

## Cellulaire micropartikels en vaatschade. I. Structuur, detectie en ontstaanswijze

M. DIAMANT, M.E. TUSHUIZEN, A. STURK EN R. NIEUWLAND

In de jaren veertig van de vorige eeuw werd voor het eerst een subcellulaire factor beschreven in humaan plasma en serum die trombusvorming kon versnellen.<sup>1,2</sup> Pas in 1967 toonde Wolf de aanwezigheid aan van kleine blaasjes ('micropartikels') in plasma en serum, later ook wel 'platelet dust' genoemd, die een stollingsbevorderende activiteit vertoonden.<sup>3</sup> Deze activiteit noemde men 'plaatjesfactor 3' (PF<sub>3</sub>).<sup>4</sup> Later werd aangetoond dat ook tijdens het hechten van trombocyten aan de vaatwand in vitro, micropartikels worden afgesnoerd.<sup>5</sup> Inmiddels is duidelijk dat micropartikels tijdens celactivatie en apoptose kunnen worden gegenereerd.

De belangstelling voor micropartikels is de laatste jaren sterk gegroeid, niet alleen omdat ze stollingsbevorderende eigenschappen bezitten, maar ook omdat ze ontstekingsreacties beïnvloeden en functies van het vaatendotheel modificeren.<sup>6-9</sup> Het vermoeden dat micropartikels niet alleen een gevolg zijn van ziekten, maar ook een rol spelen bij hun ontstaanswijze, werd voor het eerst bevestigd bij patiënten met idiopathische trombocytopenische purpura.<sup>10</sup>

In vivo circulerende micropartikels zijn voornamelijk afkomstig van trombocyten.<sup>11</sup> Daarnaast kunnen micropartikels van lymfocyten, granulocyten, monoccyten, erythrocyten en endotheelcellen afkomstig zijn. De aantallen, de cellulaire herkomst en de samenstelling van de micropartikel(sub)populaties in de bloedbaan bij gezonde mensen<sup>12,13</sup> verschillen duidelijk van die bij patiënten met diverse aandoeningen die gepaard gaan met verhoogde stollingsneiging of vasculaire schade, waaronder atherosclerotisch vaatlijden, sepsis, diabetes mellitus, ernstige hypertensie en terminale nierinsufficiëntie.<sup>14-21</sup> Tevens vormen micropartikels een belangrijke component in humane atherosclerotische plaques.<sup>22</sup>

Micropartikels spelen waarschijnlijk een rol bij diverse processen die ten grondslag liggen aan atherosclerotische en inflammatoire vaatschade (figuur 1). In dit eerste overzichtsartikel gaan wij in op structuur, detectie en ontstaanswijze van cellulaire micropartikels. In het tweede worden de eigenschappen van micropartikels

Zie ook het artikel op bl. 1380.

### SAMENVATTING

- Tijdens celactivatie en apoptose worden blaasjes, ook wel micropartikels genoemd, afgesnoerd van eukaryote cellen via nog niet geheel bekende intracellulaire mechanismen.
- Micropartikels kunnen worden gedetecteerd met flowcytometrie, elektronenmicroscopie en ELISA-technieken.
- Micropartikels vormen een heterogene populatie en hun aantal, cellulaire herkomst, samenstelling en functionele eigenschappen hangen nauw samen met de omstandigheden die tot hun ontstaan hebben geleid.
- In het bloed van gezonde personen zijn micropartikels met name afkomstig van trombocyten, maar in geringere mate ook van lymfocyten, granulocyten, monoccyten, erythrocyten en endotheelcellen.
- Verhoogde aantallen circulerende micropartikels worden aangetroffen bij diverse aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogde stollingsneiging en vaatschade, hetgeen duidt op een mogelijke rol voor deze cellulaire blaasjes in de pathogenese van hart- en vaatziekten.

besproken en wordt aan de hand van ziektebeelden hun mogelijke klinische relevantie belicht.

### KARAKTERISERING VAN MICROPARTIKELS: GROOTTE EN SAMENSTELLING

Het hoofdbestanddeel van cellulaire membranen wordt gevormd door een dubbellaag van diverse soorten fosfolipiden. Bij niet-gestimuleerde cellen zijn de verschillende soorten fosfolipiden, zoals fosfatidylserine, fosfatidylethanolamine, fosfatidylcholine en sfingomyeline, asymmetrisch verdeeld over de dubbellaag. De neutrale (ongeladen) fosfolipiden fosfatidylcholine en sfingomyeline bevinden zich daarbij vooral in de buitenste, exoplasmatische laag, terwijl de negatief geladen fosfatidylserine en fosfatidylethanolamine zich met name in de binnenste, cytoplasmatische laag bevinden. Deze asymmetrische verdeling wordt actief, dat wil zeggen via energievragende processen, instandgehouden door diverse enzymen, waarvan het aminofosfolipidetranslocase het bekendst is.<sup>23</sup> Bij activatie of apoptose van de cel verdelen de verschillende soorten fosfolipiden zich symmetrisch, met als gevolg expositie van negatief geladen fosfolipiden op het celoppervlak. Bij deze processen worden blaasjes afgesnoerd die door een membraan worden omgeven en die tussen 0,1 en 1,0 µm groot zijn, de micropartikels. Ook de micropartikels exposeren negatief geladen fosfolipiden. Gedetailleerde analyse van de fosfolipidesamenstelling van de micropartikelmem-

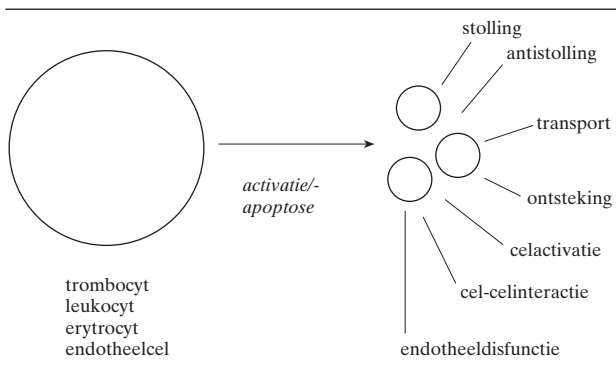
VU Medisch Centrum, afd. Endocrinologie/Diabetescentrum, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

Mw.dr.M.Diamant, internist-endocrinoloog; hr.M.E.Tushuizen, arts-onderzoeker (tevens: Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Laboratorium voor Experimentele Klinische Chemie, Amsterdam).

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Laboratorium voor Experimentele Klinische Chemie, Amsterdam.

Hr.prof.dr.A.Sturk, klinisch chemicus; hr.dr.R.Nieuwland, bioloog.

Correspondentieadres: mw.dr.M.Diamant (m.diamant@vumc.nl).



FIGUUR 1. Overzicht van cellulaire micropartikels en hun functies (rechts) en hun herkomst (links).

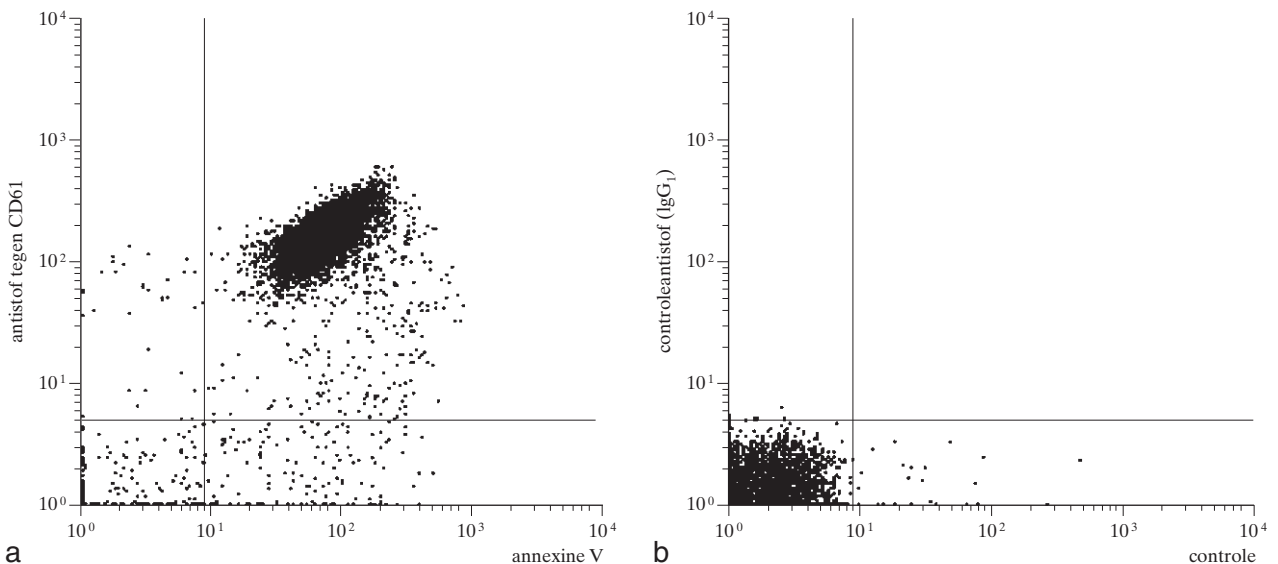
braan heeft aangetoond dat waarschijnlijk een deel van deze fosfolipiden van intracellulaire herkomst moet zijn en niet afkomstig van de celmembranen.<sup>24</sup>

Micropartikels exposeren eiwitten die ook worden geëxposeerd door de cellen waarvan ze afkomstig zijn. Echter, de mate en de verhouding waarin deze eiwitten op de micropartikels aanwezig zijn, kunnen aanzienlijk verschillen van die op de oorspronkelijke cel.<sup>25</sup> Micropartikels afkomstig van trombocyten kunnen bijvoorbeeld eiwitten exposeren die alleen op geactiveerde trombocyten aanwezig zijn, zoals P-selectine (CD62P), terwijl de voor trombocyten karakteristieke fibrino-

genreceptor, het integrine  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 (GPIIb-IIIa), altijd op deze micropartikels wordt geëxposeerd. Ook micropartikels van andere celtypen exposeren unieke celspecifieke eiwitten. Voorbeelden zijn glycoforine A van erythrocyten, CD66 van granulocyten, CD14 als receptor voor lipopolysachariden van monoccyten, CD4 en CD8 van lymfocyten en CD31, CD34 en CD146 van endotheelcellen.<sup>13 14 17-19</sup> Al deze micropartikels kunnen tevens eiwitten exposeren die anders uitsluitend op de geactiveerde cellen voorkomen.

#### DETECTIE VAN MICROPARTIKELS

**Flowcytometrie.** Door middel van flowcytometrie met de 'fluorescence-activated cell sorter' (FACS) kunnen micropartikels worden gedetecteerd en kan hun cellulaire herkomst worden vastgesteld in lichaamsvloeistoffen als bloed en synoviaalvocht.<sup>6 26</sup> Om de cellulaire herkomst van micropartikels vast te stellen, wordt gebruik gemaakt van een met fluorochroom gemerkte antistof die is gericht tegen een celspecifiek antigeen. Vaak wordt een dergelijke antistof gebruikt in combinatie met het met fluorochroom gemerkt annexine V, een eiwit dat specifiek bindt aan negatief geladen fosfolipiden in aanwezigheid van calciumionen. Om te kunnen corrigeren voor ongewenste binding van antilichamen en autofluorescentie, worden micropartikels tevens geïncubeerd met controle-antistoffen en annexine V in afwezigheid van calciumionen. Van ieder door de flowcytometer gedetecteerd deeltje worden elektronisch de grootte ('for-



FIGUUR 2. Gebruik van flowcytometrie voor analyse van micropartikels: (a) na isolatie van micropartikels, bijvoorbeeld uit plasma, door middel van centrifugatie, worden deze aangekleurd met een antistof gericht tegen een eiwit (CD61: glycoproteïne IIIa) dat aanwezig is op trombocyten en op micropartikels afkomstig van deze cellen; tevens wordt annexine V toegevoegd, een eiwit dat specifiek bindt aan negatief geladen fosfolipiden in aanwezigheid van calciumionen. De gebruikte antistof (anti-CD61) en annexine V zijn voorzien van verschillende fluorochromen. De X- en de Y-as geven de hoeveelheid fluorescentie aan als maat voor de hoeveelheid gebonden annexine V (X-as) en anti-CD61 (Y-as); het is duidelijk dat vrijwel alle micropartikels afkomstig zijn van trombocyten én negatief geladen fosfolipiden exposeren; (b) laat de bijbehorende controle-uitslagen zien bij meting van micropartikels waaraan een controleantistof (IgG<sub>1</sub>) en annexine V zijn toegevoegd zonder calciumionen. De controleantistof is voorzien van hetzelfde fluorochroom als de anti-CD61-antistof: noch de controleantistof, noch het annexine V heeft zich noemenswaardig aan de micropartikels gebonden.

ward scatter'; FSC), de dichtheid ('side scatter'; SSC) en de fluorescenties gemeten. Hierbij is de intensiteit van fluorescentie een maat voor de hoeveelheid gebonden antistof of annexine V en daarmee dus een maat voor de hoeveelheid geëxposeerd antigeen op het membraanoppervlak. Figuur 2 illustreert hoe micropartikels zichtbaar kunnen worden gemaakt met flowcytometrie.

**Elektronenmicroscopie.** Figuur 3 toont foto's die gemaakt zijn met een scanning-elektronenmicroscop van ongestimuleerde en door interleukine-1 $\alpha$ -gestimuleerde endotheelcellen afkomstig uit een humane navelstreng. De gestimuleerde endotheelcellen snoeren op bepaalde plaatsen micropartikels af.

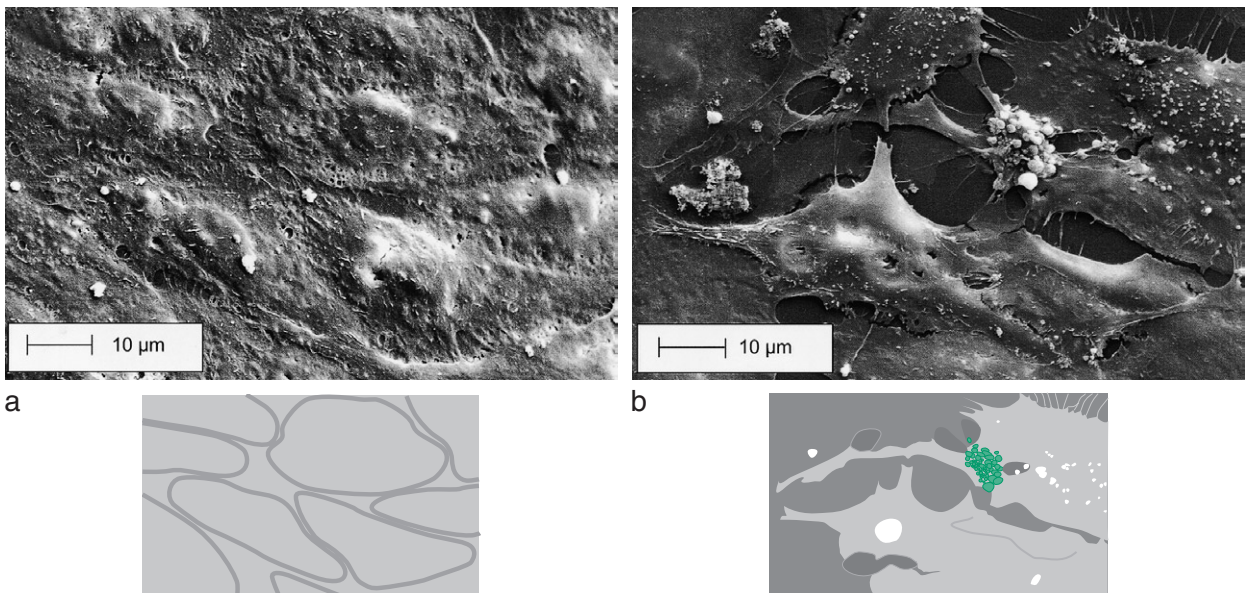
**ELISA.** Micropartikels kunnen ook worden gedetecteerd met een ELISA.<sup>7 27 28</sup> Hierbij wordt de ELISA-plaat gecoat met bijvoorbeeld annexine V. Vervolgens wordt (micropartikelbevattend) plasma toegevoegd. De in het plasma aanwezige micropartikels binden aan het op de ELISA-plaat aanwezige annexine V. Na het wegwassen van het plasma kan men een celspecifieke antistof toevoegen die dan zal binden aan achtergebleven micropartikels van desbetreffende celsoort, waardoor de aanwezigheid van deze micropartikels wordt aange-toond. Ook kan men het stollingsbevorderend vermogen van de micropartikels kwantificeren.

#### VORMING VAN MICROPARTIKELS: ACTIVATIE EN APOPTOSE

Het is aannemelijk dat de meeste soorten lichaamscellen in staat zijn om micropartikels af te snoeren. In vitro ontstaan micropartikels onder invloed van een prikkel die leidt tot celactivatie of apoptose. Tot op heden is het onduidelijk of er één of meerdere intracellulaire mechanismen ten grondslag liggen aan micropartikelvorming.

**Celactivatie.** Cellen kunnen worden geactiveerd door de binding van agonisten aan specifieke receptoren. Trombine, collageen of adenosinedifosfaat (ADP) activeren bijvoorbeeld receptoren die de trombocyt aanzetten tot het afsnoeren van micropartikels via het moduleren van intracellulaire signaaloverdrachtmoleculen.<sup>6 7</sup> Ook stoffen die rechtstreeks de intracellulaire signaaloverdracht beïnvloeden, dat wil zeggen zonder dat hier een receptor bij betrokken is, induceren micropartikelvorming. Bekende voorbeelden zijn calcium-ionoforen en forbolesters. Tenslotte worden ook micropartikels afgesnoerd wanneer trombocyten langdurig worden bewaard, of wanneer trombocyten worden blootgesteld aan hoge schuifspanning ('shear stress') in vitro.<sup>5</sup> Deze laatste omstandigheid vertoont overeenkomsten met de condities die vóórkomen op de plaats van vernauwingen in de arteriële vaatboom in vivo. Hoewel de onderliggende mechanismen van micropartikelafsnoring tijdens celactivatie nog grotendeels onbekend zijn, speelt de verhoging van de cytosolaire calciumconcentratie ongetwijfeld een belangrijke rol.<sup>6 7</sup> Hierdoor worden diverse kinasen gestimuleerd, worden fosfatasen geremd en wordt het enzym calpaïne geactiveerd; dat is een protease dat structurele membraanskeleteiwitten, zoals taline, afbreekt. De remming van calpaïne verhindert deels de door collageen en trombine geïnduceerde micropartikelvorming door trombocyten.<sup>29</sup>

**Apoptose.** Geprogrammeerde celdood of apoptose gaat onder andere gepaard met het verdwijnen van de asymmetrische verdeling van fosfolipiden in de membraan, de condensatie van kernmateriaal gevolgd door DNA-fragmentatie en het afsnoeren van apoptotische blaasjes ('apoptotic blebs') of micropartikels.<sup>8</sup> Een belangrijke groep intracellulaire enzymen die nauw be-



FIGUUR 3. Afbeeldingen van endotheelcellen in kweek, vervaardigd met een scanning-elektronenmicroscop: (a) ongestimuleerde endotheelcellen; (b) vorming van micropartikels (groen weergegeven) na stimulatie met interleukine-1 $\alpha$ .

trokken is bij het apoptoseproces betreft de caspases.<sup>8</sup> Het ontstaan van het actieve caspase-3 uit procaspase 3 wordt algemeen gezien als een essentiële en onomkeerbare stap in het apoptotische proces. Caspase-3 activeert vervolgens het zogenaamde 'rho-geassocieerde kinase' (ROCK-1), hetgeen leidt tot afsnoeren van apoptotische membraanblaasjes die ook DNA-fragmenten kunnen bevatten.<sup>30</sup>

#### MOGELIJK KLINISCHE BETEKENIS VAN MICROPARTIKELS

Voor de klinische praktijk zou het zinvol kunnen zijn om micropartikelfracties te onderscheiden, als markers van celactivatie dan wel apoptose, processen die een belangrijke rol spelen bij diverse aandoeningen, met mogelijk prognostische implicaties. Zeer recent heeft onze onderzoeksgroep aangetoond dat uitsluitend micropartikels die afkomstig zijn van geactiveerde endotheelcellen de endotheelspecifieke adhesiereceptor E-selectine exposeren.<sup>25</sup> Vervolgens bleken dergelijke E-selectine-exponerende micropartikels aantoonbaar te zijn in het plasma van een patiënt met lupus erythematoses disseminatus. Dit toont aan dat subpopulaties micropartikels, in dit geval micropartikels afkomstig van geactiveerde endotheelcellen, kunnen worden geïdentificeerd bij patiënten. Momenteel wordt gezocht naar markers die specifiek zijn voor micropartikels afkomstig van apoptotische cellen.

#### CONCLUSIE

Een cel die onder invloed van een prikkel wordt geactiveerd of in apoptose gaat, snoert micropartikels af. Deze micropartikels exposeren antigenen, waardoor hun cellulaire herkomst en de activatiestatus van die cel kan worden bepaald. Circulerende micropartikels vormen een heterogene populatie die verschilt in aantal, cellulaire herkomst, samenstelling van antigenen en fosfolipiden en functionele eigenschappen. De moleculaire processen die leiden tot de vorming van micropartikels zijn nog grotendeels onbekend.

In het navolgende overzichtsartikel gaan wij verder in op de mogelijke klinische relevantie van micropartikels aan de hand van hun functionele eigenschappen en voorkomen in de bloedbaan bij patiënten met metabole, inflammatoire of infectieuze aandoeningen waar- bij de vaatwand is aangedaan.

Mw.A.N.Böing, research analist, AMC, Laboratorium voor Experimentele Klinische Chemie, Amsterdam, en dr.J.van Marle, elektronenmicroscopist, AMC, afdeling Celbiologie/Histologie, Amsterdam, vervaardigden de elektronenmicroscopische afbeeldingen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

#### ABSTRACT

*Cellular microparticles and blood-vessel damage I. Structure, detection and origin*

– In virtually all eukaryotic cells, activation and apoptosis lead

to the formation of vesicles or microparticles by intracellular mechanisms which as yet are not completely understood.

– Flow cytometry, electron microscopy and ELISA techniques can be used to detect microparticles.

– Microparticles are a heterogeneous population and their numbers, cellular origin, composition and functional characteristics, both in vitro and in vivo, depend on the circumstances under which they were generated.

– Microparticles derived from various cells, primarily platelets but also lymphocytes, granulocytes, monocytes, erythrocytes and endothelial cells, are present in the circulation of healthy subjects.

– Elevated numbers of microparticles can be found in a wide variety of diseases, all of which are associated with hypercoagulability and blood-vessel damage, thus suggesting their role in the pathogenesis of vascular disease.

#### LITERATUUR

- 1 Chargaff E, West R. The biological significance of the thromboplastic protein of blood. *J Biol Chem* 1946;166:189-97.
- 2 O'Brien JR. The platelet-like activity of serum. *Br J Haematol* 1955;1:223-8.
- 3 Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol* 1967;13:269-88.
- 4 Hardisty RM, Hutton RA. Platelet aggregation and the availability of platelet factor 3. *Br J Haematol* 1966;12:764-76.
- 5 Warren BA, Vales O. The release of vesicles from platelets following adhesion to vessel walls in vitro. *Br J Exp Pathol* 1972;53:206-15.
- 6 Horstman LL, Ahn YS. Platelet microparticles: a wide-angle perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999;30:111-42.
- 7 Nieuwland R, Sturk A. Platelet-derived microparticles. In: Michelson AD, editor. *Platelets*. Londen: Academic Press; 2002. p. 255-65.
- 8 Freyssinet JM, Toti F, Hugel B, Gidon-Jeangirard C, Kunzelmann C, Martinez MC, et al. Apoptosis in vascular disease. *Thromb Haemost* 1999;82:727-35.
- 9 Barry OP, FitzGerald GA. Mechanisms of cellular activation by platelet microparticles. *Thromb Haemost* 1999;82:794-800.
- 10 Kahn I, Zucker-Franklin D, Karpatkin S. Microthrombocytosis and platelet fragmentation associated with idiopathic/autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1975;31:449-60.
- 11 George JN, Thoi LL, McManus LM, Reimann TA. Isolation of human platelet membrane microparticles from plasma and serum. *Blood* 1982;60:834-40.
- 12 George JN, Pickett EB, Saucerman S, McEver RP, Kunicki TJ, Kieffer N, et al. Platelet surface glycoproteins. Studies on resting and activated platelets and platelet membrane microparticles in normal subjects, and observations in patients during adult respiratory distress syndrome and cardiac surgery. *J Clin Invest* 1986;78:340-8.
- 13 Berckmans RJ, Nieuwland R, Boing AN, Romijn FP, Hack CE, Sturk A. Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low grade thrombin generation. *Thromb Haemost* 2001; 85:639-46.
- 14 Diamant M, Nieuwland R, Pablo RF, Sturk A, Smit JWA, Radder JK. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106:2442-7.
- 15 Tate DA, Bode AP, Nichols TC, Dehmer GJ. Platelet activation detected by platelet-derived microparticles in coronary sinus blood from patients with unstable coronary syndromes. *Circulation* 1992; 86:3193A.
- 16 Nieuwland R, Berckmans RJ, Rotteveel-Eijkman RC, Maquelin KN, Roozendaal KJ, Jansen PG, et al. Cell-derived microparticles generated in patients during cardiopulmonary bypass are highly procoagulant. *Circulation* 1997;96:3534-41.
- 17 Nieuwland R, Berckmans RJ, McGregor S, Boing AN, Romijn FP, Westendorp RG, et al. Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis. *Blood* 2000;95: 930-5.

- 18 Joop K, Berckmans RJ, Nieuwland R, Berkhout J, Romijn FP, Hack CE, et al. Microparticles from patients with multiple organ dysfunction syndrome and sepsis support coagulation through multiple mechanisms. *Thromb Haemost* 2001;85:810-20.
- 19 Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:841-3.
- 20 Preston RA, Jy W, Jimenez JJ, Mauro LM, Horstman LL, Valle M, et al. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles. *Hypertension* 2003;41:211-7.
- 21 Ando M, Iwata A, Ozeki Y, Tsuchiya K, Akiba T, Nihei H. Circulating platelet-derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients. *Kidney Int* 2002;62:1757-63.
- 22 Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Leseche G, Freyssinet JM, Tedgui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation* 1999;99:348-53.
- 23 Sims PJ, Wiedmer T. Unraveling the mysteries of phospholipid scrambling. *Thromb Haemost* 2001;86:266-75.
- 24 Olas B, Lundell K, Holmsen H, Fukami MH. Biochemical properties of platelet microparticle membranes formed during exocytosis resemble organelles more than plasma membrane. *FEBS Lett* 2002;525:29-32.
- 25 Abid Hussein MN, Meesters EW, Osmanovic N, Romijn FP, Nieuwland R, Sturk A. Antigenic characterization of endothelial cell-derived microparticles and their detection ex vivo. *J Thromb Haemost* 2003;1:2434-43.
- 26 Berckmans RJ, Nieuwland R, Tak PP, Boing AN, Romijn FP, Kraan MC, et al. Cell-derived microparticles in synovial fluid from inflamed arthritic joints support coagulation exclusively via a factor VII-dependent mechanism. *Arthritis Rheum* 2002;46:2857-66.
- 27 Aupeix K, Hugel B, Martin T, Bischoff P, Lill H, Pasquali JL, et al. The significance of shed membrane particles during programmed cell death in vitro, and in vivo, in HIV-1 infection. *J Clin Invest* 1997;99:1546-54.
- 28 Miyamoto S, Marcinkiewicz C, Edmunds jr LH, Niewiarowski S. Measurement of platelet microparticles during cardiopulmonary bypass by means of captured ELISA for GPIIb/IIIa. *Thromb Haemost* 1998;80:225-30.
- 29 Shcherbina A, Remold-O'Donnell E. Role of caspase in a subset of human platelet activation responses. *Blood* 1999;93:4222-31.
- 30 Coleman ML, Sahai EA, Yeo M, Bosch M, Dewar A, Olson MF. Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I. *Nat Cell Biol* 2001;3:339-45.

Aanvaard op 30 januari 2004

## Cellulaire micropartikels en vaatschade. II. Functionele eigenschappen en klinische betekenis

M. DIAMANT, M.E. TUSHUIZEN, A. STURK EN R. NIEUWLAND

In dit artikel gaan wij in op de klinische betekenis en de functionele eigenschappen van micropartikels, in vitro gegenereerde dan wel in vivo gevormde. Tabel 1 geeft een overzicht van het vóórkomen van micropartikels die afkomstig kunnen zijn van diverse celtypen en bij diverse ziektebeelden worden gezien, tabel 2 geeft een samenvatting van de functionele eigenschappen van micropartikels.

Verreweg het meeste onderzoek betreft micropartikels die afkomstig zijn van trombocyten. Sinds enkele jaren zijn ook micropartikels afkomstig van granulocyten, monocytten, endotheelcellen en lymfocyten aangetoond bij diverse patiëntenpopulaties, hetgeen wijst op de mogelijke betrokkenheid van deze micropartikels bij de ontstaanswijze van deze ziekten (zie tabel 1).

*Micropartikels en stolling.* De klinische relevantie van micropartikels werd aangetoond bij patiënten met het zeldzame, autosomaal recessief overervende, Scott-

Zie ook het artikel op bl. 1376.

### SAMENVATTING

- Cellulaire micropartikels zijn stollingsbevorderend door expositie van negatief geladen fosfolipiden en soms weefsel-factor.
- Micropartikels zijn betrokken bij ontstekingsprocessen, bij overdracht van membraanantigenen en bioactieve signaal-moleculen en bij modulatie van endotheelcelfuncties.
- Een verminderd vermogen tot afsnoeren van micropartikels gaat gepaard met een toegenomen bloedingsneiging.
- Daarentegen worden verhoogde hoeveelheden circulerende micropartikels aangetroffen bij diverse aandoeningen waarbij sprake is van een verhoogde stollingsneiging en vaatschade.
- Daarnaast vormen micropartikels een belangrijke component van humane atherosclerotische plaques.
- Op grond van hun functionele eigenschappen vormen micropartikels mogelijk een ontbrekende schakel tussen cellulaire en plasmatische processen die ten grondslag liggen aan atherosclerotische vaatschade.

VU Medisch Centrum, afd. Endocrinologie/Diabetescentrum, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

Mw.dr.M.Diamant, internist-endocrinoloog, hr.M.E.Tushuizen, arts-onderzoeker (tevens: Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Laboratorium voor Experimentele Klinische Chemie, Amsterdam).

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Laboratorium voor Experimentele Klinische Chemie, Amsterdam.

Hr.prof.dr.A. Sturk, klinisch chemicus; hr.dr.R.Nieuwland, bioloog.

Correspondentieadres: mw.dr.M.Diamant (m.diamant@vumc.nl).

syndroom, dat is een aandoening die gekenmerkt wordt door verhoogde bloedingsneiging en verminderd vermogen van trombocyten om micropartikels af te snoeren.<sup>1</sup> Andere syndromen waarbij een verhoogde bloedingsneiging in verband staat met een verminderd vermogen tot vorming van deze trombocytenmicropartikels zijn de ziekte van Castaman en Glanzmann-trombasthenie.<sup>2,3</sup>