

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • ТОМ 15 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 6

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-niig.ru.



Тромбоциты, тромбовоспаление и онкологический процесс

Е.В. Слуханчук^{1,2}, В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹, М.В. Третьякова¹,
А.Г. Солопова¹, В.Н. Галкин³, А.С. Шкода⁴, В.И. Цибизова⁵, В.И. Линников⁶,
И. Элалами^{1,7,8}, Ж.-К. Гри^{1,9}, Б. Бреннер¹⁰, А.Д. Макацария¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»;
Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., д. 2;

³ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 105005 Москва, Бауманская ул., д. 17/1;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

⁶Немецкий лечебно-диагностический центр Святого Павла; Украина, 65023 Одесса, ул. Новосельского, д. 68/2;

⁷Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁸Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4;

⁹Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

¹⁰Академический госпиталь Рамбам; Израиль, 31096 Хайфа, ул. Алия-а-Шния, д. 8

Для контактов: Екатерина Викторовна Слуханчук, e-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru

Резюме

Всем давно известна важная роль, которую тромбоциты играют в тромбозе и гемостазе. Лабораторные и клинические данные указывают на то, что кроме этого тромбоциты способствуют прогрессии опухоли и ее метастазированию путем многообразных взаимодействий с опухолевыми клетками. На фоне онкологического процесса происходит модуляция функции тромбоцитов, повышение их активации и агрегации, что является одним из факторов риска тромбозов у онкологических больных. Сами тромбоциты усиливают диссеминацию опухолевых клеток, активируют эндотелиальные клетки, привлекают иммунные клетки к первичным и метастатическим участкам опухоли. В обзоре мы обобщаем текущие знания о сложных взаимодействиях между тромбоцитами и опухолевыми клетками, а также клетками микроокружения, обсуждаем вопросы разработки новых противоопухолевых агентов, направленных на различные звенья функционирования тромбоцитов.

Ключевые слова: тромбоциты, тромбоз, метастазирование, опухоль, опухолевый рост, прогрессия опухоли

Для цитирования: Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Солопова А.Г., Галкин В.Н., Шкода А.С., Цибизова В.И., Линников В.И., Элалами Э., Гри Ж.-К., Бреннер Б., Макацария А.Д. Тромбоциты, тромбовоспаление и онкологический процесс. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(6):755–776. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.274>.

Platelets, thrombo-inflammation and cancer

Ekaterina V. Slukhanchuk^{1,2}, Viktoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Maria V. Tretyakova¹, Antonina G. Solopova¹, Vsevolod N. Galkin³, Andrey S. Shkoda⁴, Valentina I. Tsibizova⁵, Valery I. Linnikov⁶, Ismail Elalamy^{1,7,8}, Jean-Christophe Gris^{1,9}, Benjamin Brenner¹⁰, Alexander D. Makatsariya¹

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991, Russia;

³City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow City Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya Str., Moscow 105005, Russia;

⁴Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow City Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

⁵Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁶Saint Paul German Medical and Diagnostic Center; 68/2 Novoselskogo Str., Odessa 65023, Ukraine;

⁷Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, Paris 75006, France;

⁸Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France;

⁹University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

¹⁰Rambam Academic Hospital; 8 Aliya-ha-Shniya Str., Haifa 31096, Israel

Corresponding author: Ekaterina V. Slukhanchuk, e-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru

Abstract

It has long been recognized a crucial role played by platelets in thrombosis and hemostasis. Along with that, laboratory and clinical data suggest that platelets contribute to tumor progression and metastasis through a variety of interactions with cancer cells. During oncological process, the platelet function becomes modulated via their activation and increased aggregation being one of the risk factors for developing thrombosis in cancer patients. The platelets per se enhance tumor cell dissemination, activate endothelial cells, and attract immune cells to the primary and metastatic tumor sites. In this review, we summarize the current knowledge about the complex interactions between platelets and tumor cells, as well as cells of the microenvironment, and discuss the development of new antitumor agents aimed at various arms in platelet functioning.

Keywords: platelets, thrombosis, metastasis, tumor, tumor growth, tumor progression

For citation: Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Tretyakova M.V., Solopova A.G., Galkin V.N., Shkoda A.S., Tsibizova V.I., Linnikov V.I., Elalamy E., Gris J.-C., Brenner B., Makatsariya A.D. Platelets, thrombo-inflammation and cancer. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(6):755–776. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.274>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Тромбоциты играют важную роль в тромбозе и гемостазе. Доказано, что они способствуют прогрессии опухоли и ее метастазированию путем многообразных взаимодействий с опухолевыми клетками.
- ▶ На фоне онкологического процесса происходит модуляция функции тромбоцитов, повышение их активации и агрегации, что является одним из факторов риска тромбозов у онкологических больных. Тромбоциты усиливают диссеминацию опухолевых клеток, активируют эндотелиальные клетки, привлекают иммунные клетки к первичным и метастатическим участкам опухоли.

Что нового дает статья?

- ▶ Обобщены текущие знания о взаимодействиях между тромбоцитами, опухолевыми клетками, клетками микроокружения. Обсуждаются вопросы разработки новых противоопухолевых агентов, направленных на различные звенья функционирования тромбоцитов.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Разработка новых терапевтических агентов, направленных на возможные тромбоцитарные мишени, является перспективным направлением противоопухолевой терапии, способной не только затормозить прогрессирование опухоли и метастазирование, но и снизить сопутствующие риски тромботических осложнений у онкологических пациентов.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ It has long been recognized a crucial role played by platelets in thrombosis and hemostasis. It has been proven that platelets contribute to tumor progression and metastasis through a variety of interactions with tumor cells.
- ▶ During oncological process, the platelet function becomes modulated, their activation and increased aggregation being one of the risk factors for developing thrombosis in cancer patients. Platelets are able to enhance tumor cell dissemination, activate endothelial cells, and recruit immune cells to primary and metastatic tumor sites.

What are the new findings?

- ▶ The review summarizes current knowledge about interactions between platelets, tumor as well as microenvironmental cells. The issues related to development of new anticancer agents aimed at various stages of platelet functioning are discussed.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The development of new therapeutic agents aimed at potential platelet targets is a promising area of anticancer therapy able not only to retard tumor progression and metastasis, but also alleviate the associated risks of thrombotic complications in cancer patients.

Введение / Introduction

Опухоль развивается в результате неконтролируемого деления клеток, их роста и распространения в процессе метастазирования. В течение многих лет биология рака фокусировалась на опухолевых клетках, генах-супрессорах опухолей и онкогенах, что способствовало нашему пониманию основных механизмов онкогенеза и связанных с ним клеточных сигнальных путей. В последние годы все больше данных о том, что прогрессия опухоли и метастазирование зависят не только от опухолевых клеток, это скорее клеточный и молекулярный диалог с различными компонентами микроокружения опухоли.

Взаимосвязь между раком и тромбозом изучается с середины XIX века [1]. Риск венозных тромбозмоблических осложнений у онкологических больных повышен в 7 раз [2]. Тромботические осложнения при раке указывают на активное участие тромбоцитов и факторов, высвобождающихся из них в прогрессии опухоли, усиливая при этом прокоагулянтную активность крови. В настоящее время экспериментальные и клинические данные говорят о связи тромбоцитов с ангиогенезом, прогрессией опухоли и метастазированием через взаимодействие тромбоцитов как с опухолевыми клетками, так и ее микроокружением.

Микроокружение опухоли состоит из внеклеточного матрикса (ВКМ), цитокинов, факторов роста и молекул адгезии, а также различных клеточных компонентов, таких как фибробласты, иммунные клетки, адипоциты, перициты, эпителиальные клетки, лимфатические и эндотелиальные клетки и тромбоциты [3]. Микроокружение опухоли обеспечивает необходимую среду, питательные вещества и кровоснабжение, что способствует распространению опухолевых клеток.

Тромбоциты представляют собой небольшие безъядерные структуры, образующиеся из мегакариоцитов в костном мозге. Циркулируя в крови, они играют важную роль в процессах тромбоза и гемостаза. При повреждении сосудов происходит презентация субэндотелиальных матриксных протеинов в циркулирующую кровь, связывание фактора фон Виллебранда (vWF) с коллагеном эндотелия и гликопротеинами GPIIb/IIIa тромбоцитов, что в целом является важным этапом активации и адгезии тромбоцитов и тромбообразования. Тромбоциты экспрессируют на поверхности несколько интегринов, которые взаимодействуя с такими лигандами как фибриноген, витронектин, коллаген, фибронектин и ламинин, способствуют прикреплению тромбоцитов к стенке сосуда. В секреторных гранулах тромбоцитов находится ряд биоактивных белков плазмы (факторы свертывания, фибриноген, vWF), регуляторных факторов и вторичных медиаторов, таких как аденозиндифосфат и аденозинтрифосфат (АДФ/АТФ) и серотонин. Все они высвобождаются при активации тромбоцитов, тем самым усиливая

протромботический эффект, стимулируя привлечение циркулирующих тромбоцитов к месту травмы [4]. Концентрация тромбоцитов в месте повреждения сосуда способствует агрегации тромбоцитов и активации каскада свертывания крови с образованием тромбина и активных факторов свертывания крови. Под действием тромбина растворимый фибриноген превращается в фибрин, что само по себе усиливает активацию и агрегацию тромбоцитов. Активированные тромбоциты обнажают фосфатидилсерин (ФС), облегчая привлечение протромбиназного комплекса и взаимодействие поверхности тромбоцитов с факторами коагуляционного каскада [5].

Тромбоз и тромбовоспаление у онкологических пациентов / Thrombosis and thrombo-inflammation in cancer patients

Статистические данные свидетельствуют о том, что частота тромбоза глубоких вен и тромбоземболии у онкологических пациентов составляет примерно 500 на 100 тыс. в год по сравнению с 70–130 на 100 тыс. в год в общей популяции [6]. Тромбоземблические осложнения стоят на втором месте среди причин смерти онкологических больных. Была показана связь между тромбоцитозом и плохой выживаемостью, повышенным риском метастазирования опухоли, венозными тромбоземблиями (ВТЭ) при самых разных формах рака, включая колоректальный рак, опухоли молочной железы, легких, почек и желудка [2, 7, 8].

Тромбоцитоз / Thrombocytosis

Тромбоцитоз традиционно рассматривался как реакция на паранеопластический процесс и отражение параллельно протекающего воспалительного процесса с патологической выработкой цитокинов. Во многих исследованиях тромбоцитоз выступает в роли предиктора отдаленных метастазов, в частности колоректального рака [9]. Ряд исследователей предложили молекулярный механизм развития тромбоцитоза, связанный со способностью некоторых типов опухолевых клеток производить тромбопоэтин (ТПО) – ключевой цитокин, стимулирующий дифференцировку и пролиферацию мегакариоцитов и, как следствие, продукцию тромбоцитов. Повышенные уровни ТПО в плазме крови наблюдались у онкологических больных с реактивным тромбоцитозом [10]. Интересно, что во многих случаях при наличии высоких титров ТПО в плазме также выявлялись высокие концентрации интерлейкина-6 (англ. interleukin, IL-6), при этом отмечалась связь обоих параметров с плохим прогнозом [11]. На мышинных моделях колоректального рака и рака яичников было показано, что воспалительный ответ опухолевых и иммунных клеток включает производство IL-6, которое может стимулировать выработку тромбоцитов за счет

усиления секреции ТПО гепатоцитами. Этот процесс не активен у мышей с дефицитом IL-6. Опухолевые клетки яичников могут секретировать функционально активный ТПО, непосредственно активируя синтез тромбоцитов в костном мозге [12]. Помимо тромбоцито-за, у онкологических больных отмечается повышение экспрессии тромбоцитарных маркеров, включая CD40 и бета-тромбоглобулин [13]. P-селектин экспонируется на поверхности активированных тромбоцитов, концентрация растворимой его формы растет в крови, что сочетается с повышенным риском ВТЭ у онкологических больных. Кроме этого, зачастую при этом оказывается повышена концентрация CD63-положительных тромбоцитарных микрочастиц (англ. platelet-derived microparticles, PMPs) [14] (рис. 1).

Активация тромбоцитов, индуцированная опухолевыми клетками / Tumor cell-induced platelet activation

Опухолевые клетки могут напрямую активировать тромбоциты и усиливать тромбообразование. Активация тромбоцитов, индуцированная опухолевыми клетками, и агрегация (англ. tumor cell-induced platelet activation, TCIPA) были обнаружены *in vitro* при нейробластоме, мелкоклеточной опухоли легкого, фибробластоме, опухолях почек, желудка, молочной железы, меланоме и колоректальном раке [15, 16]. TCIPA впервые выявлена в 1968 г. [17].

В качестве ключевого регулятора этого процесса был предложен подопланин. Подопланин представляет собой трансмембранный сиаломуцин-подобный тип I гликопротеин, расположенный на поверхности многих опухолевых клеток, в том числе клеток плоскоклеточного рака, саркомы и опухолей мозга. Повышенная экспрессия его опухолевыми клетками сопряжена с высоким риском тромбоза. Агрегация тромбоцитов была повышена при подопланин-позитивных плоскоклеточных опухолях у мышей, которые продемонстрировали меньшую выживаемость. Экспрессия

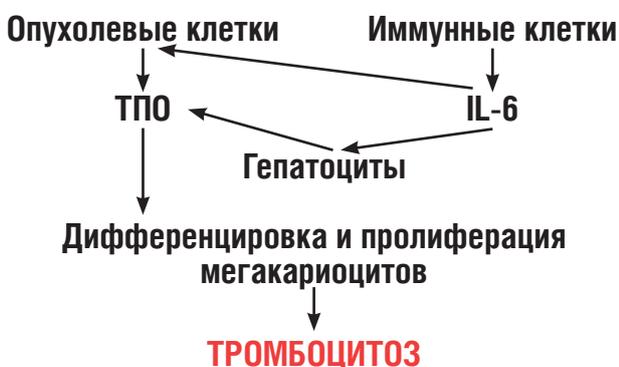


Рисунок 1. Тромбоцитоз и опухолевый процесс [рисунок авторов].

Примечание: ТПО – тромбопоэтин; IL-6 – интерлейкин-6.

Figure 1. Thrombocytosis and neoplastic process [drawn by authors].

Note: ТПО – thrombopoietin; IL-6 – interleukin-6.

подопланина опухолями головного мозга человека также сопряжена с повышенной агрегацией тромбоцитов, гиперкоагуляцией и высоким риском ВТЭ [18].

Лектиноподобный рецептор-2 С-типа (англ. C-type lectin-like receptor-2, CLEC-2) тромбоцитов был обнаружен впервые в 2006 г. [19] и расценен как важный рецептор тромбоцитов, который активируется токсином змеиного яда родоцитином и подопланином. Подавление функции CLEC-2 у мышей с опухолью легкого значительно снижает тромбообразование и метастазирование после инъекции клеток меланомы B16F10, что вероятно свидетельствует о том, что взаимодействие между CLEC-2 и опухолевым подопланином может также усиливать тромбоэмболию, TCIPA и метастазирование [20].

Опухолевые клетки также могут вызывать непрямую активацию тромбоцитов путем усиления высвобождения белков ВКМ и тканевого фактора (англ. tissue factor, TF) из эндотелиальных клеток, создавая активную поверхность для адгезии тромбоцитов и последующего тромбообразования. Именно повышением концентрации тканевого фактора объясняется развитие тромбозов на фоне химиотерапии при некоторых типах опухолей.

К возможным механизмам можно отнести также тромбоцит-зависимое образование тромбина и последующую активацию рецептора PAR (англ. protease-activated receptor, PAR), активацию фосфолипазы C (англ. phospholipase C, PLC), истощение запасов кальция и активацию гуанозина-5'-трифосфат(GTP)азы Rap1b. Подавление PLC в тромбоцитах может предотвратить TCIPA, что указывает на большой вклад инозитол-трифосфат(IP3)-зависимого высвобождения кальция и диацилглицерин(DAG)-опосредованной передачи сигналов в этом процессе [20]. IP3-зависимое высвобождение кальция запускает воздействие фосфатидилсерина на поверхность тромбоцитов, активируя протромбиназный комплекс. Было показано, что концентрация ФС-положительных тромбоцитов значительно выше в образцах крови онкобольных, что сочетается с укорочением времени свертывания крови и увеличением протромбиназной активности [14].

Рак-ассоциированный тромбоз может быть запущен без участия TF. GAS6-витамин К-зависимый лиганд рецептора семейства тирозинкиназ, включающих Tyro3, Axl и Mer (TAM), присутствует как в опухолевых клетках, так и в клетках эндотелия. Несмотря на то что GAS6 регулирует воспалительные реакции иммунных и эндотелиальных клеток на моделях венозного тромбоза, связанного с раком легкого, GAS6 также усиливает секрецию простагландина E2 (англ. prostaglandin E2, PGE2) эндотелием, что приводит к активации тромбоцитов и венозному тромбозу [22]. Взаимодействие тромбоцитов с Т-клетками также усиливает провоспалительное-прокоагулянтное состояние и способствует развитию тромбоза у пациентов с раком легкого [23] (рис. 2).

Тромбовоспаление / Thrombo-inflammation

Воспаление приводит к повышению уровня vWF, высвобождаемого из активированных тромбоцитов и эндотелиальных клеток, как было показано у послеоперационных пациентов с раком простаты. Интересен тот факт, что дефицит или подавление функции рецепторов андрогенов в опухолевых клетках могут индуцировать TCIPA *in vitro*. В итоге потеря рецепторов андрогенов объясняет повышенную тромбогенность. Напротив, богатые рецепторами андрогенов клетки рака простаты не могут индуцировать TCIPA [24]. А. Mitrugno с соавт. сообщили, что FcγRIIa (англ. Fc-gamma receptor IIa; Fc-рецептор иммуноглобулинов гамма, тип IIa), экспрессируемый на тромбоцитах человека, может способствовать активации тромбоцитов, индуцированной клетками рака предстательной железы РЗ, и что эти опухолевые клетки непосредственно индуцируют высвобождение АДФ [25]. Это перекрестное взаимодействие тромбоцитов и опухолевых клеток запускается прямым взаимодействием FcγRIIa тромбоцитов с опухоль-индуцированным иммуноглобулином G.

Внеклеточные ловушки нейтрофилов / Neutrophil extracellular traps

У онкологических пациентов отмечено повышенное формирование внеклеточных ловушек нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs), повышенная концентрация гистонов в плазме крови и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Синтез NETs ассоциирован с повышенной частотой развития рак-ассоциированных тромбозов и полиорганной недостаточности. У онкологических пациентов с тромбозами отмечен повышенный уровень TF, внеклеточных везикул и цитруллинированного гистона H3. В эксперименте *in vivo* подавление TF, снижение концентрации нейтрофи-

лов или введение дезоксирибонуклеазы I (ДНКазы I) у мышей снижало частоту венозного тромбоза [26]. Эти результаты предполагают, что системная терапия с использованием ДНКазы I, разрушающей NETs, может быть эффективной в отношении рак-ассоциированного тромбоза. Все больше данных свидетельствует о том, что моноциты, макрофаги и эндотелиальные клетки также могут подвергаться экспульсии их гранулированное и ядерное содержимое, а в некоторых случаях активированные тромбоциты способствуют этому процессу [27]. Прокоагулянтные опухолевые клетки также могут выделять внеклеточные ловушки [28].

Влияние тромбоцитов на формирование сосудистой сети опухоли / Platelet effect on tumor vasculature formation

Ангиогенез / Angiogenesis

После достижения определенного размера опухоли начинают активно стимулировать ангиогенез – регулируемый процесс, связанный с миграцией клеток по направлению к проангиогенным сигналам под влиянием проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF). В сформированный таким образом сосуд далее привлекаются муральные клетки, перициты и гладкомышечные клетки [29].

Альфа-гранулы тромбоцитов являются основным хранилищем ангиогенных факторов, одновременно контролирующих гемостаз и ангиогенез в микроокружении опухоли. Каждый тромбоцит содержит от 50 до 80 α-гранул. Синтез и накопление белков, содержащихся в гранулах, происходит еще на этапе мегакариоцитов или происходит путем эндоцитоза мегакариоцитами и тромбоцитами [30].

Выделяемые тромбоцитами факторы роста (англ. platelet-derived growth factor, PDGF) относятся к семейству пептидных факторов роста, действие которых осуществляется через поверхностные тирозинкиназные рецепторы (англ. platelet-derived growth factor receptor, PDGFR). Их функции включают стимуляцию роста, пролиферации и дифференцировки. С их потенциалом также связывают инвазивность и метастатическую активность опухоли.

Активированные тромбоциты высвобождают проангиогенные факторы, такие как VEGF, эпидермальный фактор роста (англ. epidermal growth factor, EGF), основной фактор роста фибробластов (англ. basic fibroblast growth factor, bFGF), трансформирующий фактор роста бета (англ. transforming growth factor beta, TGF-β), инсулиноподобный фактор роста 1 (англ. insulin-like growth factor 1, IGF-1), а также антиангиогенные, такие как ангиопоэтин-1 (англ. angiopoietin-1, ANGPT1), сфингозин 1-фосфат (англ. sphingosine 1-phosphate, S1P), тромбоспондин-1 (англ. thrombospondin-1, TSP1), фактор 4 тромбоцитов (англ.



Рисунок 2. Активация и агрегация тромбоцитов в условиях опухолевого роста [рисунок авторов].

Примечание: PGE2 – простагландин E2; TF – тканевой фактор; ECM – внеклеточный матрикс; GAS6 – специфическая задержка роста 6; CLEC-2 – лектиноподобный рецептор-2 C-типа.

Figure 2. Platelet activation and aggregation under tumor growth [drawn by authors].

Note: PGE2 – prostaglandin E2; TF – tissue factor; ECM – extracellular matrix; GAS6 – growth arrest specific 6; CLEC-2 – C-type lectin-like receptor-2.

platelet factor 4, PF4) и эндостатин [31]. В зависимости от типа внешнего раздражителя тромбоциты могут выборочно выделять эти факторы для стимуляции или подавления образования сосудов в растущей опухоли. Например, тромбоциты, стимулированные АДФ, могут высвобождать VEGF, но не эндостатин, в то время как стимуляция тромбоксаном A2 (англ. thromboxane A2, TxA2) вызывает большее высвобождение эндостатина, чем VEGF *in vitro*. АДФ-стимулированные тромбоциты способствуют образованию капилляров из эндотелиальных клеток пупочной вены человека (англ. human umbilical vein endothelial cells, HUVEC), а TxA2-стимулированные тромбоциты подавляют этот процесс [32].

Тромбоциты являются основным источником VEGF в плазме крови. Опухолевые клетки также могут секретировать VEGF. Тромбоциты, забранные у онкологических пациентов, избирательно поглощают и хранят VEGF в α -гранулах. В зависимости от состояния опухолевые клетки могут стимулировать высвобождение накопленного в тромбоцитах VEGF, тем самым регулируя локальную концентрацию VEGF в микроокружении опухоли. Продуцируемый опухолью IL-6 увеличивает экспрессию VEGF в мегакариоцитах, а следовательно, и в α -гранулах тромбоцитов. Все это свидетельствует о сложном взаимодействии между тромбоцитами и опухолевыми клетками в процессе регуляции ангиогенеза [33].

На моделях была продемонстрирована способность тромбоцитов привлекать клетки, синтезируемые в костном мозге, к участкам неоваскуляризованных гипоксических тканей. Этот процесс запускался содержанием гранул тромбоцитов, куда входили факторы роста и цитокины [34]. На модели ксенотранспланта рака молочной железы было показано, что тромбоциты запасают цитокины, высвобождаемые клетками рака молочной железы человека, и доставляют их к неактивным опухолям, тем самым обеспечивая рост опухоли и ангиогенез [35].

VEGF, полученный из опухоли, запускает активацию эндотелиальных клеток, высвобождение vWF, агрегацию тромбоцитов, тем самым разворачивая коагуляционный каскад у пациентов с меланомой. Высвобождение vWF сопровождается местным подавлением протеолитической активности и экспрессии vWF-расщепляющей протеазы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13). VEGF также способствует повышению экспрессии TF в эндотелии, что дополнительно увеличивает адгезию тромбоцитов и образование тромбина [36]. Скопление активированных тромбоцитов также наблюдалось на поверхности эндотелия, покрытой фибриногеном/фибрином. Этот временный фибриновый матрикс поддерживал жизнеспособность эндотелиальных клеток и способствовал их миграции [37].

Тромбоциты содержат и выделяют также небольшое количество антиангиогенных факторов, в том

числе эндостатин и PF4 [31]. PF4 является представителем семейства хемокинов (CXCL4). Он выделяется из α -гранул в ответ на активацию тромбоцитов при повреждении сосуда. После высвобождения PF4 взаимодействует с гепариноподобными молекулами на поверхности клеток эндотелия, подавляя локальное действие антитромбина и способствуя усилению процессов коагуляции. Он также способен связываться с гепарином и нейтрализовать антикоагулянтную активность последнего. PF4 и его рекомбинантная форма rHuPF4 связываются с участками активного ангиогенеза *in vivo*, что дает возможность надеяться на использование рекомбинантной формы в качестве потенциального противоопухолевого агента [38].

Тромбоциты, возможно, способны регулировать ангиогенез независимо от их гранулярного содержания. Тромбоциты запускают ангиогенез и при непосредственном взаимодействии с эндотелиальными клетками. Моноклональное антитело c7E3 Fab (abciximab, ReoPro), подавляющее функцию интегрин α IIb β 3 на поверхности тромбоцитов, уменьшает активность процессов ангиогенеза *in vitro* [39]. Недавние исследования показали, что тетраспанин тромбоцитов способствует образованию эндотелиальных колониеобразующих трубчатых структур. Функция тетраспанина связана с ламинин-специфическим интегрином α 6 β 1. Блокада этого типа интегрин как в тромбоцитах, так и в эндотелиальных клетках ослабляет влияние тромбоцитов на образование эндотелиальных трубчатых структур [40].

Активированные тромбоциты выделяют PMPs – микровезикулы размером от 0,05 до 1 мкм. PMPs на поверхности своей мембраны содержат несколько рецепторов и белки, включая P-селектин и интегрины, внутри содержат факторы роста, цитокины и провоспалительные молекулы. PMPs также способствуют хемотаксису различных гемопозитических клеток. Повышенная концентрация PMPs обнаружена в плазме крови онкологических пациентов. PMPs обладают сравнимыми с тромбоцитами ангиогенными свойствами. Тромбоциты и PMPs содержат разные типы микроРНК (англ. miRNA). Перенос PMP-специфической miRNA let-7a или miR-27b в эндотелиальные клетки может подавлять экспрессию тромбоспондина-1 (англ. thrombospondin-1, TSP1), тем самым усиливая тромбоцитозависимое образование эндотелиальных трубчатых структур [41] (рис. 3).

Лимфангиогенез / Lymphangiogenesis

Во время эмбрионального развития тромбоциты поддерживают разделение кровеносной и лимфатической систем за счет взаимодействия с подопланином в лимфовенозном соединении. В исследовании на мышинных моделях с дефицитом CLEC-2 лимфатические сосуды были заполнены кровью, что приводило к гибели эмбрионов [42]. В эксперименте введение



Рисунок 3. Тромбоциты и ангиогенез в процессе опухолевого роста [рисунок авторов].

Примечание: PMPs – микрочастицы тромбоцитов; IL-6 – интерлекин-6; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; EGF – эпидермальный фактор роста; bFGF – основной фактор роста фибробластов; TGF-β – трансформирующий фактор роста бета; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1.

Figure 3. Platelets and angiogenesis during tumor growth [drawn by authors].

Note: PMPs – platelet microparticles; IL-6 – interleukin-6; VEGF – vascular endothelial growth factor; EGF – epidermal growth factor; bFGF – basic fibroblast growth factor; TGF-β – transforming growth factor beta; IGF-1 – insulin-like growth factor 1.

клеток меланомы B16F10 при дефиците CLEC-2 также приводило к наполнению кровью лимфатических сосудов [43]. Необходимы дальнейшие исследования для выявления причин, которые дают возможность CLEC-2 тромбоцитам регулировать разделение лимфатических и кровеносных сосудов во время роста опухоли.

Сосудистая мимикрия / Vascular mimicry

Сосудистая мимикрия способствует метастазированию опухоли, часто встречается у пациентов с агрессивными типами опухолей, такими как меланома и холангиосаркома. Сосудистая мимикрия отражает способность опухоли или стволовых клеток опухоли образовывать сосудистые сети для получения кислорода и необходимых питательных веществ независимо от интенсивности ангиогенеза. В отличие от других типов ангиогенеза, тромбоциты подавляют сосудистую мимикрию, что свидетельствует о том, что тромбоциты способны координировать процесс васкуляризации [44].

Ангиопротективный эффект / Angioprotective effect

Помимо своей ключевой роли в ангиогенезе, тромбоциты регулируют целостность сосудов опухоли в первичных опухолях, тем самым предотвращая опухолевые кровоизлияния. Исследования В. Но-Тин-Ное с соавт. показали, что сохранение целостности сосудов опухоли является результатом секреции гранул тромбоцитов, содержащих серотонин и ANGPT, противодействующих VEGF опухолевых клеток [45]. Поддерживая целостность сосудов, тромбоциты противостоят повреждению ткани, которое было вызвано проникающими в опухоль иммунными клетками. Было высказано предположение о том, что разрушение сосудов опухоли может иметь положительные последствия, способствуя эффективной доставке химиотерапевтических средства в клетки опухоли [46]. Недав-

ние исследования показали, что целостность сосудов опухоли зависит от тромбоцит-специфического рецептора гликопротеина VI (GPVI). Блок этого рецептора в первичной опухоли простаты и молочной железы, как было показано, может повышать эффективность химиотерапии [47].

В зависимости от стадии заболевания тромбоциты могут как способствовать неоваскуляризации, так и вызывать сосудистую стабилизацию за счет поддержания целостности сосуда. Растущие опухоли нуждаются в неоваскуляризации. Тромбоциты являются основными клеточными регуляторами этого процесса. Ангиогенез – важная мишень исследований, которые привели к разработке антиангиогенных препаратов. Однако эффективность антиангиогенной терапии часто ограничена рядом факторов, экспрессируемых опухолями различного клеточного типа. Следовательно, тот факт, что тромбоциты регулируют ангиогенез опухоли, делает их возможной мишенью для альтернативной антиангиогенной стратегии.

Тромбоциты и метастазирование / Platelets and metastasis

Опухолевые клетки, отделившиеся от первичной опухоли, способны мигрировать, колонизироваться вдали от нее, тем самым формируя вторичные опухоли – метастазы. Попадая в сосудистую или лимфатическую систему, они подвергаются воздействию окислительного стресса, цитотоксическому влиянию иммунных клеток, что значительно снижает их количество.

Тромбоциты – первые клетки, которые встречаются опухолевые клетки в кровотоке. Они же облегчают метастазирование различными путями. G.J. Gasic с соавт. показали, что тромбоцитопения коррелирует со снижением количества метастазов, при этом введение тромбоцитов мышам с тромбоцитопенией восста-

навливают способность образовывать метастазы [17]. В более поздних исследованиях на мышинных моделях было показано, что нарушение мегакариопоэза и продукции тромбоцитов снижает интенсивность метастазирования [48].

Противоопухолевый иммунитет / Antineoplastic immunity

Из всех опухолевых клеток, попадающих в кровоток, лишь небольшое количество в дальнейшем образует метастатические очаги. Под влиянием цитотоксической активности клеток – естественных киллеров (англ. natural killer cells, NK cells) большинство опухолевых клеток погибают. Тромбоциты, взаимодействуя с опухолевыми клетками, физически защищают их от узнавания клетками иммунной системы. Исследования, проведенные на мышах с тромбоцитопенией, показали, что тромбоциты влияют на лизис опухолевых клеток NK-клетками, и эта же гипотеза была позже подтверждена J.S. Palumbo с соавт. на мышах с дефицитом фибриногена или белка Gαq и мутантных тромбоцитов. В обоих случаях выживаемость клеток опухоли сильно снижалась. Эти исследования свидетельствуют о том, что активированные тромбоциты вместе с фибриногеном (или фибрином) могут окутывать опухолевые клетки и защищать их от индуцированных NK-клеток [49]. Другие исследования показали, что тромбоциты проявляют свои прометастатические эффекты в течение первого часа после попадания опухолевых клеток в кровоток, тогда как антиметастатические эффекты NK-клеток проявляются через 1–6 ч после появления опухолевых клеток [50]. Во время взаимодействия с опухолевыми клетками тромбоциты переносят на себя молекулы класса I главного комплекса гистосовместимости (англ. major histocompatibility complex, MHC), тем самым снижая подавляющее действие на опухоль NK-клеток *in vitro* [51]. Опосредованное тромбоцитами выделение лигандов NKG2D (англ. natural killer group 2D) может также подавлять цитотоксический эффект NK-клеток [52]. Тромбоциты хранят значительное количество TGF-β в α-гранулах (в 50–100 раз больше, чем другие клетки крови) и высвобождают его в просвет сосуда и в область микроокружения опухоли в процессе прогрессии опухоли и ее метастазирования. Было показано, что тромбоцитарный TGF-β вызывает подавление NKG2D на NK-клетках при взаимодействии с опухолевыми клетками, тем самым снижая противоопухолевый иммунитет [53]. Подавление NKG2D коррелирует с повышенным уровнем TGF-β у пациентов с колоректальным раком и раком легких. Рецептор TGF-β – гликопротеин A – белок с преобладанием повторов (англ. glycoprotein A repetitions predominant, GARP) активирует латентную форму тромбоцитарного TGF-β. Используя комплекс TGF-β-GARP, тромбоциты могут напрямую подавлять функцию Т-лимфоцитов *in vitro*

и *in vivo*. Высвобождение тромбоцитами TGF-β и лактата может подавлять активность как CD4+, так и CD8+ Т-клеток [54]. Интересно, что тромбин расщепляет связанный с тромбоцитами GARP, тем самым активируя латентный TGF-β [55]. Ингибиторы TGF-β, блокирующие пептиды и аптамеры, в настоящее время проходят клинические испытания у пациентов с солидными опухолями [56]. Перенос Т-клеток с целью стимулирования иммунной системы был предложен как возможно новый многообещающий подход в противоопухолевой терапии [57]. Подавление поглощения TGF-β тромбоцитами может быть также потенциальной противоопухолевой стратегией (рис. 4).

Перепрограммирование опухолевой клетки / Reprogramming of a tumor cell

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) является важной программой развития клетки, в том числе и при опухолевой прогрессии. Эпителиальные опухолевые клетки меняют свою морфологию, теряют контакт с базальной мембраной и образуют слой первичных мезенхимальных клеток посредством ЭМП. Процесс ЭМП может быть обратимым, первичные мезенхимальные клетки также могут быть преобразованы в эпителиальные клетки и наоборот. ЭМП поддерживается иммунными и стромальными клетками, а также клетками микроокружения опухоли. К факторам, участвующим в регуляции ЭМП, относят TGF-β, фактор роста гепатоцитов (англ. hepatocyte growth factor, HGF), рецептор EGF и факторы транскрипции (ZEB1/2, Snail, Twist и Tiam1). Процессы, подобные ЭМП, происходят во время внутрисосудистого транзита опухолевых клеток при взаимодействии с ними тромбоцитов, и в этот момент тромбоциты высвобождают индукторы ЭМП. В опухолевых клетках после взаимодействия с тромбоцитами активируются мезенхимальные маркеры, такие как репрессор транскрипции-1 семейства улиток, виментин, N-кадгерин, фибронектин и матриксная металлопротеиназа-2 (англ. matrix metalloproteinase-2, MMP-2), в то время как эпителиальные маркеры (Е-кадгерин, клаудин-1) подавляются [58]. Активированные тромбоциты, высвобождая TGF-β из α-гранул, переключают опухолевые клетки на прометастатический ЭМП фенотип. Тромбоцитарный TGF-β и ядерный фактор каппа легкой цепи активированных В-клеток (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B, NF-κB) запускают фенотип ЭМП и метастазирование *in vivo*. В связи с этим подавление передачи сигналов NF-κB в опухолевые клетки или снижение экспрессии TGF-β в тромбоцитах уменьшает метастазирование [58] (рис. 4).

Компоненты ВКМ, которые секретируются опухолью или клетками микроокружения, активно участвуют в ЭМП. Коллаген и белок теплового шока 47 (Hsp47), шаперон, который способствует секреции и отложению коллагена, оба экспрессируются в про-

цессе ЭМП. Экспрессия Hsp47 индуцирует мезенхимальные фенотипы и усиливает накопление тромбоцитов, что приводит к колонизации опухолевых клеток. Истощение пула тромбоцитов предотвращает эти процессы. Таким образом, полагают, что Hsp47 способствует колонизации клеток опухоли за счет увеличения взаимодействия их с тромбоцитами. Соответственно, блокада рецептора коллагена GPVI и интегрин $\alpha 2\beta 1$ на поверхности тромбоцитов может препятствовать Hsp47-индуцированному взаимодействию тромбоцитов с опухолевыми клетками, что указывает на важную роль этих рецепторов тромбоцитов в ЭМП [59]. При культивации клеток рака молочной железы MCF7 с тромбоцитами процесс ЭМП был связан с взаимодействием тромбоцитов и опухолевого интегрин $\alpha 2\beta 1$, что приводило к активации Wnt- β -catenin сигнального пути [60]. Во время системного воспаления внесосудистые конгломераты тромбоцитов и фибрина активизируют воспалительные клетки путем взаимодействия с интегрином $\alpha \text{V}\beta 2$, что приводит к высвобождению различных цитокинов и факторов роста, тем самым дополнительно поддерживая ЭМП [61].

Члены семейства катепсинов представляют собой протеазы, секретируемые различными опухолевыми клетками. Катепсины в основном локализуются в эндосомальных или лизосомальных пузырьках и также секретируются в виде растворимых экзоферментов. Они расщепляют компоненты ВКМ вокруг опухолевых клеток и активируют или деактивируют поверхностные рецепторы путем протеолиза. Изоформа катепсина К может вызывать агрегацию тромбоцитов и поддерживать взаимодействие с ЭМП-подобными клетками опухоли. Этот процесс запускается катепсин-опосредованным расщеплением PAR-рецептора на тромбоцитах. Совместная агрегация тромбоцитов и опухолевых клеток способствует экспозиции Р-селектина, активации CD44, увеличению количества факторов роста [62].

Микрочастицы тромбоцитов (PMPs) также модулируют ЭМП. Культивация яичниковых клеток с PMPs увеличивает интенсивность ЭМП. Повышенная экспрессия или полное подавление PMP-специфической miRNA-939 способна усилить или подавить ЭМП. Поглощение PMP/miRNA-939 опухолевыми клетками регулируется секреторной фосфолипазой A2 группы IIA (англ. secretory phospholipase A2 group IIA, sPLA2-IIA), что говорит о важной роли PMP во взаимодействиях между тромбоцитами и опухолевыми клетками [63] (рис. 4).

Взаимодействие опухолевой клетки с эндотелием сосудов / Interaction of tumor cells with vascular endothelium

Тромбоциты играют важную роль в фиксации опухолевых клеток к эндотелию сосудов, тем самым усиливая экстравазацию и метастазирование. Фиксация

клеток опухоли к эндотелию происходит при помощи тромбоцитарных интегрин $\alpha \text{IIb}\beta 3$ и Р-селектина. Таким образом, генетический дефект (дефицит) или блокада интегрин $\beta 3$ и Р-селектина способны снизить колонизацию опухолевых клеток [64]. Р-селектин также связывает муцины и гликопротеиновый лиганд Р-селектина 1 (англ. P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1) на поверхности опухолевых клеток, опосредующий взаимодействие между тромбоцитами, лейкоцитами и эндотелием [65].

Фактор фон Виллебранда на активированной поверхности эндотелиальных клеток также может способствовать привлечению агрегатов опухолевых клеток с тромбоцитами, так как наследственный дефицит или опосредованная антителами блокада GPIba (vWF рецептора связывания на поверхности тромбоцитов) подавляет TCIPA, а также взаимодействие конгломератов тромбоцитов–опухолевых клеток с эндотелиальными клетками и последующее метастазирование [66].

Опухолевый интегрин $\alpha \text{V}\beta 3$ поддерживает взаимодействие опухолевых клеток с тромбоцитами, сосудистой стенкой, тем самым облегчая метастазирование. На опухолевых клетках интегрин $\alpha \text{V}\beta 3$ располагаются вблизи нектиноподобной молекулы 5 (англ. nectin-like molecule 5, NECL5). NECL5 взаимодействует с CD226 на поверхности тромбоцитов, обеспечивая адгезию опухолевых клеток к эндотелию сосудов [67]. Исследования показали, что интегрин $\alpha \text{V}\beta 3$ клеток рака молочной железы может связываться с тромбоцитарным аутоаксином, депонирующимся в α -гранулах и секретирующимся в сосудистую сеть при активации тромбоцитов [68]. Этот процесс способствует ранней колонизации опухолевыми клетками костей и прогрессирующему скелетным метастазам у мышей (рис. 4).

Не все типы опухолевых клеток прикрепляются к эндотелию вместе с агрегатами тромбоцитов, есть и те, что не нуждаются в тромбоцитах для этого, например, опухолевые клетки печени и опухолевые клетки при лейкозах. В исследованиях на мышинных моделях было показано, что терапия ингибитором тромбина гирудином нарушила взаимодействие между опухолевыми клетками и тромбоцитами, однако терапия не повлияла на адгезию клеток опухоли к эндотелию [69].

Экстравазация опухолевых клеток / Extravasation of tumor cells

После фиксации опухолевых клеток к эндотелию они начинают процесс миграции через него с формированием метастазов. Типы экстравазации в различных типах сосудов отличаются. Важно понимать, что молекулярные механизмы экстравазации зависят от типов сосудов при создании дифференцированных терапевтических подходов для предотвращения метастазирования. Тромбоциты могут способствовать ретракции эндотелиальных клеток и параклеточной миграции опухолевых клеток, хотя во многих случаях

этот процесс может происходить и без участия тромбоцитов. Тромбоциты могут повредить эндотелиальный слой с последующим высвобождением индукторов некроптоза, повреждающих ВКМ, что способствует экстравазации опухолевых клеток.

Молекулы, хранящиеся в α - и δ -гранулах тромбоцитов, могут регулировать сосудистую проницаемость. После активации тромбоцитов высвобождаются дегранулированные серотонин, VEGF, фактор активации тромбоцитов (platelet-activating factor, PAF), тромбин, АТФ/АДФ, HGF, фибриноген, которые потенциально могут повышать проницаемость сосудов и, следовательно, способствовать миграции опухолевых клеток. Исследования показали, что экстравазация клеток опухоли у мышей была значительно ниже в случае сильного подавления секреции δ -гранул тромбоцитов и умеренной – α -гранул [70] (рис. 4).

АТФ, полученный из тромбоцитов, вызывает ослабление межклеточных взаимодействий в эндотелии и повышенную проницаемость за счет активации P2Y2 и P2Y1 – пуринергических рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток [71]. Недавно был выявлен новый молекулярный механизм, который дополнительно поддерживает АТФ-опосредованные эффекты при метастазировании раковых клеток. Было показано, что галектин-3, который экспрессируется на поверхности опухолевых клеток толстой кишки и молочной железы, взаимодействует с тромбоцит-специфическим рецептором GPVI, и это опосредованное рецептором-лигандом межклеточное взаимодействие усиливает активацию и дегрануляцию тромбоцитов (секрецию АТФ), что в свою очередь повышает экстравазацию опухолевых клеток. Нарушение высвобождения δ -гранул и апираза-опосредованное нарушение функции АТФ в тромбоцитах значительно подавляет миграцию опухолевых клеток, что указывает на важную роль в этом процессе нуклеотидов тромбоцитов [70, 72].

Выделяемый тромбоцитами PAF влияет на некоторые опухолевые клетки путем взаимодействия со своими рецепторами на них (PAF-R). Взаимодействие с рецептором активирует рост опухоли, способствует экспрессии VEGF. Благотворное влияние средиземноморской диеты, богатой антиоксидантами, на риск развития рака связывают, в том числе, и с ее PAF-подавляющей активностью [73].

Серотонин – это биогенный моноамин, производный триптофана. Синтез серотонина происходит в энтерохромаффинных клетках, расположенных в желудочно-кишечном тракте. После попадания в кровь тромбоциты быстро поглощают его в δ -гранулы. Местное накопление серотонина влияет на сосудистый тонус. Циркулирующие опухолевые клетки увеличивают концентрацию серотонина в плазме, блокируя серотониновые рецепторы или кальциевые каналы, они эффективно подавляют метастазирование, что указывает на роль серотонина в прогрессии опухоли. Однако роль тром-

боцитарного серотонина в прогрессировании опухоли, включая стадию экстравазации, пока не исследована.

Активированные тромбоциты высвобождают лизофосфатидную кислоту (англ. lysophosphatidic acid, LPA) из своих α -гранул, которая также может способствовать инвазии опухолевых клеток и влиять на проницаемость эндотелия. В исследовании у мышей, лишенных α -гранул, были снижены процессы метастазирования [74]. Блокирование активации тромбоцитов приводит к снижению концентрации LPA в крови. Аутотаксин представляет собой секретлируемый гликозилированный фермент лизофосфолипазы D (англ. lysophospholipase D, LPD), отвечающий за регуляцию базального уровня LPA в крови (рис. 4).

ADAM-9 относится к семейству дезинтегрин и металлопротеиназы (англ. a disintegrin and metalloproteinases, ADAMs), которые регулируют работу рецепторов. Интересно, что эта протеиназа может способствовать миграции опухолевых клеток и метастазированию как с участием, так и без участия MMP. Взаимодействие тромбоцитарного α 6 β 1 с богатым дезинтегрин-цистеином доменом опухолевых клеток ADAM-9 запускает активацию тромбоцитов, высвобождение α -гранул и выставление P-селектина, что увеличивает экстравазацию опухолевых клеток [75]. Взаимодействие тромбоцитов с опухолевыми клетками, опосредованное тромбоцитарным toll-подобным рецептором 4 (англ. toll-like receptor 4, TLR4) и опухолевыми высокоподвижными белками (high-mobility group box 1 protein, HMGB1) также приводит к высвобождению α -гранул и экспозиции P-селектина [76].

Для эффективного проникновения через субэндотелиальный слой опухолевые клетки должны повредить базальную мембрану. Тромбоциты, накапливаясь, высвобождают несколько экзоферментов, таких как MMP, гиалуронидаза-2 тромбоцитов и гепараназа, которые разрушают богатые коллагеном компоненты ВКМ. После истощения тромбоцитов снижается внеклеточная активность MMP и, как следствие, снижается интенсивность метастазирования, как было показано у мышей. Этот факт подчеркивает вклад производных тромбоцитов MMP в разрушение базальной мембраны [77] (рис. 4).

Метастазирование опухоли, метастатическая ниша / Tumor metastasis, the metastatic niche

Компоненты ВКМ опухоли стимулируют микроокружение клеток отдаленных органов к приему отсева опухолевых клеток. После метастазирования клеток и формирования опухолевых масс в отдаленных органах сформированные метастатические ниши начинают способствовать привлечению из циркулирующей крови провоспалительных иммунных клеток.

Тромбоциты участвуют в различных этапах формирования метастатической ниши: они могут поддерживать адгезию раковых клеток и привлечение грануло-

цитов в раннюю метастатическую нишу; тромбоциты способны выделять различные хемокины, которые стимулируют привлечение клеток-хозяев для построения микросреды опухоли. Тромбоциты также высвобождают проангиогенные факторы на более поздней стадии, стимулируя ангиогенез, создают богатую иммунными клетками окружающую микросреду вокруг развивающихся метастазов, тем самым поддерживая пролиферацию и выживание опухолевых клеток.

Опухолевые клетки высвобождают ангиогенные факторы роста. VEGF из клеток опухоли изменяет микроокружение отдаленных органов, поддерживает воспалительную реакцию, а также увеличивает концентрацию циклооксигеназы (ЦОГ) и PGE2. Некоторые компоненты ВКМ, рецепторы интегринов и рецепторы VEGF признаны основными регуляторами органоспецифического тропизма опухолевых клеток и формирования ниш [78].

В процессе метастазирования происходит привлечение моноцитов и макрофагов в метастатические ниши для поддержания процессов отсева в них опухолевых клеток. Выделяемые тромбоцитами хемокины – лиганды CXCL5 (англ. chemokine (C-X-C motif) ligand 5) и CXCL7, как было показано, способствуют ранним стадиям формирования метастатической ниши за счет активации C-X-C хемокинового рецептора 2 (CXCR2) гранулоцитов. После взаимодействия опухолевых клеток с тромбоцитами происходит высвобождение хемокинов из гранул, привлекающих гранулоциты к конгломератам тромбоцитов и опухолевых клеток [79] (рис. 4).

Агрегаты тромбоцитов с фибрином также создают своеобразную матрицу для метастатического отсева. TF, выделяемый опухолевыми клетками, запускает коагуляционный каскад с формированием тромбина, активацией тромбоцитов и фибринообразованием. TxA2 стимулирует инфильтрацию макрофагов и высвобождение цитокинов. При использовании экспериментальной модели метастазов клеток меланомы B16F10 S. Lucotti с соавт. показали, что специфичный для тромбоцитов путь ЦОГ-1/TxA2 запускает формирование агрегатов тромбоцитов и опухолевых клеток, активацию эндотелия, адгезию опухолевых клеток на эндотелии, а также привлечение моноцитов и макрофагов, тем самым способствуя образованию метастатической ниши в легком [80] (рис. 4).

С другой стороны, в зависимости от стадии опухолевого процесса и окружающей среды иммунные клетки и гранулоциты могут также вызвать гибель клеток метастатической опухоли. Производные PC3 простаты (англ. human prostate cancer cells 3; клетки рака предстательной железы 3) и клетки рака молочной железы MDA-MB-231 с низким потенциалом метастазирования привлекают прометастатические G⁺ миелоидные клетки и создают устойчивую к метастазированию микросреду путем индукции секреции TSP1, что препятствует метастазированию в легкие [81]. Напротив, TSP1 тромбоцитов оказывает противоположное действие на метастазирование в кости. В микроокружении костной ткани TSP1/TGF-β регулируют образование прометастатической ниши и метастазирование в кость (рис. 4) [82].

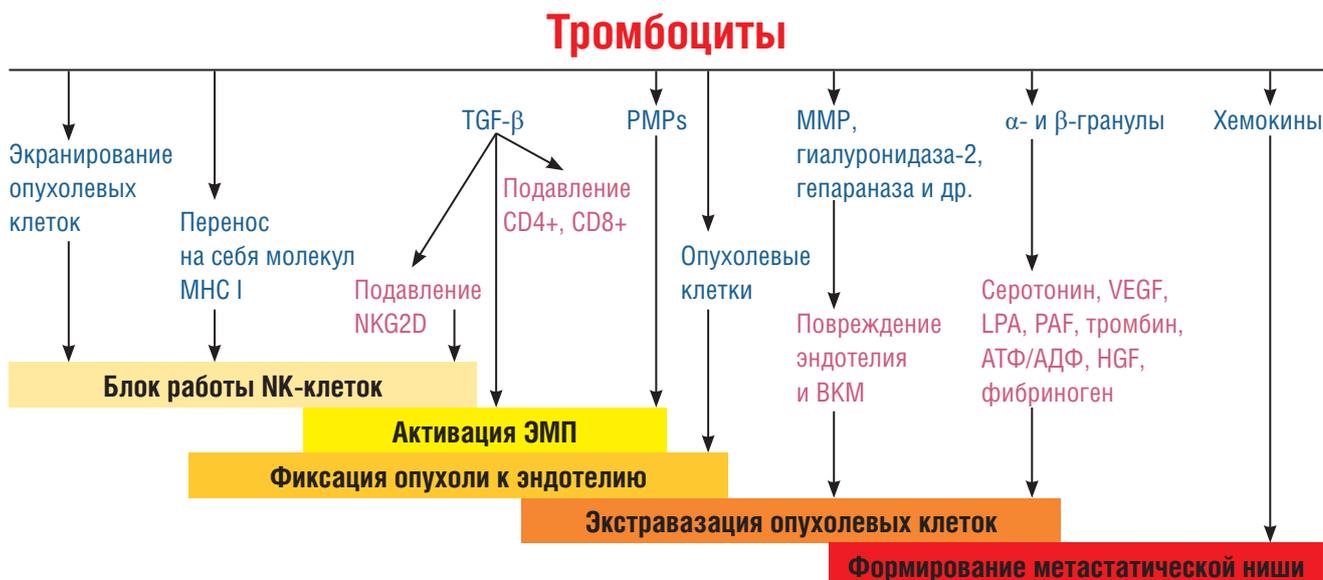


Рисунок 4. Тромбоциты и этапы метастазирования [рисунок авторов].

Примечание: МНС I – класс I главного комплекса гистосовместимости; NK-клетки – клетки естественных киллеров; NKG2D – группа естественных киллеров 2D; PMPs – микрочастицы тромбоцитов, MMP – матриксные металлопротеиназы; ВКМ – внеклеточный матрикс; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; LPA – лизофосфатидная кислота; PAF – фактор активации тромбоцитов; HGF – фактор роста гепатоцитов; ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход.

Figure 4. Platelets and metastatic stages [drawn by authors].

Note: MHC I – class I of major histocompatibility complex; NK-клетки – natural killer cells; NKG2D – natural killer group 2D; PMPs – platelet microparticles; MMP – matrix metalloproteinases; ВКМ – extracellular matrix; VEGF – vascular endothelial growth factor; LPA – lysophosphatidic acid; PAF – platelet-activating factor; HGF – hepatocyte growth factor; ЭМП – epithelial-mesenchymal transition.

Тромбоцит-ассоциированные перспективные мишени противоопухолевой терапии / Promising platelet-associated targets for anticancer therapy

Начиная с 1990-х годов, когда впервые было показано, что ацетилсалициловая кислота оказывает положительное влияние на некоторые формы рака, ведется активный поиск мишеней противоопухолевой терапии в тромбоцитарном звене. Адгезия, активация и агрегация тромбоцитов оказывают свое влияние на все этапы прогрессии опухоли. Интегрины, гликопротеины и многие другие сигнальные рецепторы на поверхности тромбоцитов принимают активное участие в этих процессах.

Интегрины / Integrins

Тромбоциты экспрессируют интегрины $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$ и $\alpha 6\beta 1$ для связывания с коллагеном, фибронектином и ламинином, соответственно. Интегрин $\alpha 2\beta 1$ вместе с GPVI представляют прямой путь взаимодействия тромбоцитов с коллагеном субэндотелиального матрикса. Было показано, что блокада интегрин $\alpha 2\beta 1$ тромбоцитов препятствует взаимодействию тромбоцитов с опухолевыми клетками и метастазированию опухоли.

В моделях метастатических опухолей – меланомы V16F10 и MC38 толстой кишки было показано, что тромбоцитарный интегрин $\alpha 6\beta 1$ способствует метастазированию за счет связывания с ADAM-9 опухолевых клеток. Блокада интегрин $\alpha 6$ антителом GoH3 подавляет взаимодействия тромбоцитов с опухолевыми клетками *in vitro* и метастазирование опухоли *in vivo*. Генетический или опосредованный антителами блок функции интегрин $\alpha 6$ у мышей не менял течения реакций гемостаза или количества тромбоцитов. Антитела не оказывали влияния на метастазирование опухоли при введении мышам с дефицитом интегрин $\alpha 6\beta 1$ [75]. Следует отметить, что $\alpha 6\beta 1$ также присутствует на поверхности других клеток, например опухолевых, эндотелиальных и перидитах. Недавние исследования А. De Archangelis с соавт. показали, что дефицит интегрин $\alpha 6$ в кишечном эпителии мышей приводит к нарушению целостности гемидесмосом и развитию колитов и колоректального рака [83]. Дефицит интегрин $\alpha 6$ у мышей и людей приводит к заболеваниям кожи и слизистых, таких как атрезия привратника и буллезный эпидермолиз. Следовательно, до начала использования стратегии блокады интегрин стоит оценить тяжесть его возможных побочных реакций *in vivo*.

Интегрин $\alpha 11\beta 3$ является основным интегрином тромбоцитов, широко представленным на поверхности. После связывания с лигандом при стимуляции агонистом он из неактивной своей конформации переходит в активную форму, тем самым регулируя агре-

гацию тромбоцитов, тромбоз и гемостаз. Эта активная форма позволяет интегрин $\alpha 11\beta 3$ связывать фибриноген и vWF и тромбоциты [84]. Антагонисты интегрин $\alpha 11\beta 3$ уже используются в лечении пациентов с острым коронарным синдромом. Было показано, что интегрилин, мощный блокатор $\alpha 11\beta 3$, эффективно подавляет процессы метастазирования [85]. Дефицит субъединицы $\alpha 11\beta$ в эксперименте у мышей приводит к снижению интенсивности ранних этапов метастазирования [86]. Экспрессия интегрин $\alpha 11\beta 3$ не является специфичной только для тромбоцитов, она также присутствует на поверхности опухолевых клеток молочной железы [87].

Интегрилин способен подавлять и функцию интегрин $\alpha V\beta 3$, этот интегрин также экспрессируется на поверхности опухолевых клеток и клеток эндотелия, макрофагах и в небольшом количестве на поверхности тромбоцитов. Интегрин $\beta 3$ был выбран в качестве одной из мишеней противоопухолевой терапии. Побочными эффектами блокады функции интегрин $\alpha 11\beta 3$ являются кровотечения, вплоть до профузных. Превзойти побочные эффекты представляется возможным путем создания специфических ингибиторов, которые нацелены только на активную форму интегринов. Стратегия, основанная на создании антител против активной формы интегринов, способна резко снизить риск развития кровотечения [88].

Комплекс GP (гликопротеин) Ib-V-IX – полифункциональный рецептор на поверхности тромбоцитов, который взаимодействует сразу со многими лигандами, включая vWF, тромбин, факторы XI и XII и P-селектин, участвует в адгезии тромбоцитов на поверхности поврежденного сосуда и их агрегации. Этот рецепторный комплекс состоит из четырех мембранных гликопротеинов: GPIb α , GPIb β , GPIX и GPV. У генетически модифицированных мышей GPIb α /IL-4R при замене внеклеточных доменов GPIb α на IL-4R. S. Jain с соавт. показали, что удаление различных участков связывания, включая vWF, расположенных в GPIb α , снижает метастазирование [89]. Более поздние исследования L. Erpenbeck с соавт. показали, что введение антител (pOp3/pOp4), направленных против сайта связывания vWF на GPIb α , подавляет метастазирование опухоли на мышинных моделях. Однако введение данных антител приводит к развитию тяжелой тромбоцитопении, что, вероятно, и объясняет основной эффект [90].

Недавно роль GPIb α была дополнительно проанализирована с использованием антитела YQ3, которое специфически блокирует взаимодействие GPIb α -vWF. Авторы показали, что взаимодействия тромбоцитов с опухолевыми клетками и эндотелием и TCIPA *in vitro* на фоне использования антитела подавлялись, подавлялось также и метастазирование *in vivo*. При этом антитела YQ3 не индуцировали активацию тромбоцитов и их потребление, не приводили к развитию тромбоцитопении и тромбоцитопении на моделях мышей [66].

Функция GPIIb/IIIa также изучалась в контексте тромбозовоспаления и канцерогенеза. Взаимодействие тромбоцитов и клеток Купфера включает в себя связывание гиалуронана с CD44 и раннюю активацию тромбоцитов в печени, что способствует развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и, как следствие, злокачественных опухолей печени. Генетическая недостаточность или блокада функции GPIIb/IIIa с помощью антитела rOp6, которое ранее было описано как ингибитор GPIIb/IIIa и GPIX, подавляет патологические нарушения, вызывающие НАСГ. Этот процесс не зависел от взаимодействия GPIIb/IIIa с vWF, Р-селектином или интегрином α M β 2 [91].

Гликопротеин VI (GPVI) является рецептором передачи сигналов ITAM (англ. immunoreceptor tyrosine-based activation motif; иммунорецепторный тирозиновый мотив активации). Он активируется коллагеном, ламинином и фибрином. Активация этого рецептора регулирует различные физиологические процессы в тромбоцитах, включая адгезию, активацию, агрегацию и прокоагулянтную деятельность. Была разработана и испытана в клинических условиях растворимая форма GPVI у пациентов с тромботическими заболеваниями. Механизмом действия явилось нарушение взаимодействия GPVI тромбоцитов с коллагеном, обеспечивая тем самым подавление тромбообразования [92]. Недавно было показано, что GPVI способствует адгезии тромбоцитов на опухолевых клетках толстой кишки и молочной железы. Взаимодействие тромбоцитов с клетками опухоли приводит к активации тромбоцитов, экстравазации опухолевых клеток и метастазированию опухоли [72].

Помимо коллагена, GPVI может также связываться с другими компонентами ВКМ, такими, например, как фибрин, фибронектин, витронектин, адипонектин, MMP-13 и гистоны. Взаимодействия с фибрином способствуют росту тромба. Генетический дефицит или опосредованное антителами подавление GPVI может приводить к внутриопухолевому кровотечению [47]. Однако исследования показывают, что потенциальные терапевтические стратегии, основанные на избирательной блокаде функции GPVI или его взаимодействиях с указанными лигандами, при некоторых типах рака могут проложить путь для новых методов лечения рака, сохраняя нормальный гемостаз.

Лектиноподобный рецептор-2 C-типа / C-type lectin-like receptor-2

Лектиноподобный рецептор-2 C-типа (CLEC-2) в основном экспрессируется в мегакариоцитах, тромбоцитах, дендритных клетках и клетках Купфера. Генетический или фармакологический блок CLEC-2 у мышей не оказывает влияние на тромбоциты и гемостаз. Было показано, что воздействие на функцию CLEC-2 при онкологических заболеваниях эффективно снижает гематогенное метастазирование, частоту рак-ассоции-

рованных тромбозов и выраженность процессов тромбозовоспаления [20].

У подопланина (PDPN) опухолевого происхождения было выявлено aberrантное O-гликозилирование. Антитело LpMab-2 способно распознавать этот участок и эффективно подавлять взаимодействие PDPN-CLEC-2 в микроокружении опухоли. Следовательно, антитело LpMab-2 является потенциальным инструментом избирательного воздействия на PDPN-положительные опухолевые клетки, оно способно подавлять тромбообразование в сосудах опухоли, не влияя на нормальные клетки, расположенные в лимфатических сосудах [93]. Другое функциональное блокирующее моноклональное антитело (mAb, SZ168), направленное против внеклеточного домена PDPN человека, также эффективно в замедлении процессов метастазирования [94].

Домены PDPN, индуцирующие агрегацию тромбоцитов (англ. platelet aggregation-inducing domains, PLAG), выявленные не так давно, функционально связаны с CLEC-2. Это взаимодействие способствует агрегации тромбоцитов, формированию опухолевых эмболов. Использование анти-PLAG-нейтрализующих антител эффективно блокирует PDPN-опосредованный рост опухоли и метастазирование [95]. Помимо блокирующих антител, некоторые CLEC-2-связывающие молекулы могут также прерывать взаимодействие CLEC-2-PDPN. Таким образом, избирательная блокада функции CLEC-2 на поверхности тромбоцитов или нарушение взаимодействий PDPN-CLEC-2 является потенциально эффективной стратегией против опухолевой терапии.

Циклооксигеназы / Cyclooxygenases

Тромбоксан A2 является активным метаболитом арахидоновой кислоты, образующимся под воздействием тромбоксан-синтазы. Он участвует в различных биологических процессах, в том числе в агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Секретия TxA2 в процессе активации тромбоцитов усиливает агрегацию тромбоцитов и тромбообразование за счет его взаимодействия с тромбоксановым рецептором (TP), а также индуцирует различные паракринные эффекты на окружающие клетки. Ацетилсалициловая кислота (АСК) необратимо подавляет ферментативную активность циклооксигеназ, которые участвуют в метаболизме арахидоновой кислоты, продуцируя TxA2. Связывание АСК ковалентно изменяет изоформы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 посредством ацетилирования остатков серина 529 и 516 соответственно. Несмотря на то что тромбоциты экспрессируют всегда стандартное количество ЦОГ-1, экспрессия ЦОГ-2 резко повышается во время воспалительного ответа и при опухолевом росте [96].

В последнее время все больше данных свидетельствует о том, что TxA2 играет важную роль в канцерогенезе, многие авторы предлагают использовать TxA2

не только как один из маркеров рака, но и как терапевтический агент, подавление которого снижает пролиферацию и активизирует апоптоз. Противоопухолевые эффекты АСК впервые были выявлены G.J. Gasic с соавт. в 1973 г. [97]. Предварительно обработанные АСК тромбоциты могут эффективно подавлять опухоль-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Влияние АСК на рак также исследовалось в клинических условиях G.A. Kufe с соавт. Была выявлена более низкая заболеваемость колоректальным раком среди пациентов, принимающих препараты, содержащие АСК [98]. У пациентов с ранними стадиями колоректального рака ежедневное употребление ацетилсалицилата лизина (160 или 300 мг) продемонстрировало положительный эффект при рецидивах [99].

В рандомизированном клиническом исследовании АСК принимали пациенты с аденоматозными полипами. Полипы в основном определялись в эпителии толстой кишки, и размер полипов у пациентов опытной группы уменьшался на фоне приема АСК по сравнению с группой плацебо [100]. При синдроме Линча – неполипозном колоректальном раке было показано, что регулярный прием АСК (600 мг) также снижал риск развития заболевания [101]. M. Frouws с соавт. продемонстрировали, что регулярное использование АСК (≤ 100 мг) значительно повышало выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, включая рак пищевода, гепатобилиарный и колоректальный рак [102]. По их данным, терапия АСК снижала риск развития злокачественных заболеваний поджелудочной железы. Позже P.M. Rothwell с соавт. обобщили данные 5 крупных рандомизированных клинических исследований, касающихся ежедневного приема АСК (≥ 75 мг). Эти исследования показали, что регулярные низкие дозы АСК уменьшают заболеваемость колоректальным раком как у женщин, так и у мужчин, у курильщиков и у некурящих [103]. Они также продемонстрировали, что ежедневный прием АСК в низких дозах снижает метастазирование. Аналогичные данные были получены и в отношении злокачественных опухолей других локализаций, таких как молочная железа, легкие, предстательная железа.

Как АСК влияет на прогрессию опухоли и метастазирование, зависят ли эти механизмы от тромбоцитов или нет? Время жизни тромбоцитов человека составляет всего 10 дней, оборот тромбоцитов в организме человека очень быстрый, поэтому пациенты принимают АСК каждые 24 ч. Прием ее в дозе 100 мг/сут приводит к максимальному ацетилированию циркулирующих тромбоцитов, и это значительно снижает концентрацию ТхВ2 – продукта метаболизма ТхА2. У АСК короткий период полувыведения (примерно 20 мин), она быстро гидролизует до салициловой кислоты ферментами, находящимися в крови и печени. Низкая доза АСК может полностью и необратимо подавить активность

ЦОГ-1 в тромбоцитах, что предполагает очень быстрое поглощение ее тромбоцитами. В отличие от ядерных клеток, синтез белка тромбоцитами ограничен в связи с отсутствием у них ядра и остаточных количеств РНК, полученных еще из мегакариоцитов. Следовательно, эффект АСК более стоек у тромбоцитов по сравнению с ядерными клетками, у которых ацетилированные ЦОГ легко заменяются новыми в течение нескольких часов благодаря синтезу. Активность ЦОГ-1 полностью блокируется АСК, ацетилированная же ЦОГ-2 все еще может образовывать 15R-гидроксизейкозатраеновую кислоту (англ. 15R-hydroxyeicosatetraenoic acid, 15R-HETE) из арахидоновой кислоты [104]. Кроме того, АСК оказывает воздействие на мегакариоциты костного мозга и может подавлять функцию ЦОГ-1 у новорожденных [105]. В исследовании S. Lucotti с соавт. было показано, что введение ЦОГ-1 +/- тромбоцитов привело к увеличению количества клеток меланомы B16F10, вызвавших метастазы в легких у мышей с тромбоцитопенией, по сравнению с использованием ЦОГ-1 -/- тромбоцитов [106]. Это доказывает тот факт, что АСК оказывает тромбоцит-зависимое воздействие на различные стадии метастазирования, включая индуцируемую опухолью агрегацию тромбоцитов, активацию эндотелиальных клеток, адгезию опухолевых клеток на эндотелии, привлечение моноцитов/макрофагов, а также на образование преметастатической ниши [106]. В целом, эти результаты позволяют предположить, что антиметастатический эффект АСК может быть связан преимущественно с подавлением активности ЦОГ-1 тромбоцитов. Активированные тромбоциты, иммунные клетки, а также микроокружение опухоли высвобождают различные факторы роста, цитокины, которые также стимулируют экспрессию гена ЦОГ-2 в опухолевых клетках. Кроме того, активированные тромбоциты усиливают экспрессию ЦОГ-2 в стромальных клетках путем высвобождения IL-1 β , PDGF и TGF- β , что ведет к прогрессии опухоли. В целом, эти результаты свидетельствуют о том, что тромбоциты оказывают влияние на онкогенез и прогрессию опухоли также за счет прямого воздействия на ЦОГ-2, а АСК способна подавлять это влияние.

Пуринергический рецептор P2Y12 / P2Y12 purinergic receptor

Рецептор P2Y12 представляет собой пуринергический Gi-связанный рецептор АДФ, экспрессируемый на поверхности тромбоцитов и регулирующий стабильность тромба *in vivo*. Используемые в настоящее время ингибиторы P2Y12 блокируют рецептор либо непосредственно, например, члены семейства тиенопиридинов (тиклопидин, клопидогрел и прасугрел), либо непосредственно, например, тикагрелор и кангрелор. Биоактивная форма производного тиенопиридина необратимо подавляет связывание АДФ с рецептором, что приводит к снижению активации тромбоцитов и агрегации,

уменьшению активации и экстернализации тромбоцитарных интегринов $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ [107].

Исследования на мышах показали, что клопидогрел в дозе 8 мг/кг способен подавлять развитие опухоли и метастазирование при опухолях поджелудочной железы. Этот эффект, вероятно, связан с полным подавлением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [108]. На моделях рака молочной железы тикагрелор (10 мг/кг) снижал интенсивность метастазирования и повышал выживаемость [109]. Терапия тикагрелором сопровождалась снижением количества агрегатов тромбоцитов и опухолевых клеток в легких [109]. На моделях рака яичников дефицит рецептора P2Y₁₂ на поверхности тромбоцитов или терапия апиразой подавляли АДФ-зависимое взаимодействие тромбоцитов с опухолевыми клетками и последующий рост первичной опухоли [110].

Генетический дефицит P2Y₁₂ также приводит к снижению количества метастазов в легкие карциномой легких Льюиса и клетками B16F10 у мышей. Этот эффект был связан с подавлением VEGFR1+ кластеров клеток костного мозга и отложением фибронектина в легких. Результат подтверждает эффективность новой противоопухолевой стратегии. Пентапептид, направленный против комплексов фибрин–фибронектин в строме опухоли и сосудистой стенке, носит название CREKA (англ. Cysteine–Arginine–Glutamic acid–Lysine–Alanine). Комплекс CREKA–тикагрелор эффективно подавляет индуцированную тромбоцит-миграцию опухолевых клеток, а также предотвращает взаимодействие опухолевых клеток с тромбоцитами, тем самым подавляя метастазирование [111].

При аденокарциноме поджелудочной железы было показано, что тромбоциты способствуют развитию резистентности к гемцитабину. Выделяемые тромбоцитами нуклеотиды (АДФ и АТФ) являются основными триггерами формирования резистентности к гемцитабину, которая полностью блокируется тикагрелором [112]. Изорапонтигенин – полифенольное соединение с противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами. Он может избирательно подавлять АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, активацию и экстернализацию $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ интегрин и секрецию гранул. Изорапонтигенин повышает уровень аденозин-3',5'-циклического монофосфата (цАМФ) и фосфорилирование фосфопротеина, стимулированного вазодилататорами (англ. vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP). Препарат также влияет на фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) сигнальные пути, которые являются эффекторами рецептора P2Y₁₂. Клопидогрел усиливает противоопухолевую и/или антиметастатическую активность таких химиотерапевтических средств как 5-фторурацил, циклофосфамид и митоксантрон. При этом он же снижает противоопухолевую активность доксорубина, цисплатина и тамоксифена [113]. Молекулярные механизмы этих дифферен-

цированных эффектов до конца не ясны. Рецептор P2Y₁₂ экспрессируется не только на тромбоцитах, но и, например, на других клетках, к примеру, на остеокластах. Потеря костной массы (остеолиз), связанная с ростом опухоли у мышей, эффективно купируется клопидогрелом [114].

Рецепторы, активируемые протеиназами, и тромбин / Proteinase-activated receptors and thrombin

Рецепторы тромбина принадлежат к семейству PAR из четырех трансмембранных GPCR рецепторов (англ. G-protein-coupled receptors; рецепторы, сопряженные с G-белком), которые активируются тромбином путем трипсина-подобного ферментного расщепления их N-конца экзодомена. PAR присутствуют в тромбоцитах, нейтрофилах, моноцитах/макрофагах, эндотелиальных клетках и фибробластах. Человеческие тромбоциты в основном активируются тромбином благодаря воздействию на изоформы PAR1 и PAR4, в то время как мышинные тромбоциты не экспрессируют PAR1, они активируются через PAR3 и PAR4.

Рецепторы тромбина являются привлекательной мишенью для терапии состояний, обусловленных функционированием тромбоцитов. Влияя на работу PAR1 рецепторов тромбоцитов, можно эффективно подавлять индуцированную тромбином агрегацию. Блокатор PAR1 ворапаксар (англ. voraparaxar) эффективно снижает риск тромбозов у пациентов с инфарктом миокарда и инсультом, однако отмечаются эпизоды умеренных или тяжелых кровотечений [115]. Пармодулин обратимо воздействует на цитозольную часть PAR1 рецептора, тем самым подавляя передачу сигналов через $G\alpha_q$, но не $G\alpha_{12/13}$. Пармодулин ML-161 продемонстрировал антитромботические и противовоспалительные эффекты при низком риске кровотечения. Пепдуцин представляет собой проникающий в клетки фрагмент цитозольной части GPCR, модулирующий действие этого рецептора. PAR1 специфический пепдуцин PZ-128 был предложен как эффективное антиметастатическое средство и ангиогенный ингибитор в мышинных моделях опухолей молочной железы, легких и яичников [116]. PZ-128 уже был протестирован на пациентах с ишемической болезнью и продемонстрировал меньший риск кровотечений по сравнению с ворапаксаром. Таким образом, воздействие на работу PAR1 в ситуациях опухолевой прогрессии и метастазирования одновременно подавляет функции тромбоцитов и опухолевых клеток. Клиническая применимость пармодулина и пепдуцина потенциально имеет важное значение для дальнейших исследований *in vivo*.

Гепарин предотвращает образование тромбина, тем самым подавляя его деятельность. Гепарин, нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярный гепарин (НМГ) и производные гепарина используются в лечении ВТЭ. Кроме этого, доказана эффективность

этих препаратов в снижении выживаемости опухолевых клеток. Гепарин подавляет ангиогенез, пролиферацию опухолевых клеток, адгезию, миграцию и инвазию через подавление гепараназы, P- и L-селектины. Кроме того, лечение гепарином подавляет опухоль-индуцированный неоангиогенез и CXCL12/CXCR4 сигнальные пути. Тинзапарин – это НМГ, синтезируемый путем ферментативной деградации нефракционированного гепарина свиней. Сульфатированные неантикоагулянтные гепарины (англ. sulfated non-anti-coagulant heparin, S-NACH) также являются НМГ. Все НМГ эффективно подавляют опосредованную P-селектином адгезию клеток и метастазирование. Модифицированный гепарин с низкой антикоагулянтной активностью уменьшает адгезию клеток меланомы А375 к тромбоцитам за счет снижения активации интегринов $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. Гепарин также может нарушать взаимодействие моноцитов и $\alpha\text{4}\beta\text{1}$ опухолевых клеток с молекулой адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (англ. vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) [117]. Несмотря на описанные противоопухолевые эффекты гепарина и его производных, необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки его потенциальной эффективности в условиях отсутствия кровотечений.

P-селектин / P-selectin

Прометастатическая роль тромбоцитов обсуждается уже давно, в частности, их способность экранировать опухолевые клетки, защищая их от воздействия NK-клеток, а также облегчение фиксации к эндотелию, экстравазации при помощи P-селектина, мембранного гликопротеина. P-селектин экспрессируется на поверхности активированных тромбоцитов и может связываться с различными опухолевыми клетками человека. P-селектин, выделяемый клетками эндотелия, не менее важен и также играет большую роль в процессах метастазирования. Он обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с опухолевыми клетками и сосудистой стенкой в процессе роста опухоли и метастазирования. Таким образом, блокада P-селектина является потенциальной мишенью для противоопухолевой терапии. Ривипансел – блокатор нескольких селектинов в организме, включая P-, L- и E-селектины [118]. Кризанлизумаб – селективное блокирующее антитело к P-селектину [119]. Оба препарата могут быть использованы для дальнейших исследований на моделях опухолей.

Поиск гемостазиологических прогностических биомаркеров опухолевого роста / A search for hemostasiological prognostic biomarkers of tumor growth

Из крови онкологического пациента возможно получение биомаркеров, обладающих большой диагностической и прогностической ценностью. Для оценки

опухолевого ландшафта активно используются циркулирующие в крови опухолевые клетки, взаимодействующие с тромбоцитами и иммунными клетками (англ. circulating tumor cells, CTC). Тромбоциты могут поглощать и секвестрировать CTC-специфические белки, мРНК, а также опухолевые проонкогенные и ангиогенные факторы, что ведет к опухоли-специфической модификации протеома и транскриптома тромбоцитов. Было показано, что тромбоциты пациентов с глиомой и раком простаты были обогащены рак-ассоциированными РНК-биомаркерами EGFRvIII (англ. epidermal growth factor receptor, variant III; рецептор эпидермального фактора роста, вариант III) [120]. M. Best с соавт. выявили более 5000 дифференциально экспрессируемых или мутировавших мРНК у здоровых лиц и онкологических пациентов, включая экспрессию MET, HER2 (англ. human epidermal growth factor receptor 2; рецептор эпидермального фактора роста человека 2) и мутации в KRAS (англ. Kristen retrovirus associated DNAS sequences; ДНК последовательность, ассоциированная с вирусом Kristen), EGFR (англ. epidermal growth factor receptor; рецептор эпидермального фактора роста) и PIK3CA (англ. phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) [121]. Эти данные были эффективно использованы для выделения группы пациентов с метастатическими опухолями. Во время прогрессирования опухоли транскриптом тромбоцитов динамически изменяется в зависимости от времени. Было выдвинуто предположение, что профиль тромбоцитарных мРНК может позволить точно различать и прогнозировать прогрессирование опухоли [122].

Растворимый P-селектин и факторы свертывания крови циркулируют в высокой концентрации у пациентов с солидным раком, предопределяя статус опухолевого процесса и риск тромботических осложнений. Высокая концентрация в плазме vWF, фибриногена и D-димера, как показали исследования, были связаны с плохим прогнозом у пациентов с опухолями молочной железы, толстой кишки, желудка, прямой кишки, яичников, поджелудочной железы, с немелкоклеточным раком легкого [123]. В других исследованиях было показано, что концентрации TF-положительных микрочастиц повышены в плазме крови пациентов с опухолями поджелудочной железы, толстой кишки, молочной железы, яичников и немелкоклеточным раком легкого [124]. Тестирование пациентов на эти прокоагулянтные факторы может быть эффективным в скрининге повышенного риска ВТЭ. Оценка геномного профиля онкогенных мутаций может быть также полезна для прогнозирования тромбоэмболических рисков у пациентов с различными видами опухолей.

Концентрация растворимого GPVI (англ. soluble glycoprotein VI, sGPVI) в плазме отражает степень активации тромбоцитов при тромбовоспалительных заболеваниях, например, при инсульте, диссеминированном внутрисосудистом свертывании, артрите

и сепсисе. GPVI стабилизирует тромб за счет взаимодействия с фибрином и фибриногеном. Повышенный уровень sGPVI у пациентов с сепсисом вызван выделением этого рецептора фибрином. В недавних исследованиях было показано, что концентрация sGPVI растет в плазме крови пациентов с опухолями молочной железы и при колоректальном раке. В небольших когортах у пациентов с колоректальным раком концентрации sGPVI были не только повышены, но и коррелировали со стадией заболевания [72]. Для подтверждения диагностической и прогностической ценности sGPVI как маркера необходимы дальнейшие исследования.

Другие стратегии терапии / Other therapy strategies

Тромбоциты могут влиять на рост опухоли и прогрессирование за счет усиления процессов пролиферации опухолевых клеток. G.M. Ibele с соавт. в своих исследованиях показали, что тромбоциты играют важную роль в опухолевом росте, так как лейкоциты проявляют большую активность против опухолевых клеток в присутствии тромбоцитов [125]. В другом исследовании было показано, что неактивированные и активированные тромбином тромбоциты оказывают цитотоксическое действие на клетки миелолейкоза [126]. Цитотоксический эффект в отношении неактивированных тромбоцитов подавлялся ингибиторами эстеразы в отличие от тромбин-активированных тромбоцитов. Цитотоксическое действие тромбоцитов объясняется возможностью выделения ими таких факторов как фактор некроза опухоли (англ. tumor necrosis factor, TNF), индуцирующим апоптоз, и связанный с TNF лиганд (англ. tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand, TRAIL), CD154 и Fas-L. Связывание Fas-L с рецептором Fas (Fas-R) активирует опосредованный каспазой путь апоптоза опухолевых клеток, экспрессирующих Fas-R [127].

Аноиксис – это форма запрограммированной гибели клеток, которая происходит при отделении опухолевых клеток от окружающего внеклеточного матрикса. Тромбоциты вызывают устойчивость опухолевых клеток к аноиксису. Тромбоциты также усиливают RhoA-МУРТ1-PP1-опосредованное YAP1 дефосфорилирование в опухолевых клетках, тем самым запуская экспрессию гена выживаемости и подавляя апоптоз [128]. Кроме того, было показано, что тромбоциты способствуют пролиферации клеток гепатоцеллюлярной карциномы путем активации передачи сигналов MAPK (англ. mitogen-activated protein kinase; митоген-активированная протеинкиназа) и уменьшения количества апоптотических медиаторов [129]. Выделяемые тромбоцитами факторы также усиливают пролиферацию клеток человека и опухолевых клеток при опухолях яичников мыши, и этот процесс поддерживается взаимодействием между высвобожденным тромбоцитами TGF-β и опухолевым рецептором TGF-β [130].

Генетически модифицированные тромбоциты, экспрессирующие TRAIL, способны уничтожать опухолевые клетки *in vitro* и значительно уменьшать количество сформированных метастазов. Q. Hu с соавт. использовали тромбоциты с мембранным покрытием наночастицами (англ. platelet membrane-coated nanoparticles, PM-NV) для доставки в опухоль двух противоопухолевых терапевтических средств (TRAIL и доксорубин). PM-NV может эффективно доставить TRAIL к мембране опухолевой клетки для последующей активации внешнего сигнального пути апоптоза [131]. А.-Л. Пара с соавт. продемонстрировали модифицированные человеческие тромбоциты (тромбоциты-ловушки), которые сохранили функции связывания тромбоцитов, но были неспособны к активации и агрегации. Их результаты показали, что ловушки тромбоцитов могут выступать в роли эффективной антиметастатической и антитромботической терапии. На модели кролика *in vivo* было показано, что предварительное введение тромбоцитов-ловушек подавляет тромбоз, они также нарушают взаимодействие тромбоцитов с опухолевыми клетками с последующим снижением экстравазации опухолевых клеток. В мышинной модели метастазирования однократная инъекция тромбоцитов-ловушек и опухолевых клеток приводила к подавлению метастатического роста опухоли [132].

Во многих исследованиях тромбоциты предлагались в качестве носителей лекарственного средства, так как тромбоциты могут легко поглощать и хранить биоактивные молекулы в своих секреторных гранулах. Доксорубин был загружен в тромбоциты с целью терапии лимфомы. Доксорубин аккумулировался тромбоцитами с помощью TCIPA (англ. tumour cell-induced platelet aggregation; индуцированная опухолью агрегация тромбоцитов), а высвобождался в среду pH-зависимым способом. Это исследование показало, что тромбоциты с фиксированным доксорубином снижают побочные эффекты внеклеточного доксорубина и повышают терапевтическую эффективность на уровне органов-мишеней [133].

Тромбоцит-опосредованная резистентность к химиотерапии / Platelet-mediated resistance to chemotherapy

Резистентность опухоли к химиотерапии возникает в случаях, когда опухоль, первоначально ответившая на терапию, внезапно начинает расти. Клинические исследования выявили зависимость между количеством тромбоцитов и резистентностью опухоли к химиотерапии. Исследования *in vitro* продемонстрировали связь между тромбоцитозом и устойчивостью опухоли к химиотерапии при использовании паклитаксела и 5-фторурацила у пациентов с опухолями толстой кишки и яичников [47]. В мышинных моделях опухолей молочной и предстательной железы, низкое количество тромбоцитов увеличивало чувствительность

к доксорубину и паклитакселу [46]. Подавление функции GPVI приводило к развитию внутриопухолевых кровоизлияний, и это способно было улучшить доступ химиотерапевтических средств к опухолевым клеткам [47]. Тромбоциты также способствуют рецидиву опухоли яичников у мышей после прекращения антиангиогенной терапии бевацизумабом или пазопанибом. В этом процессе важную роль играет функция FAK (англ. focal adhesion kinase; киназа фокальной адгезии) тромбоцитов, так как FAK-дефицитные тромбоциты препятствуют рецидиву. В связи с этим сочетанная терапия ингибитором FAK и пазопанибом/бевацизумабом может снижать негативные эффекты после отмены антиангиогенных препаратов [134].

Было предложено несколько механизмов, с помощью которых биоактивные вещества, выделяемые тромбоцитами, могут влиять на устойчивость опухоли к химиотерапии, тем самым противодействуя цитотоксическому действию некоторых лекарств, таких как паклитаксел и 5-фторурацил:

- факторы роста и цитокины препятствуют эффектам химиотерапевтических средств за счет смещения баланса от антиапоптотических к проапоптотическим генам;
- тромбоциты активируют регуляторы клеточной прогрессии, тем самым вызывая блокирование остановки клеточного цикла, вызванной противоопухолевыми агентами;
- тромбоциты усиливают фосфорилирование белков репарации ДНК – Chk1, BRCA1 и Mre11.

Кроме этого, было показано, что тромбоциты подавляют цитотоксические эффекты химиотерапевтических средств сорафениб и регорафениб, используемые у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, за счет активации MAPK-сигнального пути [135].

Заключение / Conclusion

Изучение процессов взаимодействия опухолевых клеток с тромбоцитами ведется давно и требует еще многих лет исследований. Появление опухолевых клеток оказывает многогранное влияние на функционирование тромбоцитов в связи с появлением различных медиаторов, цитокинов и других важных агентов. Происходит одновременный запуск различных сигнальных путей. Активация тромбоцитов приводит к выделению факторов роста, неоангиогенезу в опухоли, способствует прогрессированию опухоли и усилению процессов метастазирования. Взаимодействие тромбоцитов с опухолевой клеткой обеспечивает ей трансформацию с развитием впоследствии толерантности к действиям клеток иммунной системы, что также облегчает метастазирование. Разработка новых терапевтических агентов, направленных на возможные тромбоцитарные мишени, является перспективным направлением противоопухолевой терапии, способной не только затормозить прогрессирование опухоли и метастазирование, но и снизить сопутствующие риски тромботических осложнений у онкологических пациентов.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 16.11.2021. В доработанном виде: 06.12.2021.	Received: 16.11.2021. Revision received: 06.12.2021.
Принята к печати: 20.12.2021. Опубликовано онлайн: 21.12.2021.	Accepted: 20.12.2021. Published online: 21.12.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внести равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Работа проведена на собственные средства авторов.	The work was done at the authors' own funds.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

1. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-053736>.
2. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–22. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>.
3. Duan Q., Zhang H., Zheng J., Zhang L. Turning cold into hot: firing up the tumor microenvironment. *Trends Cancer*. 2020;6(7):605–18. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.02.022>.
4. Mammadova-Bach E., Nagy M., Heemskerk J.W. et al. Store-operated calcium entry in thrombosis and thrombo-inflammation. *Cell Calcium*. 2019;77:39–48. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2018.11.005>.
5. Scharf R.E. Platelet signaling in primary haemostasis and arterial thrombus formation: Part 1. *Hamostaseologie*. 2018;38(4):203–10. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675144>.
6. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585–93. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.6.585>.
7. Abdel-Razeq H., Mansour A., Saadeh S.S. et al. The application of current proposed venous thromboembolism risk assessment model for ambulatory patients with cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(3):429–33. <https://doi.org/10.1177/1076029617692880>.
8. Patell R., Rybicki L., McCrae K.R., Khorana A.A. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: utility of a risk assessment tool. *Am J Hematol*. 2017;92(6):501–7.

- <https://doi.org/10.1002/ajh.24700>.
9. Cravioto-Villanueva A., Luna-Perez P., Gutierrez-de la Barrera M. et al. Thrombocytosis as a predictor of distant recurrence in patients with rectal cancer. *Arch Med Res*. 2012;43(4):305–11. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.06.008>.
 10. Stone R.L., Nick A.M., McNeish I.A. et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(7):610–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110352>.
 11. Kaser A., Brandacher G., Steurer W. et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*. 2001;98(9):2720–5. <https://doi.org/10.1182/blood.v98.9.2720>.
 12. Besbes S., Shah S., Al-Diyab I. et al. Thrombopoietin secretion by human ovarian cancer cells. *Int J Cell Biol*. 2017;2017:1873834. <https://doi.org/10.1155/2017/1873834>.
 13. Riedl J., Hell L., Kaider A. et al. Association of platelet activation markers with cancer-associated venous thromboembolism. *Platelets*. 2016;27(1):80–5. <https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1041901>.
 14. Reddel C.J., Tan C.W., Chen V.M. Thrombin generation and cancer: contributors and consequences. *Cancers (Basel)*. 2019;11(1):100. <https://doi.org/10.3390/cancers11010100>.
 15. Heilmöller E., Weinel R.J., Heidtmann H.H. et al. Studies on tumor-cell-induced platelet aggregation in human lung cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996;122(12):735–44. <https://doi.org/10.1007/BF01209121>.
 16. Heilmöller E., Schropp T., Kisker O. et al. Tumor cell-induced platelet aggregation in vitro by human pancreatic cancer cell lines. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(10):1008–16. <https://doi.org/10.3109/00365529509096346>.
 17. Gasic G.J., Gasic T.B., Stewart C.C. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1968;61(1):46–52. <https://doi.org/10.1073/pnas.61.1.46>.
 18. Lee H.-Y., Yu N.-Y., Lee S.-H. et al. Podoplanin promotes cancer-associated thrombosis and contributes to the unfavorable overall survival in an ectopic xenograft mouse model of oral cancer. *Biomed J*. 2020;43(2):146–62. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.07.001>.
 19. Lowe K.L., Navarro-Nunez L., Watson S.P. Platelet CLEC-2 and podoplanin in cancer metastasis. *Thromb Res*. 2012;129 Suppl 1:S30–7. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(12\)70013-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(12)70013-0).
 20. Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin. *Blood*. 2019;134(22):1912–8. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001388>.
 21. Zara M., Canobbio I., Visconte C. et al. Molecular mechanisms of platelet activation and aggregation induced by breast cancer cells. *Cell Signal*. 2018;48:45–53. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.04.008>.
 22. Aghourian M.N., Lemarie C.A., Bertin F.-R., Blostein M.D. Prostaglandin E synthase is upregulated by Gas6 during cancer-induced venous thrombosis. *Blood*. 2016;127(6):769–77. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-628867>.
 23. Meikle C.K., Meisler A.J., Bird C.M. et al. Platelet-T cell aggregates in lung cancer patients: Implications for thrombosis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236966>.
 24. Rudzinski J.K., Govindasamy N.P., Lewis J.D., Jurasz P. The role of the androgen receptor in prostate cancer-induced platelet aggregation and platelet-induced invasion. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):2976–86. <https://doi.org/10.1111/jth.15020>.
 25. Mitrugno A., Williams D., Kerrigan S.W., Moran N. A novel and essential role for FcγRIIIa in cancer cell-induced platelet activation. *Blood*. 2014;123(2):249–60. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-492447>.
 26. Hisada Y., Mackman N. Update from the laboratory: mechanistic studies of pathways of cancer-associated venous thrombosis using mouse models. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):182–6. <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000025>.
 27. Shi C., Yang L., Braun A., Anders H.-J. Extracellular DNA – a danger signal triggering immunothrombosis. *Front Immunol*. 2020;11:568513. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.568513>.
 28. Wen F., Shen A., Choi A. et al. Extracellular DNA in pancreatic cancer promotes cell invasion and metastasis. *Cancer Res*. 2013;73(14):4256–66. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3287>.
 29. Eelen G., Treps L., Li X., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis updated. *Circ Res*. 2020;127(2):310–29. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316851>.
 30. Goubran H.A., Burnouf T., Radosevic M., El-Ekiaby M. The platelet-cancer loop. *Eur J Inter Med*. 2013;24(5):393–400. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.01.017>.
 31. Zaslavsky A., Baek K.-H., Lynch R.C. et al. Platelet-derived thrombospondin-1 is a critical negative regulator and potential biomarker of angiogenesis. *Blood*. 2010;115(22):4605–13. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-242065>.
 32. Battinelli E.M., Markens B.A., Italiano J.E. Release of angiogenesis regulatory proteins from platelet alpha granules: modulation of physiologic and pathologic angiogenesis. *Blood*. 2011;118(5):1359–69. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-334524>.
 33. Salgado R., Junius S., Benoy I. et al. Circulating interleukin-6 predicts survival in patients with metastatic breast cancer. *Int J Cancer*. 2003;103(5):642–6. <https://doi.org/10.1002/ijc.10833>.
 34. Feng W., Madajka M., Kerr B.A. et al. A novel role for platelet secretion in angiogenesis: mediating bone marrow-derived cell mobilization and homing. *Blood*. 2011;117(14):3892–902. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-304808>.
 35. Kuznetsov H.S., Marsh T., Markens B.A. et al. Identification of luminal breast cancers that establish a tumor-supportive macroenvironment defined by proangiogenic platelets and bone marrow-derived cells. *Cancer Discov*. 2012;2(12):1150–65. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0216>.
 36. Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*. 1999;13(1):9–22.
 37. Wojtukiewicz M.Z., Sierko E., Hempel D. et al. Platelets and cancer angiogenesis nexus. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):249–62. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9673-1>.
 38. Borgström P., Discipio R., Maione T. Recombinant platelet factor 4, an angiogenic marker for human breast carcinoma. *Anticancer Res*. 1998;18(6A):4035–41.
 39. Varner J.A., Nakada M.T., Jordan R.E., Collier B.S. Inhibition of angiogenesis and tumor growth by murine 7E3, the parent antibody of c7E3 Fab (abciximab; ReoPro™). *Angiogenesis*. 1999;3(1):53–60. <https://doi.org/10.1023/a:1009019223744>.
 40. Huang Z., Miao X., Patarroyo M. et al. Tetraspanin CD 151 and integrin α6β1 mediate platelet-enhanced endothelial colony forming cell angiogenesis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):606–18. <https://doi.org/10.1111/jth.13248>.
 41. Anene C., Graham A.M., Boyne J., Roberts W. Platelet microparticle delivered microRNA-Let-7a promotes the angiogenic switch. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(8):2633–43. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2018.04.013>.
 42. Bertozzi C.C., Schmaier A.A., Mericko P. et al. Platelets regulate lymphatic vascular development through CLEC-2–SLP-76 signaling. *Blood*. 2010;116(4):661–70. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270876>.
 43. Haining E.J., Lowe K.L., Wichaiyo S. et al. Lymphatic blood filling in CLEC-2-deficient mouse models. *Platelets*. 2021;32(3):352–67. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1734784>.
 44. Martini C., Thompson E.J., Hyslop S.R. et al. Platelets disrupt vasculogenic mimicry by cancer cells. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1–18. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62648-x>.
 45. Ho-Tin-Noé B., Goerge T., Cifuni S.M. et al. Platelet granule secretion continuously prevents intratumor hemorrhage. *Cancer Res*. 2008;68(16):6851–8. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0718>.
 46. Demers M., Ho-Tin-Noé B., Schatzberg D. et al. Increased efficacy of breast cancer chemotherapy in thrombocytopenic mice. *Cancer Res*. 2011;71(5):1540–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2038>.
 47. Volz J., Mammadova-Bach E., Gil-Pulido J. et al. Inhibition of platelet GPVI induces intratumor hemorrhage and increases efficacy of chemotherapy in mice. *Blood*. 2019;133(25):2696–706. <https://doi.org/10.1182/blood.2018877043>.
 48. Camerer E., Qazi A.A., Duong D.N. et al. Platelets, protease-activated receptors, and fibrinogen in hematogenous metastasis. *Blood*. 2004;104(2):397–401. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-02-0434>.
 49. Palumbo J.S., Talmage K.E., Massari J.V. et al. Platelets and fibrin (ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*. 2005;105(1):178–85. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-06-2272>.
 50. Coupland L.A., Chong B.H., Parish C.R. Platelets and P-selectin control tumor cell metastasis in an organ-specific manner and independently of NK cells. *Cancer Res*. 2012;72(18):4662–71. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-4010>.
 51. Placke T., Örgel M., Schaller M. et al. Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor

- reactivity of natural killer immune cells. *Cancer Res.* 2012;72(2):440–8. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-1872>.
52. Maurer S., Kropp K.N., Klein G. et al. Platelet-mediated shedding of NKG2D ligands impairs NK cell immune-surveillance of tumor cells. *Oncoimmunology.* 2017;7(2):e1364827. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1364827>.
 53. Kopp H.-G., Placke T., Salih H.R. Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity. *Cancer Res.* 2009;69(19):7775–83. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>.
 54. Rachidi S., Metelli A., Riesenber B. et al. Platelets subvert T cell immunity against cancer via GARP-TGFβ axis. *Sci Immunol.* 2017;2(11):eaai7911. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aai7911>.
 55. Metelli A., Wu B.X., Riesenber B. et al. Thrombin contributes to cancer immune evasion via proteolysis of platelet-bound GARP to activate LTGF-β. *Sci Transl Med.* 2020;12(525):eaay4860. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay4860>.
 56. Huynh L.K., Hipolito C.J., Ten Dijke P. A perspective on the development of TGF-β inhibitors for cancer treatment. *Biomolecules.* 2019;9(11):743. <https://doi.org/10.3390/biom9110743>.
 57. Kalos M., June C.H. Adoptive T cell transfer for cancer immunotherapy in the era of synthetic biology. *Immunity.* 2013;39(1):49–60. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.002>.
 58. Labelle M., Begum S., Hynes R.O. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell.* 2011;20(5):576–90. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.09.009>.
 59. Xiong G., Chen J., Zhang G. et al. Hsp47 promotes cancer metastasis by enhancing collagen-dependent cancer cell-platelet interaction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(7):3748–58. <https://doi.org/10.1073/pnas.1911951117>.
 60. Zuo X.-X., Yang Y., Zhang Y. et al. Platelets promote breast cancer cell MCF-7 metastasis by direct interaction: surface integrin α2β1-contacting-mediated activation of Wnt-β-catenin pathway. *Cell Commun Signal.* 2019;17(1):1–15. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0464-x>.
 61. Steinhilber K.A., Horowitz N.A., Blevins E.A. et al. Colitis-associated cancer is dependent on the interplay between the hemostatic and inflammatory systems and supported by integrin alpha(M)beta(2) engagement of fibrinogen. *Cancer Res.* 2010;70(7):2634–43. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3465>.
 62. Andrade S.S., Gouvea I.E., Silva M.C.C. et al. Cathepsin K induces platelet dysfunction and affects cell signaling in breast cancer-molecularly distinct behavior of cathepsin K in breast cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:173. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2203-7>.
 63. Tang M., Jiang L., Lin Y. et al. Platelet microparticle-mediated transfer of miR-939 to epithelial ovarian cancer cells promotes epithelial to mesenchymal transition. *Oncotarget.* 2017;8(57):97464–75. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22136>.
 64. Qi C.-L., Wei B., Ye J. et al. P-selectin-mediated platelet adhesion promotes the metastasis of murine melanoma cells. *PLoS One.* 2014;9(3):e91320. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091320>.
 65. Zimmerman G.A. Two by two: the pairings of P-selectin and P-selectin glycoprotein ligand 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(18):10023–4. <https://doi.org/10.1073/pnas.191367898>.
 66. Qi Y., Chen W., Liang X. et al. Novel antibodies against GPIIb inhibit pulmonary metastasis by affecting vWF-GPIIb interaction. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):117. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0659-4>.
 67. Morimoto K., Satoh-Yamaguchi K., Hamaguchi A. et al. Interaction of cancer cells with platelets mediated by Necl-5/poliiovirus receptor enhances cancer cell metastasis to the lungs. *Oncogene.* 2008;27(3):264–73. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210645>.
 68. Peyruchaud O., Saier L., Leblanc R. Autotaxin implication in cancer metastasis and autoimmune disorders: functional implication of binding autotaxin to the cell surface. *Cancers (Basel).* 2019;12(1):105. <https://doi.org/10.3390/cancers12010105>.
 69. Im J.H., Fu W., Wang H. et al. Coagulation facilitates tumor cell spreading in the pulmonary vasculature during early metastatic colony formation. *Cancer Res.* 2004;64(23):8613–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2078>.
 70. Schumacher D., Strlic B., Sivaraj K.K. et al. Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer Cell.* 2013;24(1):130–7. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.05.008>.
 71. Bambace N.M., Levis J.E., Holmes C.E. The effect of P2Y-mediated platelet activation on the release of VEGF and endostatin from platelets. *Platelets.* 2010;21(2):85–93. <https://doi.org/10.3109/09537100903470298>.
 72. Mammadova-Bach E., Gil-Pulido J., Sarukhanyan E. et al. Platelet glycoprotein VI promotes metastasis through interaction with cancer cell-derived galectin-3. *Blood.* 2020;135(14):1146–60. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002649>.
 73. Chang C.-N., Feng M.-J., Chen Y.-L. et al. p15PAF is an Rb/E2F-regulated S-phase protein essential for DNA synthesis and cell cycle progression. *PLoS One.* 2013;8(4):e61196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061196>.
 74. Guerrero J.A., Bennett C., van der Weyden L. et al. Gray platelet syndrome: proinflammatory megakaryocytes and α-granule loss cause myelofibrosis and confer metastasis resistance in mice. *Blood.* 2014;124(24):3624–35. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-566760>.
 75. Mammadova-Bach E., Zigrino P., Brucker C. et al. Platelet integrin α6β1 controls lung metastasis through direct binding to cancer cell-derived ADAM9. *JCI Insight.* 2016;1(14):e88245. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.88245>.
 76. Yu L.-X., Yan L., Yang W. et al. Platelets promote tumour metastasis via interaction between TLR4 and tumour cell-released high-mobility group box1 protein. *Nat Commun.* 2014;5:52–6. <https://doi.org/10.1038/ncomms6256>.
 77. Li R., Ren M., Chen N. et al. Presence of intratumoral platelets is associated with tumor vessel structure and metastasis. *BMC Cancer.* 2014;14:167. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-167>.
 78. Liu Y., Cao X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche. *Cancer Cell.* 2016;30(5):668–81. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.09.011>.
 79. Labelle M., Begum S., Hynes R.O. Platelets guide the formation of early metastatic niches. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(30):E3053–61. <https://doi.org/10.1073/pnas.1411082111>.
 80. Lucotti S., Cerutti C., Soyer M. et al. Aspirin blocks formation of metastatic intravascular niches by inhibiting platelet-derived COX-1/thromboxane A2. *J Clin Invest.* 2019;129(5):1845–62. <https://doi.org/10.1172/JCI121985>.
 81. Catena R., Bhattacharya N., El Rayes T. et al. Bone marrow-derived Gr1+ cells can generate a metastasis-resistant microenvironment via induced secretion of thrombospondin-1. *Cancer Discov.* 2013;3(5):578–89. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0476>.
 82. Kerr B.A., Harris K.S., Shi L. et al. Platelet TSP-1 controls prostate cancer-induced osteoclast differentiation and bone marrow-derived cell mobilization through TGFβ-1. *Am J Clin Exp Urol.* 2021;9(1):18–31.
 83. De Arcangelis A., Hamade H., Alpy F. et al. Hemidesmosome integrity protects the colon against colitis and colorectal cancer. *Gut.* 2017;66(10):1748–60. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310847>.
 84. Durrant T.N., van den Bosch M.T., Hers I. Integrin αIIbβ3 outside-in signaling. *Blood.* 2017;130(14):1607–19. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-773614>.
 85. Boucharaba A., Serre C.-M., Grès S. et al. Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer. *J Clin Invest.* 2004;114(12):1714–25. <https://doi.org/10.1172/JCI22123>.
 86. Ehtler K., Konrad I., Lorenz M. et al. Platelet GPIIb supports initial pulmonary retention but inhibits subsequent proliferation of melanoma cells during hematogenic metastasis. *PLoS One.* 2017;12(3):e0172788. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172788>.
 87. Timar J., Tovari J., Raso E. et al. Platelet-mimicry of cancer cells: epiphenomenon with clinical significance. *Oncology.* 2005;69(3):185–201. <https://doi.org/10.1159/000088069>.
 88. Zhu G., Zhang Q., Reddy E.C. et al. The integrin PSI domain has an endogenous thiol isomerase function and is a novel target for antiplatelet therapy. *Blood.* 2017;129(13):1840–54. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-729400>.
 89. Jain S., Zuka M., Liu J. et al. Platelet glycoprotein Iba supports experimental lung metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(21):9024–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700625104>.
 90. Erpenbeck L., Nieswandt B., Schön M. et al. Inhibition of platelet GPIIb alpha and promotion of melanoma metastasis. *J Invest Dermatol.* 2010;130(2):576–86. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.278>.
 91. Malehmir M., Pfister D., Gallage S. et al. Platelet GPIIb is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer. *Nat Med.* 2019;25(4):641–55. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0379-5>.
 92. Ungerer M., Rosport K., Bültmann A. et al. Novel antiplatelet drug revacept

- (Dimeric Glycoprotein VI-Fc) specifically and efficiently inhibited collagen-induced platelet aggregation without affecting general hemostasis in humans. *Circulation*. 2011;123(17):1891–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.980623>.
93. Kato Y., Kaneko M.K. A cancer-specific monoclonal antibody recognizes the aberrantly glycosylated podoplanin. *Sci Rep*. 2014;4(1):1–9. <https://doi.org/10.1038/srep05924>.
94. Xu M., Wang X., Pan Y. et al. Blocking podoplanin suppresses growth and pulmonary metastasis of human malignant melanoma. *BMC Cancer*. 2019;19(1):599. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5808-9>.
95. Sekiguchi T., Takemoto A., Takagi S. et al. Targeting a novel domain in podoplanin for inhibiting platelet-mediated tumor metastasis. *Oncotarget*. 2016;7(4):3934. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6598>.
96. Koki A.T., Masferrer J.L. Celecoxib: a specific COX-2 inhibitor with anticancer properties. *Cancer Control*. 2002;9(2 Suppl):28–35. <https://doi.org/10.1177/107327480200902S04>.
97. Gasic G.J., Gasic T.B., Galanti N. et al. Platelet–tumor–cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease. *Int J Cancer*. 1973;11(3):704–18. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910110322>.
98. Kune G.A., Kune S., Watson L.F. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations and medications: case–control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. 1988. *Int J Epidemiol*. 2007;36(5):951–7. <https://doi.org/10.1093/ije/dym193>.
99. Benamouzig R., Deyra J., Martin A. et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology*. 2003;125(2):328–36. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00887-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00887-4).
100. Ishikawa H., Wakabayashi K., Suzuki S. et al. Preventive effects of low-dose aspirin on colorectal adenoma growth in patients with familial adenomatous polyposis: double-blind, randomized clinical trial. *Cancer Med*. 2013;2(1):50–6. <https://doi.org/10.1002/cam4.46>.
101. Burn J., Gerdes A.-M., Macrae F. et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9809):2081–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61049-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61049-0).
102. Frouws M., Bastiaannet E., Langley R. et al. Effect of low-dose aspirin use on survival of patients with gastrointestinal malignancies; an observational study. *Br J Cancer*. 2017;116(3):405–13. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.425>.
103. Rothwell P.M., Price J.F., Fowkes F.G.R. et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*. 2012;379(9826):1602–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61720-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61720-0).
104. Lecomte M., Laneuville O., Ji C. et al. Acetylation of human prostaglandin endoperoxide synthase-2 (cyclooxygenase-2) by aspirin. *J Biol Chem*. 1994;269(18):13207–15.
105. Cazenave J.-P., Gachet C. Anti-platelet drugs: do they affect megakaryocytes? *Baillieres Clin Haematol*. 1997;10(1):163–80. [https://doi.org/10.1016/s0950-3536\(97\)80056-x](https://doi.org/10.1016/s0950-3536(97)80056-x).
106. Lucotti S., Muschel R.J. Platelets and metastasis: new implications of an old interplay. *Front Oncol*. 2020;10:1350. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01350>.
107. Gachet C. P2 receptors, platelet function and pharmacological implications. *Thromb Haemost*. 2008;99(3):466–72. <https://doi.org/10.1160/TH07-11-0673>.
108. Mezouar S., Darbousset R., Dignat-George F. et al. Inhibition of platelet activation prevents the P-selectin and integrin-dependent accumulation of cancer cell microparticles and reduces tumor growth and metastasis in vivo. *Int J Cancer*. 2015;136(2):462–75. <https://doi.org/10.1002/ijc.28997>.
109. Gareau A.J., Brien C., Gebremeskel S. et al. Ticagrelor inhibits platelet–tumor cell interactions and metastasis in human and murine breast cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2018;35(1–2):25–35. <https://doi.org/10.1007/s10585-018-9874-1>.
110. Cho M.S., Noh K., Haemmerle M. et al. Role of ADP receptors on platelets in the growth of ovarian cancer. *Blood*. 2017;130(10):1235–42. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-769893>.
111. Geranpayehvaghei M., Shi Q., Zhao B. et al. Targeting delivery of platelets inhibitor to prevent tumor metastasis. *Bioconjug Chem*. 2019;30(9):2349–57. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.9b00457>.
112. Elaskalani O., Falasca M., Moran N. et al. The role of platelet-derived ADP and ATP in promoting pancreatic cancer cell survival and gemcitabine resistance. *Cancers (Basel)*. 2017;9(10):142. <https://doi.org/10.3390/cancers9100142>.
113. Denslow A., Switalska M., Jarosz J. et al. Clopidogrel in a combined therapy with anticancer drugs—effect on tumor growth, metastasis, and treatment toxicity: studies in animal models. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188740>.
114. Su X., Floyd D.H., Hughes A. et al. The ADP receptor P2RY12 regulates osteoclast function and pathologic bone remodeling. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3579–92. <https://doi.org/10.1172/JCI38576>.
115. Cheng J.W. Impact of selective platelet inhibition in reducing cardiovascular risk—role of vorapaxar. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:263–8. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S81342>.
116. Aisiku O., Peters C.G., De Ceunynck K. et al. Parmodulins inhibit thrombus formation without inducing endothelial injury caused by vorapaxar. *Blood*. 2015;125(12):1976–85. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-599910>.
117. Ma S.-N., Mao Z.-X., Wu Y. et al. The anti-cancer properties of heparin and its derivatives: a review and prospect. *Cell Adhesion & Migration*. 2020;14(1):118–28. <https://doi.org/10.1080/19336918.2020>.
118. Azab A.K., Quang P., Azab F. et al. P-selectin glycoprotein ligand regulates the interaction of multiple myeloma cells with the bone marrow microenvironment. *Blood*. 2012;119(6):1468–78. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-368050>.
119. Gardner R. Crizanlizumab in vaso-occlusive crisis caused by sickle cell disease. *Drugs Today (Barc)*. 2020;56(11):705–14. <https://doi.org/10.1358/dot.2020.56.11.3178111>.
120. Peterson J.E., Zurakowski D., Italiano J.E. et al. VEGF, PF4 and PDGF are elevated in platelets of colorectal cancer patients. *Angiogenesis*. 2012;15(2):265–73. <https://doi.org/10.1007/s10456-012-9259-z>.
121. Best M., Sol N., Kozi I. et al. RNA-seq of tumor-educated platelets enables article RNA-seq of tumor-educated platelets enables. *Cancer Cell*. 2015;28(5):666–76. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.09.018>.
122. Best M.G., Wesseling P., Wurdinger T. Tumor-educated platelets as a noninvasive biomarker source for cancer detection and progression monitoring. *Cancer Res*. 2018;78(13):3407–12. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0887>.
123. Dai H., Zhou H., Sun Y. et al. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer. *Biomed Rep*. 2018;9(5):453–7. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1151>.
124. Geddings J.E., Mackman N. Tumor-derived tissue factor–positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013;122(11):1873–80. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460139>.
125. Ibele G.M., Kay N.E., Johnson G.J., Jacob H.S. Human platelets exert cytotoxic effects on tumor cells. *Blood*. 1985;65(5):1252–5.
126. Sagawa T., Tominaga A., Kodama T., Okada M. Cytotoxicity of unstimulated and thrombin-activated platelets to human tumour cells. *Immunology*. 1993;78(4):650–6.
127. Ahmad R., Menezes J., Knafo L., Ahmad A. Activated human platelets express Fas-L and induce apoptosis in Fas-positive tumor cells. *J Leukoc Biol*. 2001;69(1):123–8.
128. Haemmerle M., Taylor M.L., Gutschner T. et al. Platelets reduce anoikis and promote metastasis by activating YAP1 signaling. *Nat Commun*. 2017;8(1):310. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00411-z>.
129. Carr B.I., Cavallini A., D'Alessandro R. et al. Platelet extracts induce growth, migration and invasion in human hepatocellular carcinoma in vitro. *BMC Cancer*. 2014;14:43. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-43>.
130. Cho M.S., Bottsford-Miller J., Vasquez H.G. et al. Platelets increase the proliferation of ovarian cancer cells. *Blood*. 2012;120(24):4869–72. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-438598>.
131. Hu Q., Sun W., Qian C. et al. Anticancer platelet-mimicking nanovehicles. *Adv Mater*. 2015;27(44):7043–50. <https://doi.org/10.1002/adma.201503323>.
132. Papa A.-L., Jiang A., Korin N. et al. Platelet decoys inhibit thrombosis and prevent metastatic tumor formation in preclinical models. *Sci Transl Med*. 2019;11(479):eaau5898. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau5898>.
133. Xu P., Zuo H., Zhou R. et al. Doxorubicin-loaded platelets conjugated with anti-CD22 mAbs: a novel targeted delivery system for lymphoma treatment with cardiopulmonary avoidance. *Oncotarget*. 2017;8(35):58322–37. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16871>.
134. Haemmerle M., Bottsford-Miller J., Pradeep S. et al. FAK regulates platelet extravasation and tumor growth after antiangiogenic therapy withdrawal. *J Clin Invest*. 2016;126(5):1885–96. <https://doi.org/10.1172/JCI85086>.
135. Elaskalani O., Berndt M.C., Falasca M., Metharom P. Targeting platelets for the treatment of cancer. *Cancers (Basel)*. 2017;9(7):94. <https://doi.org/10.3390/cancers9070094>.

Сведения об авторах:

Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; врач акушер-гинеколог отделения абдоминальной хирургии и онкологии 2, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия. E-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Хизроева Джамия Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Третьякова Мария Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Галкин Всеволод Николаевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>.

Шкода Андрей Сергеевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>.

Цибизова Валентина Ивановна – к.м.н., акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии; врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Линников Валерий Иванович – д.м.н., профессор, Немецкий лечебно-диагностический центр Святого Павла, Одесса, Украина. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6877-2777>.

Элалами Исмаил – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор медицинского Университета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор гематологии, зав. лабораторией гематологии факультета биологических и фармацевтических наук Университета Монпелье и Университетской больницы Нима, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Бреннер Бенджамин – д.м.н., профессор, директор Института гематологии и трансплантации костного мозга; директор отдела внутренних болезней, Академический госпиталь Рамбам, Хайфа, Израиль.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow Russia; Obstetrician-Gynecologist, Department of Abdominal Surgery and Oncology 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia. E-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Maria V. Tretyakova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Antonina G. Solopova – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Vsevolod N. Galkin – MD, Dr Sci Med, Professor, Chief Physician, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>.

Andrey S. Shkoda – MD, Dr Sci Med, Professor, Chief Physician, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>.

Valentina I. Tsbizova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Valery I. Linnikov – MD, PhD, Professor, Saint Paul German Medical and Diagnostic Center, Odessa, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6877-2777>.

Ismail Elalami – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology, Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor of Haematology, Head of the Laboratory of Haematology, Faculty of Biological and Pharmaceutical Sciences, Montpellier University and University Hospital of Nimes, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Benjamin Brenner – MD, Dr Sci Med, Professor, Director of the Hematology and Bone Marrow Transplantation Institute; Director of the Department of Internal Medicine, Rambam Academic Hospital, Haifa, Israel.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.