

Received: 2009.06.23
Accepted: 2009.09.14
Published: 2009.10.19

P-selektyna i jej rola w niektórych chorobach

P-selectin and its role in some diseases

Alicja Polek¹, Wojciech Sobiczewski², Joanna Matowicka-Karna³

¹ Laboratoria Medyczne BRUSS Grupa ALAB Sp. z o.o.

² I Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

³ Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

P-selektyna należy do molekuł adhezyjnych umiejscowionych w α -ziarnistościach płytek krwi i ciałkach Weibela-Pallade'a komórek śródbłonna. P-selektyny pośredniczą w procesach związanych z toczeniem komórek krwi po powierzchni śródbłonna, przyłączaniem płynących we krwi obwodowej leukocytów do płytek krwi, komórek śródbłonna oraz innych leukocytów w miejscu uszkodzenia tkanki lub zapalenia. Wymienione procesy są możliwe dzięki obecności na powierzchni płytek krwi i komórek śródbłonna ligandów P-selektyny, które rozpoznają ją w wyniku procesu siarkowania reszty tyrozynowej znajdującej się na N-końcu. Glikoproteinowy ligand 1 P-selektyny (PSGL-1) jest głównym ligandem P-selektyny płytek krwi, biorącym udział w toczeniu leukocytów do aktywnego śródbłonna. Glikoproteina GPIb pośredniczy w adhezji płytek do uszkodzonego śródbłonna oraz w toczeniu nieaktywnych płytek krwi na jego aktywnej powierzchni. Natomiast sulfatydy pełnią rolę liganda P-selektyny biorącego udział w agregacji i adhezji płytek krwi. We krwi obecna jest rozpuszczalna P-selektyna (sP-selektyna), której stężenie u ludzi zdrowych wynosi 100 ng/ml. Wzrost stężenia sP-selektyny jest głównym czynnikiem predykcyjnym zdarzeń sercowo-naczyniowych, związanych z zużyciem płytek krwi i odzwierciedla ich aktywność oraz funkcję. P-selektyny odgrywają ważną rolę w chorobach związanych z uszkodzeniem i zakrzepicą naczyń krwionośnych. Ich podwyższoną ekspresję obserwuje się w chorobie naczyń wieńcowych, w ostrym zawale mięśnia sercowego, udarze mózgu i chorobie tętnic obwodowych. Patogeneza zakrzepicy u pacjentów z chorobą nowotworową jest związana z dysfunkcją komórek śródbłonna, aktywnym zaangażowaniem leukocytów, wzrostem liczby płytek krwi i ich aktywacji. Podwyższone stężenie sP-selektyny lub wzrost ekspresji P-selektyny mogą być dobrymi markerami niektórych typów nowotworów np. nowotworów płuc, piersi, nerek, raka jelita grubego lub nowotworów krwi.

Słowa kluczowe:

ligandy P-selektyny • płytki krwi • P-selektyna • sP-selektyna • zespoły sercowo-naczyniowe

Summary

P-selectin is an adhesion molecule located in the platelet α granule and Weibel-Palade body of endothelial cells. P-selectin mediates the rolling of blood cells on the surface of the endothelium and initiates the attachment of leukocytes circulating in the blood to platelets, endothelial cells, and other leukocytes at sites of tissue injury and inflammation. These processes are possible because ligands for P-selectin are present on the surface of platelets and endothelial cells which undergo sulfation of a specific tyrosine residue at its N-terminal for P-selectin recognition. P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) is a major ligand for P-selectin which is responsible for leukocyte rolling on active endothelium. Glycoprotein GPIb mediates platelet adhesion to subendothelium at sites of injury and the rolling of inactivated platelets on its activated surface. Sulfatides are ligands for P-selectin, which plays a role in platelet aggregation and adhesion. Soluble P-selectin (sP-selectin) is present in the blood and circulates in normal humans in concentrations of ca.

100 ng/ml. An increased level of sP-selectin is a major predictive factor of cardiovascular events related to platelet turnover and its activation and function. P-selectin plays a key role in diseases associated with injury and arterial thrombosis. Increased expression of P-selectin is observed in coronary artery disease, acute myocardial infarction, stroke, and peripheral artery diseases. The pathogenesis of thrombosis in cancer patients is related to dysfunction of endothelial cells, active involvement of leukocytes, and increased number and activity of platelets. Increased level of sP-selectin and elevated P-selectin expression may be good markers of some types of carcinoma, such as neoplastic pulmonary diseases, breast, renal, and colon cancer, and blood cancer.

Key words: coronary artery disease • ligands P-selectin • P-selectin • platelets • sP-selectin

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=896664>

Word count: 2030

Tables: 1

Figures: 1

References: 29

Adres autorki: mgr Alicja Polek, Laboratoria Medyczne BRUSS Grupa ALAB Sp. z o.o., ul. Powstania Styczniowego 9B; e-mail: apolek@op.pl

WSTĘP

Płytki krwi aktywnie uczestniczą w procesie krzepnięcia krwi i tworzenia skrzepu, w patogenezie miażdżycy i chorób naczyń wieńcowych, w rozwoju chorób nowotworowych, w procesach zapalnych oraz w reakcjach immunologicznych.

Proces powstawania skrzepu zapoczątkowany jest adhezją płytek krwi do komórek śródbłonna. W wyniku tego procesu płytki zmieniają swój kształt, przybierając postać nieregularnych komórek z licznymi sferycznymi wypustkami. Aktywne płytki krwi syntetyzują lub uwalniają z ziarnistości czynniki chemotaktyczne, które biorą udział w dalszych etapach procesu krzepnięcia. Do aktywnych czynników chemotaktycznych należy fibrynogen, trombospondyna, czynnik von Willebranda, ADP, ATP, serotonin, Ca^{2+} , czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik wzrostu płytek (PDGF), czynnik płytkowy 4 (PF4), β -tromboglobulina (β TG), interleukiny (IL-1 β i IL-8), ligand CD40 oraz P-selektyny [15,20,29].

SELEKTYNY

Selektyny są to białka o charakterze modułowym, zbudowane z trzech rodzajów międzybłonowych glikoprotein. Koniec N-terminalny selektyny ma budowę o charakterze lektyny i zawiera miejsce wiążące wapń. Część środkową stanowi domena podobna do nabłonkowego czynnika wzrostu EGF (epithelial growth factor), natomiast koniec C-terminalny utworzony jest z domeny mającej różnej długości sekwencje, które przypominają białka regulujące układ dopełniacza. W skład budowy selektyny wchodzi również domena: międzybłonowe i wewnątrzkomórkowe [13].

Selektyny dzielimy na trzy podrodziny w zależności od długości sekwencji domeny utworzonej przez koniec C-terminalny:

- L-selektyna, inaczej nazywana selektyną leukocytarną, umiejscowiona jest na błonie leukocytów. Wiąże się z li-

gandami umiejscowionymi na powierzchni leukocytów umożliwiając rozpoznanie determinant węglowodanowych, które zawierają kwas sjałowy lub fukozę.

- P-selektyna, nazywana selektyną płytkową, magazynowana jest w ziarnistościach płytek krwi i w ciałkach Weibela-Pallade'a komórek śródbłonna. Trombina, histamina i TNF aktywują cząsteczkę P-selektyny powodując zmianę konformacyjną i wbudowanie do błony komórkowej. Powstały kompleks pełni rolę receptora CD62P.
- E-selektyna, nazywana selektyną śródbłonna, umiejscowiona jest na jego komórkach, które stymulowane są przez IL-1 lub TNF [11,13,28].

Selektyny łącząc się z ligandami obecnymi na powierzchni leukocytów, płytek krwi i komórek śródbłonna, rozpoznają swoiste determinanty węglowodanowe. Te połączenia aktywują migrację leukocytów (diapedeza) przez ścianę naczyń krwionośnych do uszkodzonej tkanki lub do miejsca z toczącym się procesem zapalnym (diapedeza).

P-SELEKTYNA

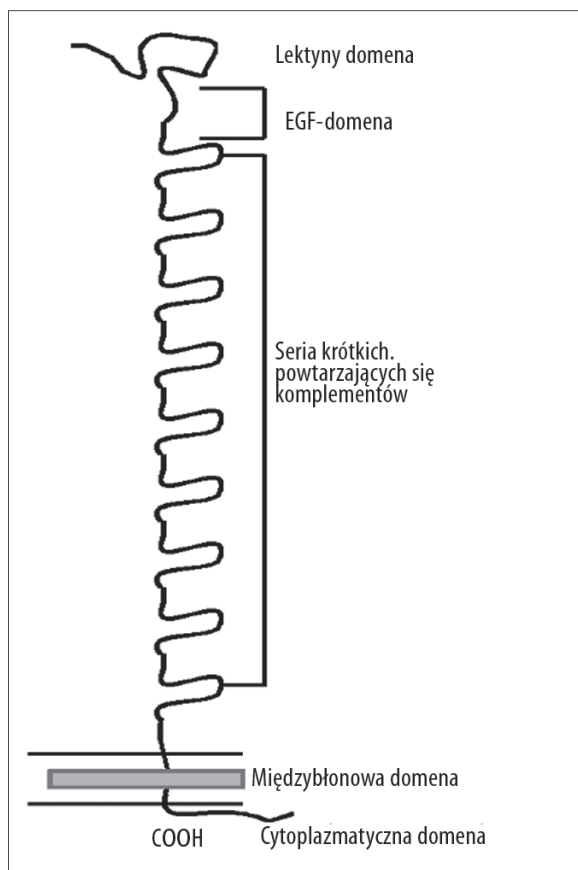
P-selektyna (GMP-140, CD62P) to molekula adhezyjna charakterystyczna dla płytek krwi, o masie cząsteczkowej 140 kDa, umiejscowiona w α -ziarnistościach płytek i ciałkach Weibela-Pallade'a komórek śródbłonna [3,25,26]. Aktywne płytki mają na swojej powierzchni około 10 000 cząsteczek P-selektyny, która pośredniczy m.in. w toczeniu komórek krwi po powierzchni śródbłonna, w aktywacji procesów związanych z łączeniem krążących we krwi leukocytów z płytkami krwi, komórkami śródbłonna oraz innymi leukocytami w miejscu uszkodzenia tkanki lub toczącego się procesu zapalnego [1].

LIGANDY P-SELEKTYNY

Na powierzchni płytek krwi oraz komórek śródbłonna znajdują się ligandy P-selektyny: glikoproteinowy ligand I P-selektyny (PSGL-1), glikoproteina GPIb, sulfatydy, GlyCAM-1, CD34 oraz Macam 1.

Tabela 1. Umieszczenie L-, P-, E-selektyny i ich ligandów

Nazwa	Lokalizacja	Ligand
L-selektyna (CD62L)	limfocyty T i B, neutrocyty, eozynocyty, monocyty	GlyCAM-1, MadCAM-1, CD34
P-selektyna (CD62P)	śródbłonek naczyńnowy, płytki krwi	sialylowane glikoproteidy (antygen Lewis)
E-selektyna (CD62E)	śródbłonek naczyńnowy	sialylowane glikoproteidy (antygen Lewis)



Ryc. 1. Struktura P-selektyny z pięcioma funkcjonalnymi domenami: N-końcowa domena COOH modyfikowana w zależności od Ca^{2+} (typ C lektyny) domena EGF (epidermal growth factor), seria krótkich, powtarzających się komplementów przypominających białka regulacyjne, domeny międzybłonowej i krótkiej domeny cytoplazmatycznej umiejscowionej na przedłużonym końcu. P-selektyna łączy się z Ca^{2+} -zależnym ligandem karboksywęglowym przez domeny lektyny i EGF (wg [17] zmodyfikowano)

- Glikoproteinowy ligand-1 P-selektyny (PSGL-1) jest umiejscowiony na powierzchni neutrocytów, monocytów i płytek krwi. Jest to międzybłonowe białko, którego zewnątrzkomórkowe domeny są zbudowane z powtarzającej się sekwencji, zawierającej miejsca wiążące glukozaminy. Jego stężenie jest znacznie niższe na powierzchni płytek krwi niż na powierzchni leukocytów. Ligand PSGL-1 rozpoznaje P-selektynę dzięki procesowi siarkowania reszty tyrozynowej znajdującej się na N-końcu [21]. P-selektyna i PSGL-1 tworzą bardzo długie molekuly, których domeny wiążące są zlokalizowane

nad powierzchnią komórki (około 50 nm). Taka budowa P-selektyny i PSGL-1 jest przystosowana do efektywnego oddziaływania pod wpływem np. ostrego stresu, w którym dwie molekuly P-selektyny wzajemnie reagują z jednym dimerem PSGL-1. Na powierzchni leukocytów znajduje się PSGL-1, który jest głównym ligandem P-selektyny płytek krwi, zaangażowanym w toczenie leukocytów do aktywnego śródbłonka [8].

- Glikoproteina Ib (GPIb) jest ligandem P-selektyny znajdującym się na powierzchni płytek krwi. Pośredniczy się w adhezji płytek do uszkodzonego śródbłonka oraz w toczeniu nieaktywnych płytek krwi na jego aktywnej powierzchni. Płytkowa GPIb zawiera region z resztami tyrozynowymi, znajdującymi się na końcach aminowych, które podobnie jak w PSGL-1 ulegają procesowi siarkowania i służą do rozpoznania P-selektyny [17].

PSGL-1 i GPIb pełnią również rolę przeciwciał monoklonalnych P-selektyny, które nie wykazują właściwości adhezji płytek do P-selektyny i agregacji płytek krwi.

- Sulfatydy wiążące P- i L-selektyny, są umiejscowione na powierzchni płytek i pełnią rolę liganda P-selektyny biorącego udział w agregacji i adhezji płytek krwi. Rozpoznanie miejsc w PSGL-1 lub GPIb jest strukturalnie związane z obecnością sulfatydów, które pełnią rolę antagonistów hamujących adhezję i agregację płytek krwi [18].
- Adhezyjna molekula 1 glikolizowanej komórki (GlyCAM-1), adhezyjna molekula 1 komórek śródbłonka (MadCAM-1) i CD34 należą do ligandów P-selektyny zlokalizowanych na powierzchni komórki śródbłonka [17].

ROZPUSZCZALNA P-SELEKTYNA

Główne źródło rozpuszczalnej P-selektyny (sP-selektyny) jest związane z bezpośrednią sekrecją płytek krwi. Mechanizm działania wskazuje na okresowe wyrzuty sP-selektyny lub jej aktywny rozpad na powierzchni płytek krwi. Wzrost poziomu sP-selektyny jest głównym czynnikiem predykcyjnym zdarzeń sercowo-naczyniowych, związanych z zużyciem płytek krwi i odzwierciedla ich aktywność oraz funkcję [2]. sP-selektyna ma długi okres półtrwania i jest dobrym markerem osoczym służącym do oceny aktywacji płytek krwi. Stężenie sP-selektyny krążące we krwi ludzi zdrowych wynosi około 100 ng/ml [17]. Wraz ze wzrostem sP-selektyny obserwuje się zmniejszenie ekspresji P-selektyny na powierzchni płytek krwi. sP-selektyna wykazuje właściwości prokoagulacyjne i odgrywa istotną rolę w zakrzepicy naczyń krwionośnych [8].

P-SELEKTYNA I MPV – WSKAŹNIKI TERAPII CELOWANEJ

P-selektyna i objętość płytek krwi (MPV) są to wskaźniki służące do oceny aktywności płytek krwi. A proces aktywacji

platek krwi ma swój udział w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych, a zwłaszcza w ostrych zespołach wieńcowych.

Hiperreaktywne płytki krwi charakteryzują się zwiększoną objętością krwinki oraz wzrostem jej aktywności. Duże płytki krwi zawierają znacznie więcej ziarnistości gęstych i wytwarzają więcej czynników, takich jak trombosan A2, serotonina i β -tromboglobulina, które sprzyjają powstawaniu agregatów płytkowych i zakrzepów, ponadto są metabolicznie i enzymatycznie bardziej aktywne niż płytki o małej objętości.

Wzrost wartości MPV jest związany ze zwiększoną *in vitro* agregacją płytek krwi w odpowiedzi na ADP i kolagen oraz ze wzrostem komórek progenitorowych. U pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową zmieniona jest humoralna regulacja wytwarzania płytek z megakariocytów. Stwierdzono, że ploidy megakariocytów pod wpływem IL-3 i IL-6 mogą wytwarzać większą liczbę dużych, bardziej aktywnych płytek. Zmiany trombopoezy nasilają się po zawale mięśnia sercowego [9,12,14,22].

Automatyczny pomiar morfologii krwi obwodowej umożliwia ocenę nie tylko liczby płytek krwi, ale również ich wskaźników, tzn.:

- MPV – średnia objętość płytek krwi,
- PDW – wskaźnik zróżnicowania objętości płytek (wskaźnik anizocytoty płytek krwi),
- P-LCR – odsetek dużych płytek o objętości powyżej 20 fl (megatrombocytów).

Wartość MPV odzwierciedla zmiany związane z ich aktywacją i/lub wytwarzaniem [4]. Zaobserwowano wzrost parametrów oceniających stopień aktywacji płytek krwi (MPV, PDW i P-LCR) w ostrych zdarzeniach sercowo-naczyniowych, np. w ostrym zawale mięśnia sercowego (AMI). Wzrost objętości płytek krwi obserwuje się także u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, tj. w cukrzycy, hipercholesterolemii, u palaczy i pacjentów ze zwężoną tętnicą nerkową oraz ostrym udarem niedokrwinnym. Należy zauważyć, że wzrost wartości MPV oraz duża reaktywność płytek krwi jest prostym wskaźnikiem ostrych udarów mózgowych i reakcji ostrej fazy [12]. Leczenie aspiryną nie wpływa na wielkość płytek, natomiast klopidogrel powoduje wzrost MPV *in vitro*, hamując indukcję ADP [9].

WPLYW P-SELEKTYNY NA PATOGENEZĘ RÓŻNYCH CHOROÓB

Procesy zapalne toczące się w organizmie w istotny sposób wpływają na patogenezę wielu chorób. W procesach biorą udział m.in. aktywne płytki krwi, które wytwarzają i uwalniają z ziarnistości mediatory prozapalne, chemokiny oraz czynniki wzrostu, tj. TXA2, PAF, serotoninę, histaminę, sP-selektynę, sCD40L, PF4, ENA-78, IL-1 β , VEGF, PDGF. Wymienione substancje biorą udział w aktywacji procesów zapalnych, a tym samym odgrywają ważną rolę w patogenezie miażdżycy naczyń krwionośnych, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, astmy, cukrzycy, mukowiscydozy i chorób nowotworowych [7].

ZAPALENIE

P-selektyna aktywuje procesy adhezji komórek w hemostazie, zakrzepicy i zapaleniu. W procesie zapalnym bio-

ry udział leukocyty, które toczą się po powierzchni śródbłonka dzięki wzajemnemu oddziaływaniu między PSGL-1 a P-selektyną obecną na aktywnym śródbłonku lub na płytkach krwi, które wykazują adhezję do śródbłonka. Oddziaływanie między P-selektyną a PSGL-1 scharakteryzowano jako szybkie wskaźniki dysocjacji i asocjacji z bardzo dobrą wytrzymałością na rozciąganie.

Krążące we krwi leukocyty tocząc się po śródbłonku, działają na ścianę naczynia krwionośnego za pomocą β 2-integrzyn (CD11b/CD18 lub MAC-1), receptorów umiejscowionych na komórkach śródbłonka lub adherujących aktywnych płytek krwi. Podczas tego procesu, krótkotrwała ekspresja PAF na komórkach śródbłonka prowadzi do aktywacji leukocytów i dalszej ekspresji MAC-1. Następstwem tego procesu jest zatrzymanie leukocytów na powierzchni śródbłonka i następnie przenikanie ich poza naczynie do miejsc zapalnych. Niedobór P-selektyny podobnie jak PSGL-1 zaburza proces toczenia się leukocytów po śródbłonku [17].

MIAŻDŻYCA I NIEDOKRWIENIE MIĘŚNIA SERCOWEGO

Proces zapalny w istotny sposób wpływa na uszkodzenie blaszki miażdżycowej, a także zmienionych miażdżycowo naczyń wieńcowych, a obecność cytokin zapalnych i czynników ostrej fazy zwiększa to ryzyko [20]. Wzrost procesu zapalnego jest związany z fosforylacją białek błonowych P-selektyny i aktywacją płytek krwi. Ekspresja czynników tkankowych, uwalnianie PAF, fagocytoza, rodniki tlenowe oraz hipoksja prowadzą do wzrostu i długotrwałej ekspresji P-selektyny. Skutkiem tego działania jest wzajemne oddziaływanie P-selektyny z PSGL-1 oraz aktywacja procesu agregacji płytek krwi z leukocytami. Również oksydowane niewielkiej gęstości lipoproteidy aktywują płytki krwi i komórki śródbłonka, sprzyjając zależnej od P-selektyny agregacji płytki krwi - leukocyty i adhezji leukocytów do komórek śródbłonka [17,20]. Wzrost ekspresji P-selektyn wykryto w aktywnych miażdżycowo płytkach krwi, w przeciwieństwie do nieaktywnej płytki, która nie ma ekspresji P-selektyny [19]. Interesującym wydaje się to, że brak u zwierząt P-selektyny może obniżyć tendencję do powstawania blaszki miażdżycowej, a krótkotrwała blokada P-selektyny lub PSGL-1 podczas uszkodzenia tętnic znacznie ogranicza blaszkę miażdżycową [17].

Niezależnie od P-selektyny, w niewidocznych i nieaktywnych strukturach płytek krwi występuje CD40L, który po aktywacji płytek jest ekspozycyjny na jej powierzchni. W wyniku wzajemnego oddziaływania między CD40L a CD40 dochodzi do wzmocnienia wiązania płytek krwi z monocytami i powstania bardzo stabilnych agregatów płytki krwi – monocytów. Proces ten jest ważny w regulacji ekspresji monocytów oraz sekrecji: IL-1 β , IL-8, MCP-1 i czynników tkankowych. Wymienione cytokiny wspólnie z IL-6, CRP oraz innymi molekułami adhezyjnymi gromadzą aktywne komórki zapalne, które następnie wpływają na wzrost niestabilności blaszki miażdżycowej. Agregaty płytki krwi – monocyty w obecności cytokin aktywują adhezję monocytów do pobudzonego śródbłonka i aktywują proces powstawania miażdżycy [20].

ZAKRZEPICA TĘTNIC

P-selektyny odgrywają ważną rolę w procesach związanych z uszkodzeniem i zakrzepicą naczyń krwionośnych. Ich

podwyższoną ekspresję obserwuje się w chorobie naczyń wieńcowych, w ostrym zawałe mięśnia sercowego, udarze mózgu i chorobie tętnic obwodowych. Rola P-selektyny jest związana z aktywacją procesów, które pośredniczą w kontakcie płytki krwi – leukocyty i zwiększają zdolność przylegania przepływających komórek do komórek śródbłonna naczyń krwionośnych [16,24].

Oddziaływanie P-selektyny z ligandem PSGL-1 obecnym na leukocytach powoduje powstanie agregatów płytki krwi - leukocyty, aktywuje kontrolę czynników tkankowych i cytokin oraz wytwarzanie mikrocząsteczek prokoagulacyjnych. Proteolityczna rola P-selektyny jest bardzo ważna w tworzeniu skrzepu naczyniowego, ponieważ prowadzi do powstania licznych agregatów. Agregację płytek zapoczątkowuje przyłączenie fibrynogenu do aktywnej GPIIb/IIIa, za pomocą mostków sąsiadujących płytek krwi. P-selektyna obecna na powierzchni płytek krwi przyłącza się do sulfatydów sąsiadującej płytki poprzez domeny lektynowe, powodując w ten sposób stabilizację istniejących mostków płytkowych. Proces ten prowadzi do powstania dużych stabilnych agregatów płytkowych [17]. Natomiast hamowanie oddziaływania P-selektyny na sulfatydy prowadzi do odwrócenia agregacji płytek krwi. Przeciwciała skierowane przeciwko P-selektynie powodują obniżenie ilości fibryny w skrzepie i znacząco zmniejszają częstość występowania udaru mózgowego indukowanego agregacją płytek krwi.

Chimery P-selektyny i immunoglobuliny, które oddziałują z PSGL-1 indukują powstawanie mikrocząsteczek prokoagulacyjnych we krwi ludzkiej. Powstałe mikrocząsteczki prawdopodobnie pochodzą z leukocytów i zawierają czynniki tkankowe oraz białka zaangażowane w inicjowanie kaskady krzepnięcia [10]. Ligandy P-selektyny biorące udział w agregacji płytek, zdefiniowane jako sulfatydy glikosfingolipidów podobnie jak przeciwciała P-selektyny odwracają agregację płytek krwi w około 95%.

ZAKRZEPICA W CHOROBAH NOWOTWOROWYCH

Patogeneza zakrzepicy u pacjentów z toczącą się chorobą nowotworową jest złożonym, wieloetapowym procesem, związanym z dysfunkcją komórek śródbłonna, zwiększonym zaangażowaniem leukocytów, wzrostem liczby płytek krwi i ich aktywacją. Komórki nowotworowe mogą bezpośrednio kontaktować się z czynnikami krzepnięcia np. z czynnikiem tkankowym (TF), nowotworowym prokoagulantem (PC), cytokinami prozapalnymi (IL-1, -6, TNF- α), z czynnikami aktywującymi płytki oraz indukującymi ich agregację i adhezję (ADP, tromboksan i inne). Glikoproteiny indukują wzajemne oddziaływanie między komórkami nowotworowymi a płytkami krwi, monocytami/makrofagami lub komórkami śródbłonna. Pierwszymi komórkami, które gromadzą się w miejscu uszkodzenia są płytki krwi. Uwalniają one miejscowo z ziarnistości czynniki inicjujące proces zapalny, powodując mobilizację leukocytów oraz aktywację komórek docelowych. Za aktywację płytek krwi odpowiadają głównie P-selektyny, transportowane na powierzchnię komórki otwartym systemem kanałków OCS. Ekspresja P-selektyny na powierzchni płytek krwi trwa bardzo krótko, ponieważ są one szybko uwalniane z powierzchni do osocza w postaci rozpuszczalnej sP-selektyny. P-selektyna łączy się z obecnym na powierzchni komórki nowotworowej ligandem CD24, powodując adhezję komórek nowotworowych do komórek śródbłonna, a tym samym rozprzestrzenianie się przerzutów. Płytki krwi bezpośrednio reagują z komórkami nowotworowymi. P-selektyny odgrywają ważną rolę w procesie zapalnym, a płytki krwi są ogniwem łączącym krzepnięcie z procesem zapalnym. Podwyższony poziom sP-selektyny w osoczu lub wzrost ekspresji P-selektyny na powierzchni płytki mogą być dobrymi markerami niektórych typów nowotworów, np. nowotworów płuc, piersi, nerek, raka jelit grubej lub nowotworów krwi [7,8].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L.: Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2003; 170: 191–203
- [2] Blann A.D., Faragher E.B., McCollum C.N.: Increased soluble P-selectin following myocardial infarction: a new marker for the progression of atherosclerosis. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 1989; 73: 1109–1112
- [3] Bonfanti R., Furie B.C., Furie B., Wagner D.D.: PADGEM (GMP140) is a component of Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *Blood*, 1989; 73: 1109–1112
- [4] Butkiewicz A.M., Kemonia H., Dymicka-Piekarska V., Matowicka-Karna J., Radziwon P., Lipska A.: Platelet count, mean platelet volume and thrombocytopenic indices in healthy women and men. *Thromb. Res.*, 2006; 118: 199–204
- [5] Cha J.K., Jeong M.H., Jang J.Y., Bae H.R., Lim Y.J., Kim J.S., Kim S.H., Kim J.W.: Serial measurement of surface expressions of CD63, P-selectin and CD40 ligand on platelets in atherosclerotic ischemic stroke. A possible role of CD40 ligand on platelets in atherosclerotic ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 2003; 16: 376–382
- [6] Dymicka-Piekarska V., Butkiewicz A., Matowicka-Karna J., Kemonia H.: Soluble P-selectin concentration in patients with colorectal cancer. *Neoplasma*, 2005; 52: 297–301
- [7] Dymicka-Piekarska V., Matowicka-Karna J., Gryko M., Kemonia-Chetnik I., Kemonia H.: Relationship between soluble P-selectin and inflammatory factors (interleukin-6 and C-reactive protein) in colorectal cancer. *Throm. Res.*, 2007; 120: 585–590
- [8] Dymicka-Piekarska V., Matowicka-Karna J., Osada J.: Changes in platelet CD 62P expression and soluble P-selectin concentration in surgically treated colorectal carcinoma. *Adv. Med. Sci.*, 2006; 51: 304–308
- [9] Greisenegger S., Endler G., Hsieh K., Tentschert S., Mannhalter C., Lalouschek W.: Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke*, 2004; 35: 1688–1691
- [10] Hrachovinová I., Cambien B., Hafezi-Moghadam A., Kappelmayer J., Camphausen R.T., Widom A., Xia L., Kazazian H.H. Jr., Schaub R.G., McEver R.P., Wagner D.D.: Interaction of P-selectin and PSGL-1 generates microparticles that correct hemostasis in a mouse model of hemophilia A. *Nat. Med.*, 2003; 9: 1020–1025
- [11] Ke J.J., Shao Q.S., Ling Z.Q.: Expression of E-selectin, integrin β 1 and immunoglobulin superfamily member in human gastric carcinoma cells and its clinicopathologic significance. *World J. Gastroenterol.*, 2006; 12: 3609–3611
- [12] Khandekar M.M., Khurana A.S., Deshmukh S.D., Kakrani A.L., Katdare A.D., Inamdar A.K.: Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J. Clin. Pathol.*, 2006; 59: 146–149
- [13] Mantur M., Wojszel J.: Cząsteczki adhezyjne oraz ich udział w procesie zapalnym i nowotworowym. *Pol. Merk. Lek.*, 2008; 24: 177–180
- [14] Mathur A., Robinson M.S., Cotton J., Martin J.F., Erusalimsky J.D.: Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb. Haemost.*, 2001; 85: 989–94
- [15] Matowicka-Karna J., Kemonia H., Dymicka-Piekarska V., Butkiewicz A.: Activation of blood platelets in echinococcosis-CD62P and CD63 expression. *Parasitol. Res.*, 2006; 98: 214–217

- [16] Merten M., Thiagarajan P.: P-selectin expression on platelets determines size and stability of platelet aggregates. *Circulation*, 2000; 102: 1931–1936
- [17] Merten M., Thiagarajan P.: P-selectin in arterial thrombosis. *Z. Kardiol.*, 2004; 93: 855–863
- [18] Merten M., Thiagarajan P.: Role for sulfatides in platelet aggregation. *Circulation*, 2001; 104: 2955–2960
- [19] Molenaar T.J., Twisk J., de Haas S.A., Peterse N., Vogelaar B.J., van Leeuwen S.H., Michon I.N., van Berkel T.J., Kuiper J., Biessen E.A.: P-selectin as a candidate targeted in atherosclerosis. *Biochem. Pharmacol.*, 2003; 66: 859–866
- [20] Polek A., Sobiczewski W., Matowicka-Karna J.: Udział płytek krwi w patogenezie ostrego zespołu wieńcowego. *Diag. Lab.*, 2008; 44: 499–511
- [21] Pouyani T., Seed B.: PSGL-1 recognition of P-selectin is controlled by a tyrosine sulfation consensus at the PSGL-1 amino terminus. *Cell*, 1995; 83: 333–343
- [22] Raszeja-Specht A., Siebert J., Burakowski S.: Zmiany parametrów morfometrycznych płytek krwi w miażdżycy naczyń wieńcowych. *Ann. Acad. Med. Gedan.*, 1993; 23: 71–77
- [23] Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N.: Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*, 2001; 103: 491–495
- [24] Romo G.M., Dong J.F., Schade A.J.: The glycoprotein Ib-IX-V complex is a platelet counterreceptor for P-selectin. *J. Exp. Med.*, 1999; 190: 803–814
- [25] Stenberg P.E., McEver R.P., Shuman M.A., Jacques Y.V., Bainton D.F.: A platelet α -granule membrane protein (GMP-140) is expressed on the plasma membrane after activation. *J. Cell Biol.*, 1985; 101: 880–886
- [26] Trautsolt W., Grzeszczak W., Szydlówka I.: Ekspresja selektyny P (CD62P) na błonie komórkowej krwinek płytkowych oraz stężenie czynnika płytkowego 4 i β -tromboglobuliny w osoczu chorych na przewlekłą niewydolność nerek, z nefropatią cukrzycową i bez nefropatii cukrzycowej, podczas hemodializy. *Diabetol. Dośw. Klin.*, 2001; 1: 47–55
- [27] Tregouet D.A., Barbaux S., Escolano S., Tahri N., Golmard J.L., Tiret L., Cambien F.: Specific haplotypes of the P-selectin gene are associated with myocardial infarction. *Hum. Mol. Genet.*, 2002; 11: 2015–2023
- [28] Underhill G.H., Kolli K.P., Kansas G.S.: Complexity within the plasma cell compartment of mice deficient in both E- and P-selectin: implications for plasma cell differentiation. *Blood*, 2003; 102: 4076–4083
- [29] Wojszel J., Czyżewska J., Dymicka-Piekarska V., Matowicka-Karna J., Jakubowska I., Kemonia H.: Aktywacja płytek krwi w zależności od stopnia wyrównania cukrzycy typu 2. *Pol. Merk. Lek.*, 2008; 25: 335–339

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.