; es una enfermedad autoinmune con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, caracterizado por falla orgánica múltiple. Los tres sellos fisiopatológicos característicos son: El depósito excesivo de tejido conectivo, inflamación y autoinmunidad y la disfunción vascular, incluso antes de que la fibrosis tisular sea evidente, los pacientes presentan microangiopatía causada por el daño endotelial en curso y la posterior activación de plaquetas. Debido a que las plaquetas mantienen la integridad de los

vasos, se sabe desde hace mucho tiempo, que las plaquetas están activadas en ES (17). El incremento de la agregación plaquetaria y los niveles elevados de diversas moléculas derivadas de plaquetas (factor 4 plaquetario, factor de crecimiento derivado de plaquetas y β -trombomodulina) son detectadas en pacientes con ES (37). Se ha descrito que las plaquetas de estos pacientes, no solo expresan altos niveles de P-selectina y muestran una unión al fibrinógeno más fuerte, comparados con controles sanos, también liberan micropartículas que contienen HMGB1 que correlaciona con la actividad de la enfermedad (38, 39). HMGB1 es una proteína de unión a la cromatina nuclear que se libera pasivamente por las células necróticas, pero también puede ser excretada a partir de células inmunes activadas y plaquetas. HMGB1 es una alarma y, como tal, es una molécula de sello de la necrosis. Actúa como un regulador de la inmunidad innata y adquirida por el aumento de la expresión de moléculas de adhesión necesarias para el reclutamiento de leucocitos mediante la activación de las células endoteliales. Por otra parte, la HMGB1 también puede inducir la secreción de citocinas proinflamatorias y promover la maduración de células dendríticas o DC (40). La principal causa de mortalidad en la esclerosis sistémica, es la enfermedad pulmonar. La lesión pulmonar histológica puede ser detectada hasta en el 80% de los pacientes y resulta en insuficiencia respiratoria progresiva. La activación plaquetaria desempeña un papel importante durante la lesión pulmonar como los pulmones se consideran un sitio secundario de trombopoyesis, además por la vasculatura pulmonar de los pacientes con esclerosis sistémica está expuesta crónicamente a los mediadores inflamatorios liberados en el torrente sanguíneo, que activan a los megacariocitos, por lo que la microangiopatía típica observada en pacientes con esclerosis sistémica proporciona un fuerte estímulo activador de plaquetas. El exceso de 5-HT derivado de plaquetas se ha observado en pacientes ES y se ha ligado a la disminución de la función pulmonar debido a la vasoconstricción y la fibrosis tisular (41). La síntesis defectuosa de la prostaciclina endotelial (PGI2) también contribuye a la vasoconstricción microvascular observada. PGI2 es un fuerte inhibidor de la activación plaquetaria. La combinación de la reducción de la producción de PGI2, junto con la estimulación continua del colágeno seguido de la producción de tromboxano A₂ (TXA₂) proporciona un circuito de retroalimentación positivo para la activación y agregación de plaquetas. Análogos sintéticos de PGI2 son ampliamente utilizados en la esclerosis sistémica, con buena evolución clínica. Dicho hallazgo debe tomarse de

manera cautelosa, debido a que la PGI2 también favorece la diferenciación de las células T induciendo la respuesta TH17 (42) (Fig. 3).

Esclerosis Múltiple (EM)

La EM, es una enfermedad del sistema nervioso central, caracterizada por manifestaciones neurológicas y de alteración cognitiva. El sello característico es la desmielinización de la materia blanca en el sistema nervioso central, inflamación perivascular, daño axonal y disruptión de la barrera hematoencefálica y la destrucción de oligodendroцитos. La EM se ha asociado con un incremento a largo plazo de riesgo de tromboembolismo venoso comparado con la población general, sugiriendo un papel para las plaquetas (43). Se ha descrito una activación incrementada de las plaquetas en la sangre periférica de pacientes con EM como lo indica la expresión incrementada de CD62p y el incremento en la producción de micropartículas. Además el análisis de microarreglos en lesiones de EM crónica en humanos reveló una sobreexpresión de receptor GPIIb específico de plaquetas (13). Se han identificado plaquetas en lesiones de EM en humanos, como sucede en el modelo murino de encefalomielitis autoinmune (EAE). Además los síntomas de EAE, correlacionan con los niveles de factor activador de plaquetas (PAF) que es similar a lo observado en LCR de pacientes con EM en remisión (44). La serotonina derivada de plaquetas modula la inflamación cerebral promoviendo el reclutamiento de neutrófilos (45).

Las plaquetas también contribuyen a la modulación del líquido cefalorraquídeo (LCR), se ha demostrado que la IL-1 α derivada de plaquetas impulsa la activación cerebrovascular por la regulación positiva de moléculas de adhesión y quimiocinas; como consecuencia de la fuga de LCR, el fibrinógeno del plasma puede extravasarse en la lesión; el depósito de fibrina contribuye al daño axonal mediante la inducción de agrupación y activación de la microglia (macrófagos residentes en el sistema nervioso central) antes de la aparición clínica de la EAE (46). El fibrinógeno también contribuye a la inflamación local, activando astrocitos (47) (Fig. 3). El fármaco antiplaquetario más comúnmente utilizado es el ácido acetilsalicílico inhibidor de la COX1, las plaquetas maduras sólo expresan la COX1 y la acetilación irreversible de la COX1 por la aspirina previene la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂), una molécula de activación de plaquetas. La biosíntesis de TXA₂ se incrementa en pacientes con LES y se asocia con la actividad de la enfermedad, los niveles de TNF- α y los eventos cardiovasculares adversos.

PERSPECTIVAS

Las plaquetas son pequeñas células que se originan de los megacariocitos en la médula ósea, juegan un papel importante en las etapas iniciales del proceso de coagulación. Después de la activación, las plaquetas producen trombina y fibrinógeno que inician la cascada de coagulación. Plaquetas disfuncionales pueden causar varios tipos de enfermedades, además; las plaquetas activadas como hemos visto en esta revisión juegan un papel en varias condiciones patológicas como: esclerosis múltiple (ES), artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) y esclerosis sistémica (ES). Tras la activación, las plaquetas liberan el

contenido de sus gránulos- α , que contienen una variedad de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento. Las plaquetas son capaces de llevar a cabo la modificación post-transcripcional del RNAm, que se forma desde el megacariocito. Como resultado, las plaquetas son capaces de producir más de 1100 proteínas por lo que, el conocimiento de los mecanismos moleculares que regulan la adhesión y la interacción química de las plaquetas con las células endoteliales y con los leucocitos, así como la inclusión del estudio del proteoma y de los microRNA de las plaquetas son herramientas que ayudarán a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. 

REFERENCIAS

1. Thon JN, Montalvo A, Patel-Hett S, Devine MT, Richardson JL, Ehrlicher A, Larson MK, Hoffmeister K, Hartwig JH, Italiano JE Jr (2010) Cytoskeletal mechanics of proplatelet maturation and platelet release. *J Cell Biol* 191:861-74.
2. Italiano J E, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, Ryeom S, Folkman J, Klement GL (2008) Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood* 11:1227-33.
3. Sehgal S, Storrie B (2007) Evidence that differential packaging of the major platelet granule proteins von Willebrand factor and fibrinogen can support their differential release. *J Thromb Haemost* 5: 2009-16.
4. Blair P, Flaumenhaft R (2009) Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 23: 177-89.
5. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E (2008) Platelets wound healing. *Front Biosci* 13: 3532-48.
6. Semple W, Italiano JE, Freedman J (2011) Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 11:264-74.
7. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, French PA, Dauerman HL, Becker RC (2009) Platelet Colloquium Participants. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost* 7:1759-66.
8. Aslam R, Speck ER, Kim M, Crow AR, Bang KW, Nestel FP, Ni H, Lazarus AH, Freedman J, Semple JW (2006) Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor- α production in vivo. *Blood* 107: 637-41.
9. 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, Kubes P (2007) Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med* 13: 463-69.
10. Zhang G, Han J, Welch EJ, Ye RD, Voyno-Yasenetskaya TA, Malik AB, Du X, Li Z (2009) Lipopolysaccharide stimulates platelet secretion and potentiates platelet aggregation via TLR4/MyD88 and the cGMP-dependent protein kinase pathway. *J Immunol*: 182:7997-8004.
11. Thornton P, McColl BW, Greenhalgh A, Denes A, Allan SM, Rothwell NJ (2010) Platelet interleukin-1alpha drives cerebrovascular inflammation. *Blood* 115: 3632-39.
12. Nurden AT (2011) Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 105:S13-33.
13. 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, Lambiris JD, Li X, Meuth SG, Kubes P, Chavakis T (2012) Platelets contribute to the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Circ Res* 110:1202-10.

14. Lievens D, von Hundelshausen P (2011) Platelets in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 106:827-38.
15. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, Watts GF, Coblyn JS, Weinblatt ME, Massarotti EM, Remold-O'Donnell E, Farndale RW, Ware J, Lee DM (2010) Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen- dependent microparticle production. *Science* 327:580-83.
16. Grammer AC, Lipsky PE (2002) CD154-CD40 interactions mediate differentiation to plasma cells in healthy individuals and persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 46:1417-29.
17. Ramirez GA, Franchini S, Rovere-Querini P, Sabbadini M G, Manfredi A A, Maugeri N (2012) The role of platelets in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol* 3:160 1-6.
18. Senzel L, Gnatenko D V, Bahou W F (2009) The platelet proteome. *Curr Opin Hematol* 16:329-33.
19. Prahalad S, Martins TB, Tebo A E, Whiting A, Clifford B, Zeft AS, McNally B, Bohnsack JF, Hill HR (2008) Elevated serum levels of soluble CD154 in children with juvenile idiopathic arthritis . *Pediatr Rheumatol Online J* 6:8.
20. Tamura N, Kobayashi S, Kato K, Bando H, Haruta K, Oyanagi M, Kuriyama M, Kipps T J, Hashimoto H (2001) Soluble CD154 in rheumatoid arthritis: elevated plasma levels in cases with vasculitis. *J Rheumatol* 28:2583-90.
21. Hamad O A, Nilsson P H, Wouters D, Lambris J D, Ekdahl K N, Nilsson B (2010) Complement component C3 binds to activated normal platelets without preceding proteolytic activation and promotes binding to complement receptor 1. *J Immunol* 184:2686-92.
22. Peerschke EI, Yin W, Grigg SE, Ghebrehewet B (2006) Blood platelets activate the classical pathway of human complement. *J Thromb Haemost* 4:2035-42.
23. Tsuji M, Ezumi Y, Arai M, Takayama H (1997) A novel association of Fc receptor gamma-chain with glycoprotein VI and their co-expression as a collagen receptor in human platelets. *J Biol Chem* 272:23528-31.
24. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S (2007) Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 146:797-808.
25. Pamuk GE, Vural O, Turgut B, Demir M, Pamuk ON, Cakir N (2008) Increased platelet activation markers in rheumatoid arthritis: are they related with subclinical atherosclerosis? *Platelets* 19: 146-54.
26. Lee DM, Weinblatt ME (2001) Rheumatoid arthritis. *Lancet* 358: 903-11.
27. Li P, Li M, Lindberg MR, Kennett MJ, Xiong N, Wang Y (2010) PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 207:1853-62.
28. Raijmakers R, van Beers JJ, El-Azzouny M, Visser NF, Bozic B, Pruijn GJ, Heck AJ (2012) Elevated levels of fibrinogen-derived endogenous citrullinated peptides in synovial fluid of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 14:R114.
29. Knijff-Dutmer E A, Koerts J, Nieuwland R, Kalsbeek-Batenburg EM , van de Laar M A (2002) Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46:1498-503.
30. Ertenli I, Kiraz S, Arici M, Haznedaroglu IC, Calguneri M, Celik I, Kirazli S (1998) P-selectin as a circulating molecular marker in rheumatoid arthritis with thrombocytosis. *J Rheumatol* 25:1054-58.
31. Desai-Mehta A, Lu L, Ramsey-Goldman R, Datta SK (1996) Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic antibody production. *J Clin Invest* 97:2063-73.
32. Ferreira GA, Navarro TP, Telles RW, Andrade LE, Sato EI (2007) Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilation in patients with systemic lupus erythematosus: an 8 weeks controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 46:1560-5.
33. Mok CC, Wong CK, To CH, Lai JP, Lam CS (2011) Effects of rosuvastatin on vascular biomarkers and carotid atherosclerosis in lupus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63:875-83.
34. Duffau P, Seneschal J, Nicco C, Richez C, Lazaro E, Douchet I, Bordes C, Viallard JF, Goulvestre C, Pellegrin J L, Weil B, Moreau J F, Batteux F, Blanco P (2010) Platelet CD154 potentiates interferon-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2:47ra63.
35. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, Elvin K, Lundberg IE, Hansson LO, Larsson A, Svenungsson E (2012) Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 14:R46.

36. Pierangeli SS, Vega-Ostertag ME, Gonzalez E B (2007) New targeted therapies for treatment of thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Mol* 9:1–15.
37. Postlethwaite AE, Chiang TM (2007) Platelet contributions to the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 19:574–79.
38. Maugeri N, Franchini S, Campana L, Baldini M, Ramirez GA, Sabbadini MG, Rovere-Querini P, Manfredi A A (2012) Circulating platelets as a source of the damage- associated molecular pattern HMGB1 in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity* 45:584–7.
39. Yoshizaki A, Komura K, Iwata Y, Ogawa F, Hara T, Muroi E, Takenaka M, Shimizu K, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S (2009) Clinical significance of serum HMGB-1 and sRAGE levels in systemic sclerosis: association with disease severity. *J Clin Immunol* 29:180–9.
40. Raucci A, Palumbo R, Bianchi M E (2007) HMGB1: a signal of necrosis. *Autoimmunity* 40:285–89.
41. Dees C, Akhmetshina A, Zerr P, Reich N, Palumbo K, Horn A, Jüngel A, Beyer C, Krönke G, Zwerina J, Reiter R, Alenina N, Maroteaux L, Gay S, Schett G, Distler O, Distler JH (2011) Platelet-derived serotonin links vascular disease and tissue fibrosis. *J Exp Med* 208:961–72.
42. Truchetet M E, Allanore Y, Montanari E, Chizzolini C, Bremilla NC (2012) Prostaglandin I(2) analogues enhance already exuberant Th17 cell responses in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 71:2044–50.
43. Christensen S, Farkas DK, Pedersen L, Miret M, Christiansen CF, Sorensen HT (2012) Multiple sclerosis and risk of venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology* 38:76–83.
44. Kihara Y, Ishii S, Kita Y, Toda A, Shimada A, Shimizu T (2005) Dual phase regulation of experimental allergic encephalomyelitis by platelet-activating factor. *J Exp Med* 202:853–63.
45. Duerschmied D, Suidan G L, Demers M, Herr N, Carbo C, Brill A, Cifuni SM, Mauler M, Cicko S, Bader M, Idzko M, Bode C, Wagner DD (2012) Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice. *Blood* 121:1008–15.
46. Davalos D, Ryu J K, Merlini M, Baeten K M, Le Moan N, Petersen M A, Deerinck T J, Smirnoff D S, Bedard C, Hakozaki H, Gonias Murray S, Ling J B, Lassmann H, Degen J L, Ellisman M H, Akassoglou K (2012) Fibrinogen-induced perivascular microglial clustering is required for the development of axonal damage in neuroinflammation. *Nat Commun* 3:1227.
47. Schachtrup C, Ryu J K, Helmrick M J, Vagena E, Galanakis D K, Degen J L, Margolis R U, Akassoglou K (2010) Fibrinogen triggers astrocyte scar formation by promoting the availability of active TGF-beta after vascular damage. *J Neurosci* 30:5843–54.
48. Projahn D, Koenen R (2012). Platelets: key players in vascular inflammation. *J Leukoc Biol* 92:1167–75.