

Funkcia krvných doštičiek vo vzťahu k cievnej stene

MUDr. Peter Chudý, PhD., MUDr. Daniela Kotuličová, MUDr. Juraj Chudej, PhD., prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.
Klinika hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Martin

Interakcie medzi doštičkami a cievnu stenou sa uskutočňujú prostredníctvom glykoproteínových receptorov na povrchu doštičiek, takzvaných integrínov a adhezívnych molekúl. Fyziologickou úlohou trombocytov je účasť na primárnej hemostáze pri zastavení krvácania a asistencii pri obnove štruktúry cievnej steny. Za patologických okolností sa podieľajú na atherogenéze, atherotrombóze a zápaloch. Dôležitú úlohu v týchto procesoch zohráva aktivácia doštičiek, endotelových buniek, leukocytov a podľa najnovších poznatkov aj nahromadenie cirkulujúcich endotelových progenitorových buniek.

Kľúčové slová: krvné doštičky, cievna stena, endotel, integríny, adhezívne molekuly.

Platelet function in relation to the vessel wall

Platelet-vessel wall interactions occur via glycoprotein receptors expressed on platelet surface, called integrins and adhesion molecules. The physiological role of platelets is to participate in primary hemostasis to stop the bleeding and assist in vessel wall structure recovery. Under pathological circumstances they contribute to atherogenesis, atherothrombosis and inflammation. Activation of platelets, endothelial cells, leukocytes and according to the most recent data also accumulation of the circulating endothelial progenitor cells is crucial for these conditions.

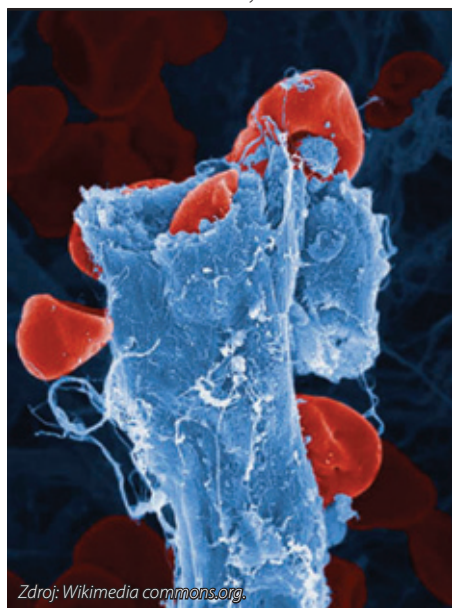
Key words: platelets, vessel wall, endothelium, integrins, adhesion molecules.

Vask. med., 2011, 3 (1): 10–13

Úvod

Trombocyty boli po prvý krát opísané v roku 1851 T. W. Jonesom ako zhluk bezfarebných teliesok, ktoré sa k sebe zjavne viažu koagulovaným fibrínom. Funkciu doštičiek objavil v roku 1882 taliansky lekár a vedec Giulio Bizzozero, ktorý ako prvý použil pojem „krvné doštičky“ a tiež zistil, že sa viažu na miesto poškodenia endotelu. Morfológia trombocytu vrátane intracelulárnej štruktúry bola dobre známa a detailne opísaná už v 70-tych rokoch minulého storočia

Obrázok 1. Krvné doštičky.



Zdroj: Wikimedia commons.org.

(1). O fyziologických funkciách doštičiek, ako aj o ich účasti na patologických procesoch sa počas uplynulých desaťročí nahromadilo veľké množstvo údajov, no aj tu platí, že každá odpoveď otvára priestor pre stále nové otázky.

Doštičky – čo obsahujú ich granulá?

Trombocyty (obrázok 1) obsahujú 3 rôzne typy granúl (α -granuly, lyzozómy, denzné alebo tiež δ -granuly) a zložitý systém membrán, čo im umožňuje skladovať a rýchlo uvoľniť **celé spektrum molekúl** vrátane **adhezívnych molekúl** (fibrinogén, fibronektín, von Willebrandov faktor,

trombospondín, vitronektín, P-selektín a GP IIb/IIIa), **rastových faktorov** (doštičkový rastový faktor – PDGF, transformujúci rastový faktor beta – TGF- β , epidermálny rastový faktor – EGF, bázický fibroblastový rastový faktor – bFGF, cievny endotelový rastový faktor – VEGF), **chemokínov** (doštičkový faktor 4, SDR-1, ENA-78), cytokínom podobných faktorov (IL1- β , CD40L, β -tromboglobulín), **koagulačných faktorov, inhibítorov zrážania a súčastí fibrinolytického a antifibrinolytického systému** (FV, FXI, plazminogén, inhibítora aktivátora plazminogénu 1 – PAI-1, proteín S). Pôsobenie všetkých uvedených látok, ktoré je veľmi dôsledne regulované, ovplyvňuje širokú škálu biologických funkcií ako napríklad adhéziu a agregáciu buniek, chemotaxiu, prežívanie buniek, ich proliferáciu, koaguláciu a proteolýzu (2). Interakcie medzi doštičkami a cievnu stenou sa uskutočňujú prostredníctvom glykoproteínových receptorov na povrchu doštičiek, tzv. integrínov a adhezívnych molekúl. Schematický prehľad doštičkových integrínov uvádzame v tabuľke 1 a prehľad molekúl obsiahnutých v alfa granulách doštičiek a ich funkcie v tabuľke 2.

Tabuľka 1. Doštičkové integríny.

Molekula	Skratka	Funkcia
Integrín $\alpha v \beta 3$	$\alpha v \beta 3$	receptor pre vitronektín
Glykoproteín Ib/VIX	GP Ib/VIX	receptor pre vWF
Glykoproteín Ia/IIa	GP Ib/IIa	receptor pre kolagén
Glykoproteín IIb/IIIa	GP IIb/IIIa	receptor pre Fbg, vWF,
Glykoproteín IV	GP IV	receptor pre trombospondín a kolagén
Glykoproteín VI	GP VI	receptor pre kolagén

Vysvetl.: vWF – von Willebrandov faktor;
Fbg – fibrinogén.

Von Willebrandov faktor – najdôležitejšie fakty

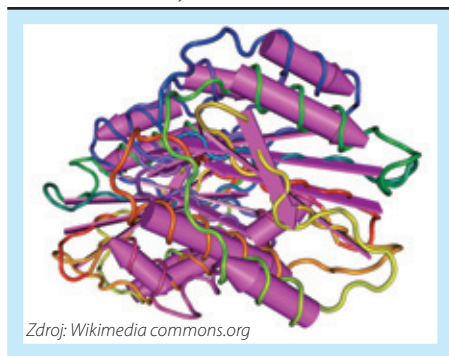
Von Willebrandov faktor je adhezívny proteín, ktorý sa viaže na GPIb a GPIIb/IIIa doštičiek,

Tabuľka 2. Obsah alfa granúl doštičiek.

Molekula	Skratka	Funkcia
Fibronektín	–	adhezívna molekula, adhézia, agregácia doštičiek
Von Willebrandov faktor	vWF	adhezívna molekula, adhézia, agregácia doštičiek, nosič pre FVIII
Trombospondín	–	adhezívna molekula, adhézia a agregácia doštičiek, antiangiogénna aktivita
Vitronektín	–	adhezívna molekula, adhézia, agregácia doštičiek, stabilizácia PAI-1
P-selektín	–	marker aktivácie doštičiek, interakcie medzi doštičkami, leukocyty a cievnou stenou
Doštičkový rastový faktor	PDGF	regulácia rastu a delenia buniek (epitely, angiogenéza)
Transformujúci rastový faktor- β	TGF- β	antiproliferatívny faktor epitelových buniek
Epidermálny rastový faktor	EGF	regulácia rastu a delenia buniek (epitely, angiogenéza)
Bázický fibroblastový rastový faktor	bFGF	regulácia rastu a delenia ciev (angiogenéza)
Cievný endotelový rastový faktor	VEGF	regulácia rastu a delenia endotelových buniek (angiogenéza)
Doštičkový faktor 4	PF4	cytokín, účasť pri koagulácii, hojení rán a zápale
Interleukín 1b	IL-1b	cytokín, účasť pri zápale, proliferácii, diferenciácii buniek a apoptóze
CD40 ligand	CD40L	marker aktivácie doštičiek
β -tromboglobulín	–	chemoatraktant pre fibroblasty a neutrofile
Fibrinogén	Fbg	induktor agregácie, faktor zrážania
Faktor V	FV	kofaktor zrážania
Faktor XI	XI	faktor zrážania krvi
Plazminogén	Plg	účasť na fibrinolýze
Inhibitor aktivátora plazminogénu-1	PAI-1	hlavný inhibitor fibrinolýzy
Proteín S	PS	inhibitor zrážania, kofaktor proteínu C

Vysvetl.: FVIII – faktor VIII; PAI-1 – inhibitor aktivátora plazminogénu-1.

čím pri poškodení povrchu cievy umožňujú ich adhéziu na subendotel. Pre optimálnu väzbu na doštičky je potrebná konformačná zmena molekuly vWF, ktorá je sprostredkovaná jeho väzbou na subendotelový kolagén. K podobnej konformačnej zmene vWF a následnej väzbe na GPIIb doštičiek dochádza aj v cirkulácii za podmienok zvýšeného hemodynamického stresu v arteriolách, respektíve ateroskleroticky zmenených artériách. Táto väzba sa spája s aktiváciou doštičiek, pričom dochádza k prenosu intracelulárneho signálu (fosforylácia tyrozínových kináz).

Obrázok 2. Ľudský von Willebrandov faktor.

vých kináz). VWF je kľúčovým faktorom nevyhnutným na adhéziu a včasnú aktiváciu doštičiek a jeho defekt je spojený s krváčavým stavom (von Willebrandova choroba). Produkcia vWF prebieha v endotelových bunkách a megakaryocytoch. Jeho syntézu riadi gén na krátkom ramienku 12. chromozómu, ktorý kóduje prepro-vWF, z ktorého po odštiepení signálneho peptidu vzniká dimerický pre-vWF. Z neho sa v ďalšom procese maturácie odštiepi vWFII antigén, čo umožňuje multimerizáciu podjednotiek. Multiméry vWF sú spolu s ekvivalentnými množstvami vWFII antigénu uložené vo Weibelových-Paladeových (WP) telieskach endotelu. Tu sa vWF nachádza spolu s FVIII, ktorý sa vychytáva z cirkulácie a s P-selektínom, ktorý sa tvorí v endotelových bunkách a je uskladnený na membráne WP teliesok. Multiméry s vysokou molekulovou hmotnosťou sa uvoľňujú aj do cirkulácie, kde sú štiepené metaloproteínázou nazvanou ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*), ktorej defekt sa spája s výskytom multimérov vWF v cirkulácii a doštičkovými

trombami prevažne v artériovom riečiisku (trombotická trombocytopenická purpura). Hladiny vWF sa zvyšujú aj dôsledkom hemodynamického a oxidačného stresu (3, 4, 5). Produkcia vWF endotelom je vysoko heterogénna a závisí od typu cievy a riečiška. Imunohistochemicky sa dá prítomnosť vWF dokázať v endoteli veľkých ciev a iba slabo alebo vôbec v kapilárach. V súčasnosti sa vWF považuje za marker chronickej systémovej aktivácie endotelu a jeho hladiny sú ovplyvnené genetickými, stresovými a zápalovými vplyvmi (3).

VWF a ADAMTS13 – čo je nové?

V súčasnosti sa venuje zvýšená pozornosť vzťahu medzi hladinami vWF a ADAMTS13 v súvislosti s etiopatogéznou artériovej trombózy a ich významom ako prediktívnych markerov prežívania a komplikácií u pacientov s kardio- a cerebrovaskulárnymi ochoreniami. Zistilo sa, že znížené hladiny ADAMTS13 pri súčasne zvýšených hladinách vWF u pacientov s chronickou kardiálnou insuficienciou majú nezávislý prediktívny význam pre vznik kardiálnych komplikácií v priebehu 1 roka (6). Nízke hladiny ADAMTS13 a súčasne zvýšené hladiny vWF sú silno asociované s rizikom kardiovaskulárnych ochorení (7). V modeli s fokálnou cerebrálnou ischemiou u myši sa zistilo, že pokles hladín vWF alebo jeho absolútny deficit až dvojnásobne znižuje rozsah ischemického ložiska. Naproti tomu deficit ADAMTS13 zväčšil rozsah ischemického ložiska, no len u myši, ktoré syntetizovali vWF. Podanie vysokých dávok rekombinantného ľudského ADAMTS13 „wild-type“ myšiam pred reperfúziou zmenšilo rozsah ischemického ložiska a zmiernilo neurologické dôsledky bez vzniku krvácania do mozgu. Rekombinantný ADAMTS13 nezvyšoval krvácanie v modeli s hemoragickou cievnou mozgovou príhodou (8, 9).

VWF ako adhezívny proteín

VWF sa okrem adhézie podieľa aj na agregácii trombocytov, a to prostredníctvom väzby na hlavný doštičkový integrín α IIb β 3 (GPIIb/IIIa). Väzbou s vWF sa doštičky aktivujú a podliehajú konformačnej zmene. Táto zmena tvaru vyvoláva niekoľko následných reakcií, vrátane rýchleho uvoľnenia látok ako fibrinogén a ADP z granúl, čo ďalej facilituje proces agregácie (10, 11). Konformačné zmeny ďalej indukujú expresiu aktívneho GPIIb/IIIa na povrchu aktivovaných doštičiek, prostredníctvom ktorého sa doštičky viažu buď s vWF alebo fibrinogénom, čím vznikajú trombocytové agregáty (12). Napokon pri aktivácii a zmene tvaru doštičiek sa mení

aj zloženie ich fosfolipidovej membrány. Takto vzniknutý negatívne nabitý povrch je nevyhnutný pre väzbu komplexov aktivovaných koagulačných faktorov, čo následne vedie k tvorbe trombínu. Doštičky preto predstavujú dôležitú spojku medzi primárnou a sekundárnou hemostázou. Sekundárna hemostáza sprostredkovaná aktivovanými faktormi zrážania napokon vedie k tvorbe fibrínovej siete, ktorá stabilizuje rastúci doštičkový trombus (10).

Kolagén cievnej steny

Ďalší adhezívny proteín, ktorý sa významnou mierou podieľa na interakcii doštičiek s cievnu stenou je **kolagén**. Kolagén typu I a IV má schopnosť priamej väzby na glykoproteínový receptor GPIa/IIa (integrín $\alpha 2\beta 1$) (13). Zdá sa, že k väzbe medzi kolagénom a GPIa/IIa dochádza len za podmienok zníženého hemodynamického stresu. Väzba GPIa/IIa s kolagénom tiež umožňuje interakciu medzi kolagénom a ďalším integrínom GPVI. Hoci sa GPVI môže priamo zapájať do adhézie doštičiek, jeho hlavnou úlohou je pravdepodobne aktivácia GPIa/IIa prostredníctvom vnútrobunkovej signalizácie (10, 14).

Ostatné adhezívne proteíny

Medzi ďalšie adhezívne proteíny nachádzajúce sa v extracelulárnej matrix, ktoré sa zúčastňujú interakcie medzi doštičkami a subendotelom zaraďujeme **fibronektín, trombospondín, laminín a vitronektín**.

Fibronektín sa syntetizuje v megakaryocytoch, uskladňuje sa v doštičkových α -granulách a uvoľňuje sa pri aktivácii doštičiek vyvolanej trombínom. Väzbou na GPIIb/IIIa sprostredkuje interakcie medzi doštičkami. Ďalší proteín, ktorý sa skladuje v α -granulách a uvoľňuje sa pri aktivácii doštičiek, je **trombospondín**. Po uvoľnení sa viaže na membránu doštičiek, kde interaguje s fibrinogénom, fibrínom, fibronektínom a inými doštičkami. Jeho úlohou pri aktivácii je prekonanie antitrombotického účinku oxidu dusnatého, čím vytvára pozitívnu spätnú väzbu nevyhnutnú pre účinnú adhéziu a aktiváciu doštičiek (15). GPIV sprostredkováva väzbu medzi doštičkami a trombospondínom. Medzi ďalšie receptory, ktoré sa pravdepodobne uplatňujú pri interakcii medzi doštičkami a trombospondínom patria $\alpha 5\beta 3$ a GPIb (16). Treťou adhezívnou molekulou lokalizovanou v extracelulárnej matrix zapojenou do interakcií medzi doštičkami a (sub)endotelom je veľký glykoproteín **laminín**. Podobne ako kolagén aj laminín amplifikuje aktiváciu doštičiek väzbou na GPVI. Novšie údaje naznačujú, že laminín sa tiež viaže s vWF

a s glykoproteínovým komplexom GPIb/IX/V, čím podporuje adhéziu doštičiek za podmienok vysokého hemodynamického stresu (17). Extracelulárny adhezívny proteín **vitronektín** sa viaže s doštičkovým receptorom GPIIb/IIIa alebo s integrínom $\alpha v\beta 3$ a vo svojej funkcii sa podobá fibronektínu (18). Rodina selektínov, ktorá zahŕňa L-selektín (exprimovaný leukocyty), E-selektín (exprimovaný endotelovými bunkami) a P-selektín (exprimovaný na doštičkách a endotelových bunkách), predstavuje dôležitú skupinu bunkových adhezívnych receptorov. P-selektíny sú obzvlášť dôležité z hľadiska interakcií medzi doštičkami, leukocyty a cievnu stenou. Uvoľnenie P-selektínov z doštičkových α -granúl a endotelových WP teliesok je navodené aktiváciou doštičiek a endotelových buniek. P-selektíny sa takto integrujú do bunkovej membrány a sprostredkovávajú adhéziu doštičiek a leukocytov. P-selektín podporuje tvorbu fibrínu tým, že indukuje expresiu tkanivového faktora na monocytoch, ktorý je hlavným iniciátorom tvorby trombínu, ktorá napokon vedie k premene fibrinogénu na fibrín (19). Zvýšené hladiny solubilného P-selektínu sa dokázali pri akútnom koronárnom syndróme a pri systémovej zápalovej dopovedi (10, 19).

Ako doštičky interagujú s postihnutou cievnu stenou?

Na patogenéze artériovej trombózy sa okrem doštičiek podieľajú aj poruchy hemodynamiky a lokálna endotelová dysfunkcia v spolupráci so zápalovými procesmi (10, 20).

Zvýšený hemodynamický stres v stenotickej artérii vedie ku konformačnej zmene vWF, ten sa následne viaže s doštičkovým komplexom GPIb/IX/V a cez GPIIb/IIIa iniciuje **agregáciu doštičiek**. Dôsledkom môže byť kompletná oklúzia stenotickej tepny s klinickými prejavmi náhlej cievnej mozgovej príhody alebo infarktu myokardu (10 – 21).

Ďalším príkladom interakcie medzi doštičkami a cievnu stenou je **aterosklerotické postihnutie** (22). Doštičky u myši s deficitom apoE adherovali k cievnej stene artérie *carotis* ešte pred prestupom leukocytov do steny cievy a vznikom manifestnej aterosklerotickej lézie (22). Zistilo sa, že doštičkové receptory GPIIb a IIb/IIIa sú kľúčové pre adhéziu trombocytov (22). Dlhodobé blokovanie GPIIb protilátkami inhibuje akumuláciu leukocytov na cievnom endoteli, ako aj vznik aterosklerotických plátov. Prerušenie interakcií medzi cievnu stenou a doštičkami, či už pomocou protilátok alebo knokautovaním rôznych doštičkových receptorov vrátane GPIIb,

GPIIb a P-selektínu viedlo v rôznych modeloch u myši k významnej redukcii tvorby aterosklerotických plátov. Ruptúra aterosklerotického plátu vyvolá obnaženie subendotelových štruktúr, čo vedie k tvorbe trombu sprostredkovaného interakciami medzi vWF a GPIb/IX/V a/alebo kolagénom a GPVI.

Zápal je ďalším patologickým stavom, na vzniku ktorého sa zúčastňujú aj krvné doštičky. **Pri zápaloch**, vrátane kardiovaskulárnych ochorení, akými sú nestabilná angína pectoris, a akútny infarkt myokardu, bežne **dochádza k aktivácii trombocytov**. Pri syndróme systémového zápalu, akým je sepsa, vedie intravasculárna aktivácia doštičiek k mikrovaskulárnej trombóze a napokon prispieva k multiorgánovému zlyhaniu. Doštičky aktívne zasahujú do patogenézy závažných kardiovaskulárnych komplikácií a ovplyvňujú terapeutický efekt kardiovaskulárnej intervencie (napr. PCI alebo CABG). Účinná antiagregačná liečba toto riziko znižuje (10). Aktivované trombocyty interagujú s rôznymi bunkami cievnej steny vrátane endotelových buniek, neutrofilov, monocytov a endotelových progenitorových buniek. Za fyziologických okolností doštičky neinteragujú s intaktným endotelom, avšak pri zápale sa menia vlastnosti endotelových buniek a zvyšuje sa ich adhezivita pre doštičky. Aktivácia doštičiek indukuje lokálne uvoľnenie obsahu doštičkových granúl, ktoré obsahujú rôzne prozápalové látky, ktoré ďalej umocňujú zápalovú odpoveď a ovplyvňujú chemotaktické, adhezívne a proteolytické vlastnosti endotelových buniek. Cirkulujúce trombocyty pri zápale interagujú s leukocyty a pri adhézii na endotel priťahujú leukocyty smerom k cievnej stene. Infiltrácia cievnej steny leukocyty vyžaduje viaceré kroky. Medzi ne patrí adhézia sprostredkovaná selektínmi, rolovanie leukocytov po endoteli, pevná adhézia leukocytov sprostredkovaná integrínmi, ich aktivácia a napokon samotná infiltrácia zápalových buniek do endotelu.

Interakcie medzi trombocytmi, leukocytmi a cievnu stenou môžu prebiehať v rôznej postupnosti. Doštičky môžu v krvnom prúde vytvárať agregáty s leukocyty, čím sprostredkujú interakcie medzi leukocyty a cievnu stenou, a to buď aktiváciou leukocytových adhezívnych receptorov alebo tým, že tvoria most medzi leukocyty a aktivovaným endotelom. Ak doštičky adherujú na cievnu stenu, sú schopné priťahovať leukocyty uvoľnením chemoatraktantov, zároveň tvoria prílnavý povrch umožňujúci adhéziu leukocytov. V priebehu týchto zložitých interakcií dochádza ku kaskádovitej aktivácii doštičiek, leukocytov a endotelu (10).

Najnovší výskum v oblasti aterosklerózy sa v súčasnosti sústreďuje na význam **cirkulujúcich endotelových progenitorových buniek (EPC)**. Cirkulujúce EPC vznikajú v kostnej dreni, exprimujú diferenciálne antigény CD34 alebo CD133 a majú schopnosť diferenciacie do zreých endotelových buniek, čím prispievajú k opravám cievneho poškodenia (2, 23). Mobilizáciu EPC z kostnej drene zvyšuje celá škála faktorov vrátane SDF-1, VEGF, erytropoetínu, angiopoetínu-1, G-CSF a estrogénov (24). Množstvo cirkulujúcich EPC tiež ovplyvňujú rôzne fyziologické a patologické podmienky, ako fyzická aktivita, liečba statínmi, vek, fajčenie, diabetes, chronická kardiálna insuficiencia alebo akútny koronárny syndróm (25). EPC prispievajú nielen k oprave poškodenej cievy tým, že sa diferencujú do zreých endotelových buniek, ale aj k progresii aterosklerózy a restenózam tým, že sa menia na bunky hladkej svaloviny a penové bunky (26). Samotné EPC nemajú schopnosť viazať sa na subendotelové štruktúry poškodenej cievnej steny. Doštičky uvoľňujú chemoatraktanty (SDF-1), ktoré priťahujú EPC k poškodenému miestu, a tiež slúžia ako most medzi poškodenou cievnu stenou a EPC. Blokáda SDF-1 u myši znižovala množstvo EPC hromadiacich sa v rastúcom trombe. Pacienti s akútnym koronárnym syndrómom majú zvýšené množstvo cirkulujúcich EPC a agregátov doštičiek s EPC (27). Doštičky tiež ovplyvňujú diferenciaciu EPC do endotelových buniek (28), ale aj do makrofágov a penových buniek (2, 29).

Záver

Napriek tomu, že doštičky nie sú plnohodnotné bunky v pravom zmysle slova, ich život je veľmi aktívny. Podieľajú sa na významných fyziologických procesoch súvisiacich s primárnou a sekundárnou hemostázou, zápale, podporujú proliferáciu a diferenciaciu buniek, aktívne vychytávajú a skladujú celý arzenál rastových faktorov a biologicky aktívnych látok. Sú schopné rozmanitých interakcií s okolitými bunkami, čím prispievajú k udržaniu ale aj k poruchám vaskulárnej homeostázy.

Článok vznikol v rámci projektu EU ITMS:26110230031.

Literatúra

1. Kubisz P. Trombocyty (Rokitanského prednáška). XVI. Česko-slovenská konferencia o hemostáze a trombóze, Hradec Králové, 21.–23.5.2009.
2. May AE, Seizer P, Gawaz M. Platelets: inflammatory firebugs of vascular walls. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (3): 5–10.
3. Galajda P, Mokáč M. Poruchy hemostázy pri diabetes mellitus, 1. vyd. PROKONZULT, závod NADAS Vrútky, 2001: 255 s.
4. Lip GY, Blann A. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997; 34: 255–265.
5. Vischer UM, Wollheim CB. Epinephrine induces von Willebrand factor release from cultured endothelial cells: involvement of cyclic AMP-dependent signalling in exocytosis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1182–1188.
6. Gombos T, Makó V, Cervenak L, Papassotiropoulos J, Kunde J, Hársfalvi J, Föhrécz Z, Pozsonyi Z, Borgulya G, Jánoskúti L, Prohászka Z. Levels of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity predict clinical events in chronic heart failure. *Thromb Haemost* 2009; 102 (3): 573–580.
7. Bongers TN, de Bruijne EL, Dippel DW, de Jong AJ, Deckers JW, Poldermans D, de Maat MP, Leebeek FW. Lower levels of ADAMTS13 are associated with cardiovascular disease in young patients. *Atherosclerosis* 2009; 207 (1): 250–254.
8. Zhao BQ, Chauhan AK, Canault M, Patten IS, Yang JJ, Dockal M, Scheiflinger F, Wagner DD. von Willebrand factor-cleaving protease ADAMTS13 reduces ischemic brain injury in experimental stroke. *Blood* 2009; 114 (15): 3329–3334.
9. Wagner DD, Brill A, Chauhan AK, Fuchs TA, Goerge T, Hartwig JH, Ho-Tin-Noé B, Kisucka J, Scheiflinger F, Bing-Qiao Zhao. Thrombosis and inflammation: role of ADAMTS13. *Acta Biochim Latinoam* 2010; Supl 1: 21–22.
10. Löwenberg EC, Meijers JC, Levi M. Platelet-vessel wall interaction in health and disease. *Neth J Med*. 2010; 68 (6): 242–251.
11. Nurden AT, Nurden P. Advantages of fast-acting ADP receptor blockade in ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (2): 158–159.
12. Andrews RK, Lopez JA, Berndt MC. Molecular mechanisms of platelet adhesion and activation. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29(1): 91–105.
13. Jung SM, Moroi M. Activation of the platelet collagen receptor integrin alpha(2)beta(1): its mechanism and participation in the physiological functions of platelets. *Trends Cardiovasc Med*. 2000; 10 (7): 285–292.
14. Clemetson KJ, Clemetson JM. Platelet collagen receptors. *Thromb Haemost* 2001; 86(1): 189–197.
15. Isenberg JS, Romeo MJ, Yu C, Yu CK, Nghiem K, Monsale J, et al. Thrombospondin-1 stimulates platelet aggregation by blocking the antithrombotic activity of nitric oxide/cGMP signaling. *Blood* 2008; 111 (2): 613–623.
16. Jurk K, Clemetson KJ, de Groot PG, Brodde MF, Steiner M, Savion N, et al. Thrombospondin-1 mediates platelet adhesion at high shear via glycoprotein Ib (GPIb): an alternative/backup mechanism to von Willebrand factor. *FASEB J* 2003; 17 (11): 1490–1492.
17. Inoue O, Suzuki-Inoue K, Ozaki Y. Redundant mechanism of platelet adhesion to laminin and collagen under flow: involvement of von Willebrand factor and glycoprotein Ib-IX-V. *J Biol Chem* 2008; 283 (24): 16279–16282.
18. Thiagarajan P, Kelly KL. Exposure of binding sites for vitronectin on platelets following stimulation. *J Biol Chem* 1988; 263 (6): 3035–3038.
19. Shebuski RJ, Kilgore KS. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300 (3): 729–735.
20. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med*. 2002; 8 (11): 1227–1234.
21. Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV, Schafer AI, Moake JL. Platelets and shear stress. *Blood* 1996; 88 (5): 1525–1541.
22. Massberg S, Brand K, Gruner S, Page S, Muller E, Muller I, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med* 2002; 196 (7): 887–896.
23. Dimmeler S, Zeiher AM. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis? *J Mol Med* 2004; 82: 671–677.
24. Aicher A, Zeiher AM, Dimmeler S. Mobilizing endothelial progenitor cells. *Review. Hypertension* 2005; 45: 321–325.
25. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001; 89: E1–E7.
26. Hu Y, Zhang Z, Torsney E, Afzal AR, Davison F, Metzler B, Xu Q. Abundant progenitor cells in the adventitia contribute to atherosclerosis of vein grafts in ApoE-deficient mice. *J Clin Invest* 2004; 113: 1258–1265.
27. Stellos K, Langer H, Bigalke B, Daub K, Schumm M, Seizer P, Schonberger T, Siegel-Axel D, Lindemann S, Gawaz M. Platelet-derived SDF-1 recruits and induces differentiation of human CD34+ progenitor cells to endothelial cells: implications in vascular and tissue regeneration. *Eur Heart J (suppl)* In press.
28. Langer H, May AE, Daub K, Heinzmann U, Lang P, Schumm M, Vestweber D, Massberg S, Schonberger T, Pfisterer I, Hatzopoulos AK, Gawaz M. Adherent platelets recruit and induce differentiation of murine embryonic endothelial progenitor cells to mature endothelial cells in vitro. *Circ Res* 2006; 98: e2–e10.
29. Daub K, Langer H, Seizer P, Stellos K, May AE, Goyal P, Bigalke B, Schonberger T, Geisler T, Siegel-Axel D, Oostendorp RA, Lindemann S, Gawaz M. Platelets induce differentiation of human CD34+ progenitor cells into foam cells and endothelial cells. *FASEB J* 2006; 20: 2559–2561.

MUDr. Peter Chudý, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie
Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity
Komenského a Univerzitnej nemocnice
Martin, Kollárova 2, 036 59 Martin
chudy@fmed.uniba.sk



Július Mazuch a kolektív: Tromboembolická choroba venózneho pôvodu

Tromboembolická choroba venózneho pôvodu patrí medzi najzávažnejšie ochorenia venózneho systému. Začína sa venóznou trombózou a často sa komplikuje pľúcnou tromboembóliou alebo posttrombotickým syndrómom. Táto publikácia je prvou ucelenou monografiou na Slovensku komplexne spracováajúca problematiku venózných trombóz a pľúcnych tromboembólií, ktoré sú takým závažným problémom najmä v chirurgických disciplínach v pooperačnom období. Monografia je určená pre všetky klinické medicínske odbory, predovšetkým však pre chirurgov, cievnych chirurgov, internistov, traumatológov, gynekológov, pediatrov, všetky nadstavbové klinické odbory a všeobecných lekárov.



Objednávky: Písomne, telefonicky alebo e-mailom v ktoromkoľvek kníhkupectve Vydavateľstva Osveta.

www.vydosveta.sk