

РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© 2020 г. В. С. Шпакова^{1, *}, С. П. Гамбарян¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: spakovavalentina@gmail.com

Поступила в редакцию 23.06.2020 г.

После доработки 17.08.2020 г.

Принята к публикации 26.08.2020 г.

Тромбоциты играют ключевую роль в гемостазе, участвуют в процессах иммунного ответа, воспаления, ангиогенеза и регенерации тканей в организме. С другой стороны, тромбоциты могут способствовать развитию различных патологических процессов, обусловленных образованием тромбов в сосудах (инфаркты, инсульты), а также опухолевых заболеваний. Тромбоциты могут напрямую взаимодействовать с раковыми клетками в кровотоке и участвовать в метастазировании, ангиогенезе и росте опухоли. За последние годы накопилось значительное количество данных, посвященных роли тромбоцитов в развитии опухолевых заболеваний. Эти данные требуют систематизации и тщательного анализа, так как значение тромбоцитов в развитии рака может преувеличиваться. В данной работе представлены основные актуальные вопросы, касающиеся роли тромбоцитов в развитии онкологических заболеваний. Помимо этого, рассмотрено значение антитромбоцитарной терапии и ограничения ее применения в лечении опухолей, а также использование тромбоцитов в целях диагностики и таргетной доставки препаратов в противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: тромбоциты, рак, противоопухолевая терапия, тромбоцитоз, опухолевый ангиогенез, антитромбоцитарная терапия, микрочастицы

DOI: 10.31857/S0869813920100106

Тромбоциты представляют собой небольшие безъядерные структуры характерной дисковидной формы, которые играют ключевую роль в гемостазе и выполняют ряд других важных функций в организме. В норме в крови человека содержится $150\text{--}350 \times 10^9$ тромбоцитов на литр, каждый из которых находится в циркуляции 8–10 дней, после чего подвергается апоптозу и/или элиминируется в печени или селезенке [1]. Повышенное содержание тромбоцитов в крови (тромбоцитоз) или повышенная чувствительность тромбоцитов к небольшим дозам агониста (гиперактивность) могут приводить к развитию различных патологий, главными из которых являются сердечно-сосудистые заболевания и артериальные тромбозы [2]. Однако помимо непосредственного участия в гемостазе, тромбоциты играют важную роль в развитии опухолевых заболеваний. Известно, что раковые клетки подвержены повышенному риску образования тромбов [3], а продвинутые стадии рака связаны с развитием гиперактивности тромбоцитов [4].

Взаимосвязь между тромбозами и злокачественными образованиями была установлена французским врачом Арманом Труссо еще в 1865 г. [5]. А. Труссо в своей знаменитой лекции “*Phlegmasia alba dolens*” указал на мигрирующие тромбо-

флебиты как на надежный диагностический признак наличия скрытой опухоли у больных [6]. И хотя первый случай обнаружения тромбоза у ракового пациента был отмечен еще Жаном Батистом Буйо несколькими десятилетиями ранее, именно А. Труссо удалось установить связь между этими двумя состояниями [6]. Сам термин “тромбоцит” был предложен в 1882 г. итальянским врачом Джулио Бидзодзеро, наблюдавшим за тромбоцитами в световой микроскоп и первым продемонстрировавшим их коагуляционную активность *in vivo* [7]. В течение последующих ста лет различными исследователями была доказана связь между тромбозом и тромбозом и раковыми заболеваниями различной этиологии [8–11], и лишь в 1970-х годах была показана роль тромбоцитов в метастазировании и образовании агрегатов тромбоцит–опухолевая клетка в кровотоке [12–15]. Последующее развитие технологий и появление сканирующих и просвечивающих электронных микроскопов позволило прояснить некоторые детали взаимодействия тромбоцитов и раковых клеток [16, 17], однако, несмотря на накопившиеся данные [18], многие ученые все еще относились скептически к их возможной роли в процессе метастазирования [7].

На сегодняшний день концепция об участии тромбоцитов в метастазировании опухолей является общепринятой. Раковые клетки способны активировать тромбоциты различными путями [19–21], вовлекая их в процесс адгезии к эндотелию сосуда [22, 23], а также используя тромбоциты для физической защиты от цитотоксического действия NK-клеток (Natural Killer cells) и от механического воздействия в кровотоке [24]. Помимо метастазирования, тромбоциты могут участвовать в васкулогенезе [25] и росте опухоли [26, 27], что делает их фактически самыми многочисленными участниками в развитии и распространении опухоли в организме. После того, как была доказана роль тромбоцитов в развитии опухолей, неоднократно производились попытки установления взаимосвязи между применением препаратов, направленных на ингибирование тромбоцитов, со снижением риска появления опухолей [28]. Однако применение антитромбоцитарных препаратов имеет множество ограничений, связанных с нарушением функционирования тромбоцитов как главного звена гемостаза [29]. В связи с этим актуальными являются поиски новых подходов, которые способствовали бы элиминации провоспалительной и проонкогенной активности тромбоцитов без нарушений их основных функций.

В настоящее время накопилось огромное количество данных об участии тромбоцитов в развитии опухолевых заболеваний. Однако при более детальном рассмотрении значение тромбоцитов в развитии опухолей может быть несколько преувеличено. Данная статья посвящена анализу актуальных проблем по взаимодействию тромбоцитов и опухолевых заболеваний, а также значению тромбоцитов как возможной мишени в противоопухолевой терапии.

1. ТРОМБОЦИТЫ И ОПУХОЛЬ

Образование новых тромбоцитов (тромбоцитопоэз) протекает непрерывно в костном мозге и легких, где из цитоплазмы мегакариоцитов (МК), являющихся клетками-предшественницами, происходит образование новых тромбоцитов [30]. В результате воздействия различных регуляторных факторов происходит полиплоидизация МК, которая важна для создания пула белков, липидов, мРНК и других молекул, необходимых для функционирования будущих тромбоцитов [31]. Главным регуляторным фактором, запускающим созревание МК и образование новых тромбоцитов, является тромбопоэтин (ТПО), который синтезируется в печени, почках и костном мозге под воздействием интерлейкина-6 (IL-6) и ряда других факторов [32]. ТПО связывается со специфичным с-Mpl рецептором на поверхно-

сти МК и активирует JAK/STAT сигнальный путь, который запускает дифференцировку МК и их последующую миграцию к синусоидным сосудам в костном мозге, куда выделяются новые тромбоциты [32].

Тромбоциты играют ключевую роль в гемостазе, активируясь после повреждения эндотелия сосудов и запуская каскад реакций, направленных на купирование кровотечения и регенерацию поврежденных сосудов. Циркулирующие тромбоциты постоянно находятся под воздействием ингибирующих факторов, которые позволяют тромбоцитам оставаться в состоянии покоя. К таким факторам относятся оксид азота (NO) и простаглицлин (простагландин I₂, PGI₂), которые в норме выделяются неповрежденным эндотелием сосудов [33]. Связывание PGI₂ с простагландиновым рецептором приводит к активации аденилатциклазы (АЦ), запускающей синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), с последующей активацией цАМФ-зависимой протеинкиназы А (РКА). NO через активацию гуанилатциклазы (ГЦ) запускает синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к активации протеинкиназы G (PKG). РКА и PKG воздействуют на ключевые сигнальные пути, ответственные за активацию, и опосредуют основные ингибирующие процессы в тромбоцитах [33].

К активирующим сигналам, запускающим адгезию и агрегацию тромбоцитов относятся коллаген, тромбин, АДФ, АТФ, тромбоксан А₂ (ТхА₂) и фактор фон Виллебранда (vWF) [34]. На внешней мембране тромбоцитов содержится большое количество гликопротеинов и интегринов, необходимых для запуска адгезии и агрегации тромбоцитов. Среди них наиболее важную роль играют Ib-IX-V (GP Ib-IX-V), VI (GP VI) и IIb-IIIa (GP IIb-IIIa, более известный как αIIbβ₃) [34, 35]. Также на поверхности тромбоцитов представлены активируемые тромбином рецепторы PAR1 и PAR4 (Protease-activated receptor), рецепторы P₂Y₁ и P₂Y₁₂ к АДФ, рецептор P₂X₁ к АТФ и ряд иммуноглобулиновых и селективных рецепторов [35, 36]. Активация тромбоцитов запускается после взаимодействия с компонентами экстраклеточного матрикса (ЕСМ), содержащего большое количество адгезионных молекул, таких как ламинин, фибронектин, коллаген и vWF [34]. Связывание ЕСМ с тромбоцитами опосредуется vWF, который секретируется эндотелиальными клеткам после повреждения эндотелия и в связанном с ЕСМ виде становится способным взаимодействовать с рецептором GPIb на поверхности тромбоцитов [37]. Связывание GPIb с vWF является недостаточным для образования стабильной адгезии, но позволяет тромбоциту находиться в тесном контакте с поверхностью эндотелия [38]. Далее тромбоциты устанавливают контакты с коллагеном ЕСМ через рецептор GPVI. Связывание GPVI с коллагеном низкоаффинное и не может напрямую опосредовать адгезию, но приводит к запуску внутриклеточных сигналов, которые переводят интегрины αIIbβ₃ на поверхности тромбоцитов в высокоаффинное состояние и запускает выделение вторичных медиаторов, таких как АДФ и ТхА₂ [39]. Эти агонисты, совместно с локально продуцируемым тромбином, активируют рецепторы, ассоциированные с G-белками, запускающие различные сигнальные события в тромбоцитах и индуцирующие их полную активацию [38]. При этом все участвующие в реакции тромбоциты делятся на две популяции: тромбоциты, находящиеся в ядре тромба, обеспечивают секрецию гранул и экстернализацию на своей поверхности молекул P-селектина, образуют ламеллоподии и опосредуют адгезию и агрегацию, в то время как тромбоциты, находящиеся на поверхности тромба, запускают экстернализацию фосфатидилсерина (ФС) на поверхности (прокоагулянтные тромбоциты) и участвуют в генерации тромбина и нитей фибрина [40, 41]. Тромбин является самым сильным активирующим фактором, стимулирующим и усиливающим агрегацию тромбоцитов и формирование тромба через взаимодействие с PAR рецепторами и за счет расщепления фибриногена для образования фибриновой сети [34].

В ходе активации в просвет сосуда из тромбоцитов выбрасываются три типа гранул — α , δ и γ . В α -гранулах содержится большое количество различных молекул, среди которых адгезионные молекулы, факторы свертывания крови, ростовые факторы, про- и антиангиогенные факторы, матриксные металлопротеазы и провоспалительные хемокины [42]. Эти гранулы самые многочисленные и их содержание играет важную роль в начальной фазе регенерации сосудов, свертывании крови и агрегации тромбоцитов. Плотные, или δ -гранулы, более мелкие, менее многочисленные, содержат серотонин, гистамин, Ca^{2+} , АТФ, АДФ, фибриноген и до двенадцати факторов свертывания крови [43]. Они обеспечивают адгезию тромбоцитов, сокращение гладких миоцитов и сжатие сосудов в зоне повреждения. Третий тип — γ -гранулы, представляют собой лизосомы и содержат гидролитические ферменты, участвующие в резорбции тромба на поздних стадиях [7].

Раковые клетки могут использовать для своих целей практически все вышеописанные особенности функционирования тромбоцитов, вынуждая их работать в интересах опухоли. Рост и распространение опухоли часто сопровождаются развитием тромбоцитоза, который обнаруживается у больных в 10–57% случаев [25]. Тромбоцитоз, связанный с опухолевыми заболеваниями, является результатом увеличения синтеза тромбоцитов путем повышения содержания IL-6 и ряда других провоспалительных цитокинов в крови [44]. IL-6 участвует в пролиферации и дифференцировке раковых клеток, и его количество в плазме и опухолевых тканях увеличивается в ходе развития большинства известных раковых заболеваний [45]. Помимо этого, раковые клетки секретируют большое количество гуморальных факторов и цитокинов, которые активируют синтез ТПО гепатоцитами, увеличивая его содержание в плазме и, следовательно, увеличивая количество циркулирующих тромбоцитов в крови [46, 47]. Помимо этого, ТПО и его рецептор c-Mpl могут синтезироваться самими опухолевыми клетками, представляя, таким образом, петлю положительной обратной связи для запуска JAK/STAT сигнального пути в раковых клетках и способствуя их пролиферации и опухолевому росту [48]. Также раковые клетки могут стимулировать тромбоцитопоэз путем секреции гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), концентрация которых в крови увеличивается у раковых больных с тромбоцитозом [49].

Известно, что повышенное количество тромбоцитов и факторов, увеличивающих их продукцию, в разной степени коррелирует с неблагоприятными прогнозами течения заболевания и повышенной смертностью, а также уменьшает вероятность ответа опухоли на терапию [50–52]. При этом антитромбоцитарная терапия может способствовать снижению инвазивности и распространения рака в организме [28]. Однако в некоторых случаях серьезным осложнением у раковых больных является развитие тромбоцитопении (недостаточное количество тромбоцитов в крови). Снижение количества тромбоцитов до отметки в менее чем $100 \times 10^9/\text{л}$ влечет за собой высокий риск развития кровотечений и в значительной степени осложняет подбор и проведение терапии [53]. Чаще всего тромбоцитопения является следствием применения противоопухолевой терапии, однако в некоторых случаях тромбоцитопения может быть последствием паранеопластического синдрома, наблюдаемого у пациентов с солидными опухолями [54].

Развитие тромбоцитоза или тромбоцитопении связано с типом опухоли, стадией ее развития и подобранной терапией, поэтому является важным вопросом для клиницистов, от которого во многом зависит течение заболевания и его исход. В связи с этим актуальным является изучение взаимодействия тромбоцит–опухолевая клетка и его роли в развитии и распространении опухоли.

1.1. Значение тромбоцитов в распространении метастазов

После выхода в кровоток раковые клетки подвергаются значительному стрессу из-за наличия градиента скорости потока крови в сосудах и активности НК-клеток, которые в норме очень быстро распознают и элиминируют раковые клетки. В связи с этим лишь очень небольшой процент попадающих в кровоток клеток способны образовать метастазы [55]. После выхода в просвет сосуда раковая клетка может выделять в кровь растворимые медиаторы, такие как ADP [56], тромбин [19], TxA2 [57] и HMGB1 (high-mobility group box 1) [58], связывающиеся с поверхностными рецепторами тромбоцитов и запускающие их локальную активацию. Некоторые типы опухолевых клеток (например, клетки сквамозно-клеточной карциномы или герминомы) могут экспрессировать на своей поверхности белок подопланин [59], который напрямую связывается с рецептором CLEC-2 (C-type lectin-like receptor 2) на тромбоцитах, запуская их активацию [60]. Также раковые клетки разного происхождения могут связываться с тромбоцитарным рецептором FcγRIIa, индуцируя, таким образом, секрецию δ-гранул, содержащих ADP, серотонин и ряд факторов свертывания крови [61]. Помимо этого, некоторые раковые клетки экспрессируют на своей поверхности тканевой фактор (ТФ), который запускает генерацию тромбина и посредством этого активировывает тромбоциты [62]. И, наконец, раковые клетки могут экспрессировать на своей поверхности интегрин, которые через связывание с vWF также активируют тромбоциты [63]. Следовательно, раковые клетки способны запускать активацию тромбоцитов самыми разными способами: (1) секретирова в кровь вторичные медиаторы активации, (2) образуя прямую контакт с рецепторами на поверхности тромбоцитов, (3) опосредованно индуцируя выброс вторичных медиаторов, которые вызывают активацию тромбоцитов, и (4) связывая и активируя факторы, необходимые для активации тромбоцитов.

После активации тромбоциты взаимодействуют с поверхностью раковой клетки и покрывают ее оболочкой, состоящей из агрегировавших тромбоцитов и нитей фибрина. Молекулы, выделяемые тромбоцитами из α- и δ-гранул в ходе активации, подавляют цитотоксическую активность НК клеток [24, 64], а также поддерживают опухолевые клетки за счет выброса факторов роста и про-ангиогенных факторов [19]. На своей поверхности тромбоциты содержат большое количество молекул главного комплекса гистосовместимости I (МНС-I), и после адгезии к опухолевой клетке могут презентировать его НК-клеткам, помогая тем самым уклоняться от цитотоксического воздействия иммунной системы [65]. Кроме того, показана способность тромбоцитов предотвращать апоптоз (апоптоз, запускающийся в случае потери клеткой связи с соседними клетками) клеток рака яичника посредством активации YAP1 сигнального пути [66].

Помимо защиты от иммунной системы, физического стресса и предотвращения гибели опухолевых клеток, тромбоциты также могут способствовать успешной адгезии раковых клеток к стенке сосуда и их последующей экстравазации. Циркулирующие раковые клетки обычно закориваются в пре-капиллярных артериолах или непосредственно в капиллярах [67]. При этом арест клетки к стенке сосуда может происходить путем физического захвата, когда диаметр клетки примерно равен диаметру сосуда, либо путем адгезии опухолевой клетки к эндотелию, а в случае поврежденных сосудов – к субэндотелиальному матриксу [68]. Участие тромбоцитов в случае физического захвата необязательно для образования контакта между опухолевой клеткой и поверхностью эндотелия [69], однако, наличие активированных тромбоцитов может способствовать аресту опухолевой клетки в сосудах с большим диаметром [67]. Ранее упоминалось, что на поверхности тромбоцитов содержится множество различных адгезионных молекул: интегрин (αIIbβ3, α2β1, α5β1, α6β1, αLβ2, αvβ3), рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов (FcγRIIa, GPVI, ICAM-2, PECAM-1, JAM и кадгерин 6), рецепторы семейства лекти-

нов С-типа (CLEC-2, P-selectin), GPIb-IX-V комплекс и др. [70]. Эти рецепторы опосредуют взаимодействие тромбоцитов в ходе активации с компонентами ЕСМ (ламинином – через $\alpha\beta 1$, фибронектином – через $\alpha IIb\beta 3$, коллагеном – через $\alpha 2\beta 1$ и фактором фон Виллебранда – через GPIb-IX-V), с другими тромбоцитами и с клетками других типов [71]. Посредством тромбоцитов образуется контакт между раковой клеткой и эндотелием сосуда, что может привести к закориванию и последующему роллингу клетки вдоль эндотелия [72]. Жесткая адгезия к эндотелию по аналогии с лейкоцитами осуществляется за счет интегринов, CLEC-2 и P-селектина, экстернализирующегося на мембране тромбоцитов после выброса α -гранул [73, 74]. Ингибирование этих белков, равно как и блокирование агрегации тромбоцитов, приводит к уменьшению образования метастазов [75]. Однако существует ряд данных, полученных как *in vitro*, так и *in vivo*, согласно которым тромбоциты рекрутируются уже после ареста опухолевой клетки к эндотелию [16, 17, 76]. Поэтому некоторые авторы придерживаются мнения, что в большинстве случаев тромбоциты не участвуют в самой адгезии опухолевой клетки к стенке сосуда, а необходимы лишь для поддержания этой адгезии [67].

Для завершения процесса экстравазации и выхода в мезенхимальную ткань опухолевой клетке необходимо пройти через слой эндотелиальных клеток. Для этого нужно либо ослабить контакт между соседними клетками эндотелия, либо вызвать их гибель путем апоптоза или некроза. В работе Schumacher с соавт. показано, что секретиремый во время активации из δ -гранул АТФ может связываться с рецептором P2Y₂ на эндотелиальных клетках, вызывая их ретракцию [77]. Данная работа была выполнена на мышах, нокаутных по необходимому для нормальной регуляции экзоцитоза белку Munc13-4. Однако другие авторы утверждают, что у нокаутных по Munc13-4 мышей помимо нарушения секреции плотных гранул в тромбоцитах, уменьшается секреция и α -гранул, что также могло повлиять на успешность метастазирования опухолевых клеток [78]. Далее, тромбоциты содержат множество факторов, регулирующих проницаемость сосудов, таких как серотонин, гистамин, эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), PAF (platelet activating factor), АТФ, HGF, фибриноген и 12(S)-НЕТЕ [67]. Эти факторы после активации тромбоцитов попадают в кровоток и могут способствовать ретракции эндотелиальных клеток. Тромбоциты во время активации могут выделять матриксные металлопротеазы (ММП) 1, 2, 3 и, по некоторым данным, 9 [79], гиалуронидазу 2 [80] и гепараназу [81], способствуя тем самым деградации базальной мембраны и экстраклеточного матрикса и облегчая инвазию раковой клетки [82]. В исследовании *in vivo* с использованием ксенографтовых клеток рака молочной железы человека удалось установить, что при ингибировании тромбоцитов блокируется образование новых метастазов у мышей [83]. Более того, уменьшение количества тромбоцитов практически полностью блокировало экстравазацию раковых клеток, и процент пролиферирующих клеток был ниже в легких животных со сниженным количеством тромбоцитов по сравнению с контролем [83]. Согласно данным Mammadova-Dach с соавт., в процессе метастазирования также принимает участие тромбоцитарный рецептор GPVI, который, взаимодействуя с галектином-3 на раковой клетке, способствует ее успешной экстравазации [84]. Более того, тромбоциты на своей поверхности содержат Fas лиганд, который при взаимодействии с Fas рецептором может индуцировать гибель клеток других типов [85], в том числе, эндотелиальных клеток во время сепсиса [86]. Однако раковые клетки сами способны вызывать гибель клеток эндотелия [87, 88], и прямых доказательств того, что тромбоциты могут участвовать в этом процессе, пока что нет.

В дополнение, тромбоциты могут опосредованно способствовать миграции опухолевой клетки через эндотелий путем рекрутирования иммунных клеток [89]. Лейкоциты, в частности моноциты и макрофаги, могут способствовать экстравазации раковой клетки путем секреции эндотелиального фактора роста сосудов А

(VEGFA) [90], а также предотвращать клеточную гибель за счет связывания лейкоцитарных интегринов $\alpha 4\beta 1$ или $\alpha 4\beta 7$ с рецептором VCAM1 (vascular cell adhesion molecule-1) на раковых клетках, приводящего к активации Akt сигнального пути [91, 92]. В исследовании [89] была показана роль тромбоцитов в рекрутировании гранулоцитов к клеткам колоректальной карциномы, что способствовало их выживанию и успешной экстравазации. Однако, несмотря на множество статей, посвященных участию тромбоцитов в миграции опухолевых клеток через эндотелий, до сих пор не показана их прямая роль в деградации эндотелия и базальной мембраны. Известно, что раковые клетки сами по себе, без участия тромбоцитов, способны запускать гибель эндотелиальных клеток и последующую экстравазацию [67]. Эти данные свидетельствуют о том, что тромбоциты не являются необходимым звеном в процессах миграции раковых клеток через эндотелий, однако, в силу своих особенностей могут способствовать этому процессу.

1.2. Роль тромбоцитов в ангиогенезе опухоли

Долгое время считалось, что формирование первичной сети сосудов из ангиобластов (васкулогенез) происходит только на стадии эмбрионального развития организма, тогда как дальнейшее разветвление сети и образование капилляров из уже существующих сосудов (ангиогенез) начинается на поздних стадиях развития эмбриона и продолжается в течение всей жизни [93, 94]. В настоящее время установлено, что васкулогенез может протекать и во взрослом организме, например, при различных репаративных процессах, а также при опухолевых заболеваниях [95]. Опухоли, как и любому нормальному органу, необходимо сформировать сеть кровеносных сосудов для удовлетворения своих потребностей в кислороде и питательных веществах, а также для выведения продуктов обмена. Эта задача решается за счет запуска опухолевыми клетками процессов ангио- и васкулогенеза. Показано, что опухоль и ее микроокружение способны рекрутировать находящиеся в костном мозге эндотелиальные клетки-предшественницы, запускать их дифференцировку и последующее формирование сосудистых трубочек, сходных с эмбриональными [96]. Помимо костного мозга, источником ангиобластов могут служить резидентные стволовые клетки или стволовые клетки ракового происхождения [95]. При этом микроокружение опухоли может менять генетическую программу дифференцировки эндотелиальных клеток-предшественниц и стволовых клеток, в результате чего эти клетки подвергаются анеуплоидии и различным генетическим абберрациям, что приводит к формированию аномальных сосудов [97]. Морфологически это выражается в отсутствии отдельных венул, артериол и капилляров, и образовании сети искаженных и расширенных сосудов, склонных к кровотечениям [97].

Ключевым фактором, запускающим рост новых сосудов, является гипоксия [98]. Раковые клетки, подверженные гипоксии, секретируют VEGFA, запускающий ангиогенез путем взаимодействия с рецептором VEGFR2 на поверхности эндотелиальных клеток ближайшего сосуда [99]. Градиент растворимого VEGFA индуцирует образование подвижных эндотелиальных клеток, которые разрушают окружающий их экстраклеточный матрикс, что приводит к образованию нового отростка сосуда, направленного по градиенту увеличения VEGFA [98]. Многочисленные исследования показали, что опухолевый ангиогенез может быть индуцирован не только непосредственно опухолевыми клетками, но также микроокружением опухоли, клетками стромы и ассоциированными с опухолью макрофагами [25]. При этом еще два десятилетия назад было показано наличие активированных тромбоцитов в просветах опухолевых сосудов в ходе хирургического лечения пациентов с саркомой [100]. В дальнейшем было показано, что тромбоциты могут участвовать в процессах ангиогенеза *in vivo*, а исследования *in vitro* позволили установить, что тромбоциты могут запускать пролиферацию эндотелиальных клеток и формирова-

ние сосудистых трубочек после адгезии тромбоцитов к эндотелию, опосредованной гликопротеиновыми рецепторами на их поверхности [101]. Тромбоциты, наряду с эритроцитами, являются самыми многочисленными клетками крови и содержат в гранулах как проангиогенные (VEGF, PDGF, bFGF, PD-ECGF/TP, CXCL12) [99, 102, 103], так и антиангиогенные факторы (тромбоспондин-1, PF4, эндостатин, ангиостатин и др.) [104, 105], что делает их крупнейшим резервуаром регуляторов ангиогенеза в крови [102]. Более того, существуют данные о том, что про- и антиангиогенные факторы в тромбоцитах пространственно разделены и содержатся в разных α -гранулах, которые секретируются в ответ на различные стимулы (активация либо рецептора PAR1, либо PAR4) [105]. Однако механизмы распределения белков в α -гранулах, равно как и механизмы распределения самих гранул между тромбоцитами, до сих пор не показаны, в связи с чем результаты, полученные Italiano с соавт., вызывают много сомнений [105]. При этом другой группе, напротив, удалось показать, что активация обоих рецепторов PAR1 и PAR4 является исключительно стимулирующей для ангиогенеза в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo*, при этом эффект от рецептора PAR1 выражен сильнее [106]. В другом исследовании АДФ-индуцированная активация тромбоцитов приводила к стимуляции ангиогенеза, тогда как TxA₂-стимулированная активация оказывала ингибиторный эффект на рост сосудов в экспериментах *in vitro* [107].

Исходя из данных литературы, можно сделать вывод, что активация и дегрануляция тромбоцитов являются проангиогенными факторами в контексте развития опухолей [98]. Показано, что тромбоциты больных с глиобластомой [108] и раком толстой кишки [109] содержат большее количество проангиогенных факторов (VEGF, PF4 и PDGF) по сравнению со здоровыми донорами, а также оказывают проангиогенный эффект на эндотелий, способствуя росту новых сосудов [108]. Недостаток тромбоспондина-1 в тромбоцитах приводит к разбалансированию действия про- и антиангиогенных факторов, что влечет за собой ускорение роста опухоли и ее васкуляризации [110]. Существуют данные о том, что экспрессирующийся на поверхности тромбоцитов лиганд рецептора CD40 (CD40L), взаимодействуя с рецептором CD40 на эндотелии, также способен запускать опухолевый ангиогенез [111]. Помимо этого, тромбоциты могут способствовать формированию новых сосудов путем запуска мобилизации миелоидных клеток из костного мозга, ускоряя при этом их хоуминг к опухоли [110]. В работе Kuznetsov с соавт. показано, что тромбоциты играют роль в запуске ангиогенеза покоящихся метастазов рака молочной железы, способствуя тем самым их росту и пролиферации [112]. При этом сами эндотелиальные клетки опухолевых сосудов содержат повышенное количество молекул ТФ на своей поверхности, который способствует генерации фибрина и тромбина и, как следствие, активации тромбоцитов [100, 113]. В связи с этим в опухолевых сосудах зачастую содержатся адгезировавшие тромбоциты, тромбоцитарные агрегаты или даже микротромбы [114]. Секретирующиеся в ходе активации тромбоцитов проангиогенные факторы далее воздействуют на эндотелиальные клетки, вызывают их деление и, таким образом, запускают ангиогенез [114]. При этом, что немаловажно, тромбоциты играют ключевую роль в предотвращении кровотечения в опухолевых сосудах. Продолжительный выброс регуляторных молекул из тромбоцитов приводит к стабилизации опухолевых сосудов, предотвращая их кровотечения и поддерживая дальнейший рост опухоли [115]. Уменьшение количества тромбоцитов приводит к замедлению созревания раковых сосудов и уменьшению их плотности [116]. Все эти данные свидетельствуют о том, что тромбоциты могут играть важную роль в ангиогенезе опухоли. Однако до сих пор открытым остается вопрос, могут ли сами тромбоциты запускать процессы ангио- и васкулогенеза опухоли, и являются ли тромбоциты неотъемлемой частью этих процессов.

1.3. Участие тромбоцитов в активации опухолевого роста

Помимо про- и антиангиогенных факторов, в тромбоцитарных α -гранулах содержатся также различные ростовые факторы (эпидермальный фактор роста – EGF, фактор роста гепатоцитов – HGF, инсулино-подобный фактор роста – IGF и TGF β) [117], выделяющиеся после активации тромбоцитов и в норме участвующие в восстановлении поврежденного эндотелия. Известно, что содержащиеся в тромбоцитах TGF β и bFGF способны *in vitro* ускорять пролиферацию раковых клеток [118]. Теоретически, при попадании в кровь эти факторы могут запускать внутрисосудистую пролиферацию раковых клеток и способствовать увеличению размера опухоли. Действительно, существуют данные о том, что тромбоциты увеличивают пролиферацию раковых клеток яичников *in vitro* и *in vivo*, тогда как блокирование белка TGF- β 1 снижает их пролиферативный статус [119]. Однако в приведенной работе не было проверено, приводит ли уменьшение количества тромбоцитов к снижению уровня пролиферации раковых клеток, а также не были измерены размеры опухоли до и после трансфузии тромбоцитов. В другой работе, наоборот, показано, что тромбоцитопения приводит к уменьшению объема опухоли у мышей, тогда как трансфузия тромбоцитов практически не влияет на размер опухоли [120]. В работе, посвященной исследованию роли лизофосфатидной кислоты (LPA) в развитии рака, показано, что тромбоциты участвуют в запуске пролиферации клеток рака молочной железы [121]. Мышам вводили клетки линии MDA-MB-231, которые образовывали метастазы в костной ткани животных. Было показано, что LPA через взаимодействие с рецептором LPA1 на раковых клетках запускает их пролиферацию, а также вызывает секрецию интерлейкинов 6 и 8, которые ответственны за резорбцию костной ткани. Основным источником LPA1 оказались именно тромбоциты, которые секретируют LPA в кровь в ходе активации. При этом блокирование активации тромбоцитов приводило к ингибированию как образования метастазов, так и резорбции кости. Однако в работе не были оценены размеры опухоли в опытных и контрольных образцах, поэтому невозможно оценить прямой вклад тромбоцитов в пролиферацию опухолевых клеток.

В работе Janowska-Wieczorek с соавт. было показано, что образующиеся в ходе активации тромбоцитов микрочастицы (МЧ) вызывают активацию киназ MAP-каскада (Mitogen-activated protein kinases) в клетках линии карциномы легких и тем самым участвуют в запуске их пролиферации [22]. Более того, инкубирование клеток карциномы легких с тромбоцитарными МЧ приводило к повышению экспрессии MMP, что способствовало последующей миграции клеток через матригель. В другом исследовании показано, что ингибирование рецептора P2Y12 на тромбоцитах вызывало редуцирование роста первичной опухоли яичника у мышей на 60–70% по сравнению с контрольными значениями [26].

Однако в ряде работ показано, что тромбоциты не влияют на рост первичной опухоли в моделях *in vivo*. В исследовании, проведенном на мышах, нокаутных по Src-белку с дефектной функцией тромбоцитов, рост меланомы B16-BL6 и карциномы Льюиса не изменялся по сравнению с контрольными животными [24]. Индуцированная тромбоцитопения не влияла на рост меланомы B16-F10 у мышей [116], и в экспериментах на нокаутных по ТПО (*Tpo*^{-/-}) также не удалось установить связи между тромбоцитами и ростом опухоли [122]. Эти данные дают основания полагать, что однозначного ответа о роли тромбоцитов в регуляции роста опухоли на сегодняшний день нет. Согласно имеющимся данным можно сделать вывод, что тромбоциты могут как способствовать, так и наоборот, ингибировать пролиферацию раковых клеток в зависимости от условий эксперимента и типа опухоли.

1.4. Тромбоцитарные микрочастицы и рак

Помимо уже описанных гранул трех типов, тромбоциты формируют и выбрасывают в кровоток МЧ, представляющие собой небольшие (100–1000 нм) тельца, окруженные цитоплазматической мембраной, которые образуются из участков цитоплазмы тромбоцита [123]. МЧ образуются в ходе активации или гибели тромбоцита, однако, часть из них имеет мегакариоцитарное происхождение. МЧ, выделяющиеся из тромбоцитов и мегакариоцитов, являются самыми многочисленными в человеческой крови, они несут на своей поверхности те же самые маркерные белки, что и тромбоциты, а их содержимое состоит из различных белков (факторы роста, цитокины, провоспалительные факторы и др.), матричной и микроРНК, играющих важную роль в регуляции физиологических и патологических процессов в организме [124].

Благодаря способности переносить свое содержимое другим клеткам, тромбоцитарные МЧ (ТМЧ) играют важную роль в межклеточной коммуникации [124], а также участвуют в процессах коагуляции [125]. На своей поверхности ТМЧ содержат те же самые поверхностные белки и рецепторы, что и тромбоциты [126], а взаимодействие ТМЧ с клетками-мишенями может привести к запуску физиологического ответа, например, активации тромбоцитов, эндотелиальных клеток или лейкоцитов [126]. При этом повышенное количество ТМЧ в крови связывают со множеством различных патологий сердечно-сосудистой системы, среди которых инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт, тромбоэмболия сосудов, преэклампсия, артриты и др. [123]. У раковых больных с тромбоэмболией сосудов наблюдается повышенная прокоагуляционная активность ТМЧ, а увеличение их количества в ряде онкологических заболеваниях коррелирует с более агрессивным фенотипом опухоли, неблагоприятными прогнозами и образованием метастазов [29]. Активация тромбоцитов раковыми клетками приводит к увеличению образования ТМЧ, которые, в свою очередь, способствуют развитию рака и ассоциированного с раком тромбоцитоза [127]. ТМЧ могут стимулировать миграцию и инвазию раковых клеток, при этом более агрессивный фенотип опухоли активней взаимодействует с ТМЧ по сравнению с менее агрессивным [128]. Также установлена связь между ТМЧ и процессом ангиогенеза. ТМЧ стимулируют пролиферацию, выживание, адгезию и обеспечивают хемотаксис гемопоэтических клеток, а также способствуют формированию капиллярных трубочек *in vitro* [129]. Показано, что ТМЧ могут запускать экспрессию проангиогенных факторов (ММР9, VEGF, IL8 и HGF) в различных линиях клеток рака молочной железы [22]. Помимо этого, инкубирование некоторых линий клеток рака молочной железы и легких с ТМЧ *in vitro* приводило к активации киназ MAP каскада и Akt сигнального пути, в результате чего увеличивался уровень пролиферации клеток и секреция мембран-связанной ММР 1 типа (MP1-ММР), участвующей в процессах инвазии раковых клеток [22, 130]. ТМЧ также увеличивают инвазивность клеток рака простаты путем запуска продукции ММР-2 [131]. Однако в экспериментах с клетками рака молочной железы человека ТМЧ, образовавшиеся после активации тромбоцитов арахидоновой кислотой, вызывали арест клеточного цикла, уменьшали миграционную активность и увеличивали чувствительность раковых клеток к противоопухолевым препаратам [132]. Эти данные явно свидетельствуют о том, что физиологический ответ клеток на ТМЧ зависит от активационного стимула, вызывающего их генерацию, и может иметь как позитивные, так и негативные последствия.

Известно, что ТМЧ могут транспортировать различные белки и даже функционально активные митохондрии, однако в последнее время основное внимание сфокусировано на их способности передавать генетическую информацию в виде микроРНК другим клеткам [133]. МикроРНК относятся к некодирующим РНК и транскрибируются в ядре при помощи РНК полимеразы II типа [134]. После пер-

вичных модификаций пре-микроРНК транспортируется из ядра в цитозоль при помощи экспортина 5, где претерпевает конечные модификации, связывается со специфичным Ago2 белковым комплексом [135], защищая ее от деградации, и становится активной микроРНК, способной связываться с 3'-некодирующим концом на таргетной мРНК, супрессируя ее активность. [136]. Таким образом, микроРНК участвует в пост-транскрипционной регуляции активности ряда генов [136]. Существует множество свидетельств того, что микроРНК может секретироваться и попадать в другие клетки, вызывая изменение их функций [124]. В то же время, большая часть микроРНК попадает в межклеточное пространство случайно в результате апоптоза, некроза или секреторных процессов, и не обладает какой-либо специфичной функциональной активностью [137].

В тромбоцитах синтез микроРНК *de novo* не происходит, поэтому весь пул содержащихся в них РНК (в том числе и пре-микроРНК) имеет мегакариоцитарное происхождение. Однако тромбоциты содержат белки, необходимые для созревания микроРНК, следовательно, способны образовывать функционально активные микроРНК, участвующие в регуляции функций тромбоцитов [138]. Образующиеся во время активации МЧ отражают содержимое цитоплазмы тромбоцита в момент активации и несут в себе тот же репертуар микро- и мРНК. ТМЧ действительно могут переносить и трансферируют молекулы РНК в другие клетки, и, таким образом, модулировать активность некоторых генов, однако результат очень сильно варьирует в зависимости от условий эксперимента [48]. Например, содержащаяся в ТМЧ miR-939 после трансфекции в клетки эпителиального рака яичника запускает эпителиально-мезенхимальный переход путем снижения экспрессии E-кадгерина, а также повышения уровня экспрессии N-кадгерина, виментина, фибронектина и некоторых других генов, участвующих в процессе приобретения клетками мезенхимных свойств [139]. MiR-223 при попадании в клетки рака легких вызывает снижение экспрессии белка EPB41L3, относящегося к опухолевым супрессорам, приводя, таким образом, к увеличению их инвазивного потенциала [140]. Помимо вклада в прогрессию опухолей, некоторые содержащиеся в ТМЧ микроРНК участвуют в формировании резистентности опухолей к терапии. MiR-24-3p способствует формированию резистентности клеток мелкоклеточного рака легких к комбинированной терапии этопозидом и цисплатином путем активации автофагии [141]. В экспериментах на раковых клеточных линиях A2780DX5 и KB-V1 было показано, что miR-27a и miR-451 участвуют в активации экспрессии P-гликопротеина, который является продуктом гена *MDR1* и относится к белкам множественной опухолевой резистентности [142]. Помимо этого, трансфекция тромбоцитарных микроРНК let-7a и miR-27b в эндотелиальные клетки приводит к супрессии тромбоспондина-1, который является ингибитором ангиогенеза и, тем самым, способствует формированию сосудистых трубочек в экспериментах *in vitro* [143, 144]. Эти данные явно свидетельствуют о вовлеченности тромбоцитарных микроРНК в процессы регуляции ангиогенеза в организме, а также о возможном вкладе в развитие рака путем индукции роста опухоли и модификации активности таргетных белков в клетках. Однако существующие на сегодняшний день данные литературы противоречивы, что может быть связано с использованием различных моделей в изучении роли микроРНК, а также с выбором модельного объекта (типы микроРНК и клетки-мишени).

1.5. Ингибиторный эффект тромбоцитов в развитии опухолей

Несмотря на общепринятую концепцию о вкладе тромбоцитов в развитие и распространение опухолей, а также на огромное количество данных ее подтверждающих, некоторые работы свидетельствуют о том, что тромбоциты в некоторых слу-

чаях могут оказывать ингибирующий эффект на развитие опухоли и ее метастазирование [67]. Показано, что количество метастазов в печени у мышей увеличивается значительно в случае сопутствующего ингибирования тромбоцитов и НК-клеток, нежели в случае ингибирования только НК-клеток. Однако в легких наблюдалась совершенно обратная ситуация, и метастазов было меньше у животных в случае одновременного ингибирования НК-клеток и тромбоцитов [145]. В другом исследовании у *Tpo*^{-/-} мышей с пониженным количеством тромбоцитов введение изологичных клеток карциномы приводило к более раннему появлению метастазов и увеличению их общего числа по сравнению с контрольными *Tpo*^{+/+} животными [146]. В двух изологичных моделях с использованием клеток рака молочной железы у *Tpo*^{-/-} мышей наблюдалось увеличение метастазирования лимфатических узлов по сравнению с контролем [122]. Известно об участии тромбоцитарного фактора-4 (PF4/CXCL4) в опухолевой супрессии, а также в процессах ингибирования ангиогенеза путем блокирования пролиферации и миграции эндотелиальных клеток [147]. При этом совместное культивирование тромбоцитов с клетками меланомы и рака простаты приводило к ингибированию пролиферации раковых клеток [147].

В последнее время появляется все больше данных об участии тромбоцитарных микроРНК в ингибировании опухолей. Некоторые авторы считают, что ТМЧ и содержащаяся в них микроРНК поддерживают прогрессию и метастазирование рака скорее на поздних стадиях, тогда как на более ранних стадиях играют роль супрессоров [48]. Показано участие тромбоцитарной miR-24 в индукции апоптоза опухолевых клеток в моделях *in vitro* и *in vivo* [148]. Прямыми мишенями miR-24 оказались малые ядерные некодирующие РНК mt-Nd2 и Snora75, ингибирование которых приводило к дисфункции митохондрий и блокированию роста опухолевых клеток [148]. Две другие тромбоцитарные микроРНК miR-223 и miR-126 способны индуцировать арест клеточного цикла, блокировать миграцию и увеличивать чувствительность клеток рака молочной железы человека к цисплатину [132, 149–151]. К мишеням miR-126 также относят белок VEGF, который является одним из ключевых факторов ангиогенеза [152], в то время как miR-223 ингибирует формирование новых сосудов путем блокирования интегрин $\beta 1$ и передачи сигнала от ростовых факторов в эндотелиальных клетках [153].

В некоторых случаях тромбоциты могут блокировать развитие и метастазирование опухолей. Противоречивые результаты в данном случае можно объяснить различиями в условиях и модели экспериментов, используемых в разных исследованиях.

2. ТРОМБОЦИТЫ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Идея использовать антитромбоцитарную терапию в лечении опухолевых заболеваний появилась в результате накопления данных о том, что ежедневное применение аспирина способствует снижению рисков образования рака, метастазирования и смертельного исхода у раковых больных. Было разработано множество препаратов, направленных на блокирование функции тромбоцитов, которое может осуществляться путем ингибирования поверхностных рецепторов, блокирования высвобождения гранул, либо специфического воздействия на определенные сигнальные молекулы в тромбоцитах. Большинство из этих препаратов либо уже введены в клинику, либо проходят клинические испытания [29]. Для некоторых уже введенных в клинику препаратов, таких как аспирин (блокатор циклооксигеназ 1 и 2), клопидогрель (блокатор рецептора P2Y₁₂), а также с7E3/ReoPro (ингибитор рецептора GPIIb/IIIa), показана способность ингибировать рост опухоли и метастазирование рака [154]. Однако в настоящий момент все еще остро стоит вопрос о целесообразности и ограничениях применения антитромбоцитарной терапии в лечении

опухолевых заболеваний из-за вмешательства в систему коагуляции крови, а также недостаточного понимания процессов взаимодействия тромбоцитов с клетками других типов, в том числе, с раковыми клетками. В следующем разделе будут рассмотрены основные мишени для блокирования тромбоцитов в ходе антитромбоцитарной терапии и ограничения применения подобной терапии, а также использование тромбоцитов в диагностике и для таргетной доставки препаратов в противоопухолевой терапии.

2.1. Антитромбоцитарная терапия в лечении опухолей

Аспирин, относящийся к классу нестероидных противовоспалительных препаратов, на сегодняшний день является одним из самых популярных лекарств в мире. В терапевтических дозах аспирин блокирует синтез простаноидов, таким образом, оказывая противовоспалительное, антикоагуляционное, анальгетическое и жаропонижающее действия [155]. Основным эффектом аспирина опосредован необратимым ингибированием циклооксигеназ 1 и 2 (ЦОГ1 и ЦОГ2), обеспечивающих синтез простагландинов из арахидоновой кислоты (АК) в клетке. Блокирование ЦОГ1 приводит к ингибированию синтеза ТхА2, который является одним из вторичных медиаторов активации и основным продуктом метаболизма АК в тромбоцитах [156]. В отличие от ЦОГ1, ЦОГ2 в норме синтезируется только некоторыми типами тканей (например, эндотелий), в то время как повышенная экспрессия ЦОГ2 характерна для многих типов опухолей. ЦОГ2 путем синтеза простагландина Е2 активизирует пролиферацию раковых клеток, запускает процессы воспаления, участвует в ангиогенезе опухоли, а также способствует уклонению раковых клеток от действия иммунной системы [157]. Согласно фармакологическим данным, аспирин в низких дозах (75–160 мг ежедневно) блокирует активацию тромбоцитов и предотвращает их взаимодействие с раковыми клетками в циркуляции [29]. Этот эффект обусловлен низким уровнем синтеза белка в тромбоцитах, поэтому даже небольшие дозы аспирина вызывают блокирование ЦОГ1, сохраняющееся в течение длительного времени [158]. Однако малые дозы аспирина не способны поддерживать длительное ингибирование ЦОГ2 в ядерных клетках, поскольку синтез ЦОГ2 *de novo* восстанавливает ее активность в течение нескольких часов [159]. При этом более высокие дозы аспирина (650 мг ежедневно) успешно поддерживают блокирование активности ЦОГ2 в течение суток даже в ядерных клетках [160]. Согласно результатам клинических исследований, ежедневное применение аспирина снижает риск возникновения опухоли [161] и уменьшает смертность среди пациентов с раком толстой кишки [162], а также предотвращает рецидив аденомы толстой кишки [163, 164]. В то же время другие исследователи не находят связи между приемом аспирина и снижением риска возникновения аденомы толстой кишки [165]. Возможно, это связано с разным уровнем экспрессии ЦОГ2 в раковых клетках исследуемых больных. Так, прием аспирина на ежедневной основе уменьшал риск образования колоректального рака только у пациентов с оверэкспрессией гена ЦОГ2 и не влиял на развитие рака у пациентов с нормальным уровнем ЦОГ2 [166]. Помимо рака толстой кишки, есть данные об эффективности аспирина при раке молочной [104] и поджелудочной железы [167], раке желудка [168] и простаты [169]. Последующие исследования позволили установить, что противоопухолевый эффект аспирина также может быть связан с блокированием активности тромбоцитов [157]. Аспирин способен блокировать про-ангиогенный сигнал от тромбоцитов [104] и способствовать снижению метастазирования [170]. Однако до сих пор нерешенным остается вопрос, связан ли основной ингибирующий эффект аспирина с блокированием активации тромбоцитов, или с непосредственным влиянием на раковые клетки. Небольшие и часто спорные преимущества использования ас-

пирина в противоопухолевой терапии не перевешивают его недостатки в виде побочных эффектов, главным из которых являются кровотечения. Поэтому в большинстве развитых стран аспирин все же не рекомендуется к использованию для предотвращения образования первичной или вторичной опухоли у пациентов [157].

Другим широко применяемым антикоагулянтом в клинике является клопидогрель. Клопидогрель, относящийся к тиаенопиридинам второго поколения, приобретает активную форму только после трансформации ферментами печени, в связи с чем его действие отложено во времени [171]. Клопидогрель оказывает выраженное антикоагуляционное действие за счет ингибирования рецептора P2Y₁₂, активация которого является одним из ключевых факторов запуска агрегации и дегрануляции тромбоцитов [172]. Согласно данным клинических испытаний, клопидогрель способствует снижению риска возникновения рака толстой кишки у пациентов [173]. Однако в ретроспективном исследовании 2015 г. не было выявлено взаимосвязи между приемом клопидогреля и снижением риска развития рака молочной железы, простаты или толстой кишки [174]. Мета-анализ клинических исследований также не выявил связи между применением клопидогреля и снижением вероятности развития рака у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и цереброваскулярными нарушениями [175]. При этом клопидогрель не снижал риск развития инфаркта миокарда или инсульта, а также увеличивал возможность образования кровотечений у больных [175]. Более того, была обнаружена связь между применением прасугреля, другого специфического ингибитора рецептора P2Y₁₂, также относящегося к тиаенопиридинам, и развитием рака [176]. Анализ данных клинических исследований по влиянию комбинационной антитромбоцитарной терапии (прасугрель в сочетании с аспирином, либо клопидогрель в сочетании с аспирином) на пациентах, подвергавшихся чрезкожному коронарному вмешательству, позволил установить, что частота новообразований, особенно в легких и толстом кишечнике, была значительно выше у пациентов, принимавших прасугрель [177]. При этом смерть от рака также была выше в группе, принимавшей прасугрель. В противоположность этим данным, недавние систематические обзоры и анализ мета-данных позволили установить, что частота появления злокачественных новообразований не различается у пациентов, принимающих прасугрель или клопидогрель, также не было обнаружено различий в частоте случаев образования рака и смертности между группами, получавшими тиаенопиридины, аспирин или плацебо [178]. В результате другого довольно большого исследования был сделан вывод, что люди, принимавшие аспирин, менее расположены к риску заболевания раком, а комбинация аспирина с клопидогрелем приводит к еще большему снижению этого риска [179]. На сегодняшний день противоопухолевая активность тиаенопиридинов и их производных является спорным вопросом, который требует дополнительного проведения контролируемых клинических исследований.

Перспективным направлением в антитромбоцитарной терапии является разработка и применение антагонистов α IIb β 3 (или GPIIb/IIIa) рецептора. Интегриновый рецептор α IIb β 3 специфичен для МК и тромбоцитов и представляет собой гетеродимер, состоящий из α 2- и β 3-субъединиц, который в активированном состоянии может связываться с фибриногеном, vWF, фибрином и фибронектином [180]. Главная роль рецептора α IIb β 3 заключается в связывании фибриногена на поздних стадиях активации тромбоцитов, необходимого для успешной агрегации [180]. Рецептор α IIb β 3 играет важную роль в индуцированной опухолью агрегации тромбоцитов [177]. Более того, α IIb β 3 может синтезироваться самими раковыми клетками, принимая участие в процессах адгезии и инвазии [181]. Применение различных ингибиторов α IIb β 3 приводит к значительному снижению метастазирования в экспериментальных моделях, поэтому некоторые исследователи высказывали предположение возможного использования блокаторов α IIb β 3 в противоопухолевой тера-

пии [182, 183]. Среди α IIb β 3 ингибиторов в клинике используются абциксимаб, эфптифибатид и тирофибан, которые вводятся пациенту внутривенно. Однако их применение ограничено из-за высокого риска развития кровотечений и оправдано только при острых симптомах, например, в терапии острого коронарного синдрома или при чрезкожном коронарном вмешательстве [181]. В этой связи длительное применение подобных препаратов в противоопухолевой терапии для предотвращения метастазирования является нецелесообразным. Следующим витком эволюции α IIb β 3 блокаторов стала разработка пероральных препаратов, специфически связывающихся с RGD последовательностью на рецепторе, однако, клинические исследования так и не были завершены из-за недостаточного положительного эффекта и увеличения смертности пациентов [184]. Впоследствии появилась идея изменить стратегию блокирования и воздействовать исключительно на активированную форму рецептора. Это позволило бы использовать гораздо меньшие концентрации блокатора и избежать нежелательных побочных эффектов, поскольку препарат будет скапливаться главным образом в очагах активации тромбоцитов [181]. Так, первым был разработан scFvMA2, представляющий собой одноцепочечное антитело, связывающее активную форму α IIb β 3 [185]. Следующими стали низкомолекулярные соединения RUC-2 и его более усовершенствованный аналог RUC-4, обнаруженные в ходе высокопроизводительного скрининга, которые специфически связываются с ион-зависимым адгезионным сайтом (MIDAS) на β 3 субъединице рецептора [186]. Однако до сих пор открытым остается вопрос, обладают ли подобные препараты противоопухолевой активностью и могут ли использоваться в качестве адьювантной терапии в клинике.

Тромбиновый рецептор PAR-1 является гораздо менее популярным в антитромбоцитарной терапии по сравнению с аспирином и блокаторами P2Y₁₂, однако, все же представляет большой интерес для клиницистов из-за важной роли в развитии различных патологий и опухолевых заболеваний. PAR-1 представляет собой рецептор, ассоциированный с G-белком, который активируется в результате протеолитического расщепления внеклеточного N-концевого домена [187]. PAR-1 активируется плазмином, трипсином, тканевым фактором, активным белком C, матриксным металлопротеазами и некоторыми факторами крови, однако, главным его лигандом является тромбин, который запускает канонический путь активации рецептора [188]. Тромбин является одним из главных активаторов тромбоцитов, который запускает выброс вторичных медиаторов активации, а также опосредует превращение неактивного фибриногена в активные мономеры фибрина, необходимые для завершения формирования стабильного тромба [189]. Помимо тромбоцитов, PAR-1 рецептор обнаруживается на других типах клеток крови, за исключением эритроцитов, а также на эпителиальных клетках, нейронах, астроцитах и клетках иммунной системы [188]. Более того, PAR-1 присутствует на поверхности раковых клеток различного происхождения и клеток микроокружения, где в отличие от нормальных тканей рецептор находится в конститутивно активированном состоянии [190]. Оверэкспрессия PAR-1 в раковых клетках увеличивает инвазивность и способствует диссеминации раковых клеток, поэтому для некоторых типов рака связана с неблагоприятными прогнозами течения заболевания [191]. Помимо этого, PAR-1 способствует росту и выживаемости раковых клеток, вовлечен в процессы эпителиально-мезенхимального перехода, метастазирования и ангиогенеза опухоли [190]. Следовательно, применение препаратов, направленных на ингибирование PAR-1 рецептора, позволит не только минимизировать вклад тромбоцитов в развитие опухолей, но также воздействовать напрямую на раковые клетки посредством модуляции активности поверхностных рецепторов. Первым одобренным к использованию в клинике блокатором PAR-1 рецептора стал ворапаксал, который, согласно клиническим исследованиям, оказался эффективен в лечении

периферической артериальной болезни, легочной гипертензии, острого коронарного синдрома и ряда других заболеваний [190]. Однако данные о влиянии ворапаксала на опухолевые заболевания все еще очень ограничены. Известно, что ворапаксал способен ингибировать пролиферацию клеток рака яичника *in vitro* [192]. Вторую стадию клинических испытаний прошел атопаксар и проходит PZ-128, которые также обладают антикоагуляционным эффектом [193, 194]. Атопаксар путем ингибирования JAK/STAT сигнального пути вызывал арест клеточного цикла и апоптоз раковых клеток *in vivo* [195]. Однако влияние блокаторов PAR-1 рецептора на развитие опухолевых заболеваний недостаточно изучено для проведения клинических испытаний.

Помимо упомянутых выше, клинические испытания также проходят ингибитор фосфодиэстераз 5 и 3 дипиридамола и аналоги простациклина [177]. Фосфодиэстеразы (PDE) катализируют гидролиз циклических мононуклеотидов, снижая количество цАМФ и цГМФ в тромбоцитах и модулируя тем самым активность ингибиторных сигнальных путей [196]. Дипиридамола используется в клинике как антиромбоцитарный препарат для лечения инсульта и в качестве вазодилатирующего агента [196]. Несколько довольно старых клинических исследований показали эффективность дипиридамола в лечении меланомы [197] и рака поджелудочной железы [198]. Однако согласно результатам других исследований не было обнаружено положительного влияния дипиридамола в терапии саркомы, колоректального рака, рака простаты, молочной железы и почечно-клеточного рака [177]. Что касается аналогов простациклина, синтетический аналог PGI₂ илопрост проходит клинические исследования на больных раком легких и в качестве химиопрофилактики на людях с высоким риском развития рака легких [199, 200]. На сегодняшний день использование илопроста и его аналогов в качестве антиромбоцитарной терапии является спорным вопросом [201].

2.2. Использование тромбоцитов для таргетной терапии опухолей

Благодаря способности тесно взаимодействовать с раковыми клетками, тромбоциты были выбраны в качестве возможного переносчика для таргетной доставки противоопухолевых препаратов напрямую к раковым клеткам. Такой способ доставки позволит минимизировать побочные эффекты, связанные с неспецифическим воздействием препарата, и увеличить время его циркуляции за счет уменьшения физиологического выведения. Существует два способа доставки препаратов при помощи тромбоцитов в противоопухолевой терапии: загрузка препаратов непосредственно в тромбоциты и использование нагруженных препаратами наночастиц, покрытых мембраной тромбоцитов [177].

В рамках первого подхода проводились исследования по таргетной доставке доксорубина при помощи тромбоцитов в клетки аденокарциномы легких в моделях *in vitro* и *in vivo* [202]. Доксорубин относится к группе антрациклиновых антибиотиков и является известным цитостатиком, широко применяемым в химиотерапии опухолей различного происхождения [203]. Нагрузка доксорубином не оказывала существенного влияния на функции тромбоцитов, при этом эффективность действия препарата была значительно выше по сравнению с введением свободной формы доксорубина в той же дозе [202]. В другом исследовании использование нагруженных доксорубином тромбоцитов, конъюгированных с анти-CD22 моноклональными антителами, приводило к уменьшению токсичности доксорубина и увеличению его противоопухолевой активности против В-клеточной лимфомы [204]. Для элиминации раковых клеток в циркуляции был предложен способ генно-инженерного встраивания на поверхность цитоплазматической мембраны тромбоцитов молекул TRAIL, которые являются лигандом широко

представленных на раковых клетках рецепторов смерти [205]. Тромбоциты, несущие TRAIL, запускали гибель раковых клеток *in vitro* и значительно снижали количество метастазов рака простаты у мышей в моделях *in vivo* [205]. Однако использование тромбоцитов для таргетного воздействия на раковые клетки имеет свои недостатки. Поскольку тромбоциты являются очень сложными образованиями, чутко реагирующими на любые изменения в их окружении, даже незначительные физические воздействия (центрифугирование, отмывка, температурные изменения) могут привести к активации тромбоцитов, что усложняет их использование и процесс хранения [206]. При этом важным нерешенным вопросом остаются последствия применения генной инженерии на экспрессию эндогенных белков в тромбоцитах [206]. В связи с этим в последнее время более популярными становятся работы с использованием наночастиц, покрытых тромбоцитарной цитоплазматической мембраной, которые лишены описанных недостатков.

Применение наночастиц, состоящих из внутреннего ядра на основе наногеля, нагруженного доксорибуцином, и мембраны тромбоцитов со встроенным TRAIL, приводило к снижению количества циркулирующих раковых клеток и блокированию образования метастазов в модели *in vivo* [207]. В другом исследовании конструирование наночастиц из черного фосфора в качестве ядра и мембраны тромбоцитов в качестве оболочки позволили потенцировать противораковое действие гедерагенина, природного тритерпеноида, выделяемого из плюща [208]. Сам по себе гедерагенин обладает низкой токсичностью, однако, его противоопухолевая эффективность ограничена при прямом введении в свободной форме. Использование микрочастиц, нагруженных гедерагенином, приводило к снижению пролиферации и выживаемости раковых клеток за счет запуска митохондриального апоптоза, увеличению образования активных форм кислорода и активации процесса аутофагии [208].

Наночастицы из золота, покрытые химерной цитоплазматической мембраной, состоящей из фрагментов мембраны тромбоцитов и эритроцитов, в которую были добавлены гидрофобные молекулы куркумина, продемонстрировали способность таргетной доставки препарата раковым клеткам [209]. Для подобных конструкций характерны увеличенное время жизни в циркуляции и уклонение от воздействия иммунной системы за счет содержания компонентов эритроцитарной мембраны, а также способность напрямую взаимодействовать с раковыми клетками, благодаря компонентам мембраны тромбоцитов. При этом таргетная доставка куркумина позволила потенцировать его противоопухолевую активность за счет увеличения биологической доступности [209].

Группа ученых из Индии предложила достаточно простой и удобный способ доставки противораковых препаратов путем использования микрочастиц, выделяемых самими тромбоцитами во время активации. Для этого тромбоциты выделяли из цельной крови, нагружали доксорибуцином и затем активировали кальциевым ионофором для получения МЧ [210]. Подобная методика позволила избежать ответа иммунной системы и увеличить активность доксорибуцина против клеток лейкемии, выделенных из крови больных [210].

Методика таргетной доставки препаратов при помощи покрытых мембраной микрочастиц, несомненно, является многообещающей в терапии опухолевых заболеваний, однако все же не лишена недостатков. Для достижения необходимого терапевтического эффекта требуется довольно большое количество частиц, а, следовательно, и клеток, из которых они выделяются [211]. Доработки требуют процесс выделения мембраны тромбоцитов, поскольку в ходе процедуры происходит большая потеря клеток, служащих строительным материалом для частиц. Для того, чтобы добиться широкого применения, должны быть усовершенствованы методы и упрощен протокол получения микрочастиц [211]. Также должны быть подробно исследованы последствия применения подобной терапии для организма в целом.

Метод использования покрытых мембраной микрочастиц демонстрирует хороший потенциал в терапии различных заболеваний, однако, для проведения клинических испытаний необходимо проведение дальнейших исследований и устранение упомянутых выше недостатков.

2.3. Тромбоциты в диагностике раковых заболеваний

Ранняя диагностика и своевременная терапия значительно увеличивают шансы пациентов в борьбе с раковыми заболеваниями. Связь между тромбоцитозом и развитием рака была установлена более века назад, и за это время накопилось большое количество свидетельств участия тромбоцитов в прогрессировании опухолей. Рак может брать под контроль процессы продукции тромбоцитов, а также напрямую воздействовать на тромбоциты, вынуждая систему коагуляции работать в своих интересах. При этом из-за способности избирательно поглощать некоторые компоненты плазмы, в том числе микровезикулы, выделяемые другими клетками, сами по себе тромбоциты могут служить своеобразным индикатором происходящих в организме изменений [154]. Показана способность тромбоцитов связывать белки и поглощать РНК-содержащие микровезикулы, выделяемые раковыми клетками, в моделях *in vivo* как у животных, так и у раковых больных [212, 213]. Некоторые исследователи считают, что путем изменения экспрессии генов в МК и репертуара тромбоцитарных РНК, опухоль способна влиять на тромбоциты, делая их более полезными для развития и распространения рака (так называемые обученные опухоли тромбоциты) [213, 214]. В тромбоцитах раковых больных в отличие от тромбоцитов здоровых людей представлен другой паттерн белков и нуклеиновых кислот [215]. Благодаря своей доступности и многочисленности, тромбоциты могут стать идеальной моделью для ранней диагностики раковых заболеваний. Так, группе Best с соавт. по сиквенсу тромбоцитарных мРНК удалось не только отличить здоровых доноров от раковых больных (96% точность), но также определить место локализации первичной опухоли более чем в половине случаев (точность до 71% в зависимости от типа опухоли) [216].

ТМЧ, способные менять свое количество, репертуар содержащихся в них РНК и белков в зависимости от изменения поступающих в тромбоциты сигналов также могут использоваться в качестве маркера в диагностике. У больных колоректальным раком или раком поджелудочной железы наблюдается увеличение общего числа и повышенная прокоагулянтная активность ТМЧ, которая снижается в периоды ремиссии [217]. Подобные изменения характеристик ТМЧ могут использоваться в качестве биомаркера, отражающего эволюцию заболевания [217]. В исследовании, проведенном на больных немелкоклеточным раком легких также показано увеличение количества МЧ эндотелиального и тромбоцитарного происхождения у больных, которое снижалось после проведения терапии [218]. Более того, на основании анализа МЧ был сделан одногодичный прогноз результата лечения пациентов с продвинутой стадией развития рака [218]. Эти данные звучат многообещающе и, возможно, использование анализа тромбоцитарных белков и ТМЧ станет новым прорывом в диагностике рака, который позволит остановить развитие опухолей на ранних стадиях и предотвратить образование метастазов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раковые заболевания являются одной из основных причин смертности и инвалидизации в мире и стоят на втором месте по распространенности после сердечно-сосудистых заболеваний [219]. С общей тенденцией увеличения срока жизни неизбежно будет возрастать количество опухолевых больных. И хотя прогресс в развитии современных технологий диагностики и лечения позволил добиться значительных

успехов в борьбе с раком, мы все еще далеки от полного понимания процессов и механизмов, ответственных за развитие и распространение опухолей. В последние годы фокус внимания смещается с биологии самих раковых клеток на их микроокружение, которое поддерживает опухоль, способствует ее росту и распространению метастазов, а также оказывает значительное влияние на эффективность терапии [220].

Участие тромбоцитов в прогрессии опухолей на сегодняшний день является известным и общепринятым фактом, однако, многие детали взаимодействия тромбоцитов и раковых клеток все еще остаются неизвестными. Главная цель данного обзора заключалась в исчерпывающем и разностороннем анализе проблемы участия тромбоцитов в развитии опухолевых заболеваний. Согласно имеющимся литературным данным, раковые клетки могут воздействовать на тромбоциты различными путями, увеличивать их количество в кровотоке и, изменяя экспрессию РНК в МК, модулировать функции тромбоцитов (обученные опухолью тромбоциты). Тромбоциты могут защищать раковые клетки от физического стресса и атаки иммунной системы в кровотоке, способствовать их адгезии и инвазии, участвовать в процессах ангиогенеза и, по некоторым данным, роста опухоли. При этом участие тромбоцитов в процессах адгезии и инвазии раковых клеток, а также роста опухоли, скорее всего, является необязательным, если вообще имеет место быть. Данные касательно роли тромбоцитов в росте и процессах инвазии опухоли являются неоднозначными и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований.

Набирает популярность направление по изучению выделяемых клетками крови МЧ и их роли в физиологических и патологических процессах в организме. При этом ТМЧ могут как способствовать, так и ингибировать развитие опухолей. Наличие таких противоречивых данных можно объяснить разницей в условиях эксперимента и модельных объектах, однако, истинное значение ТМЧ и содержащихся в них микроРНК в развитии и распространении опухолей является задачей, которую предстоит решить в ближайшее время.

Активно ведутся исследования по использованию антитромбоцитарной терапии в лечении опухолевых заболеваний. И хотя уверенно заявлять о необходимости подобной терапии для раковых больных с сопутствующим тромбоцитозом все еще преждевременно, данные мета-анализов клинических испытаний свидетельствуют в пользу того, что использование аспирина положительно влияет на динамику заболевания и увеличивает продолжительность жизни пациентов. Помимо этого, было проведено довольно большое количество исследований о влиянии антитромбоцитарных препаратов разных классов на развитие и распространение опухоли, и некоторые из них демонстрируют обнадеживающие результаты, однако, большинство из них были проведены только *in vitro* или находятся на стадии доклинических испытаний. За исключением аспирина, свидетельства положительного эффекта антитромбоцитарной терапии в лечении раковых заболеваний до сих пор сильно ограничены. В этой связи перспективным является продолжение подобных исследований и разработка новых антитромбоцитарных препаратов, направленных на снижение активности тромбоцитов и контроль продукции тромбоцитов у больных для предотвращения развития тромбоцитоза.

Многообещающе звучат результаты использования тромбоцитов в экспериментальных моделях лечения рака. Применение таргетной доставки препаратов при помощи тромбоцитов или наночастиц, покрытых цитоплазматической мембраной тромбоцитов, позволяют избежать нежелательных побочных эффектов применения противоопухолевых препаратов, многие из которых являются токсичными, а также сконцентрировать действие препарата на заданной мишени. Значительные успехи достигнуты в разработке диагностики раковых заболеваний с использованием ана-

лиза крови. Возможность использования самого доступного биоматериала в организме для точного выявления рака на ранних стадиях ознаменует собой настоящий прорыв в диагностической медицине. Поскольку тромбоциты способны избирательно поглощать компоненты плазмы крови, содержимое их микрочастиц может отражать особенности и даже стадию развития опухоли, поэтому использование ТМЧ также является перспективным направлением в диагностике рака.

Раскрытие точных механизмов взаимодействия тромбоцитов с раковыми клетками и роли, которую они выполняют в развитии и распространении опухолей, являются необходимым условием для успешной терапии и являются важной задачей, которую предстоит решить.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-115-50097.

The reported study was funded by RFBR, project number 19-115-50097.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Quach M.E., Chen W., Li R. Mechanisms of platelet clearance and translation to improve platelet storage. *Blood*. 131(14): 1512–1521. 2018.
2. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 451(7181): 914–918. 2008.
3. Franco A.T., Corken A., Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood*. 126(5): 582–588. 2015.
4. Cooke N.M., Egan K., McFadden S., Grogan L., Breathnach O.S., O'Leary J., Hennessy B.T., Kenny D. Increased platelet reactivity in patients with late-stage metastatic cancer. *Cancer Med*. 2(4): 564–570. 2013.
5. Trousseau A. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. Paris; New York: Baillière. 1865.
6. Metharom P., Falasca M., Berndt M.C. The History of Armand Trousseau and Cancer-Associated Thrombosis. *Cancers (Basel)*. 11(2): 158. 2019.
7. Menter D.G., Tucker S.C., Kopetz S., Sood A.K., Crissman J.D., Honn K.V. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer Metastasis Rev*. 33(1): 231–269. 2014.
8. Edwards E.A. Migrating thrombophlebitis associated with carcinoma. *N. Engl. J. Med*. 240(26): 1031–1035. 1949.
9. Womack W.S., Castellano C.J. Migratory thrombophlebitis associated with ovarian carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 63(2): 467–469. 1952.
10. McKay D.G., Wahle G.H. Jr. Disseminated thrombosis in colon cancer. *Cancer*. 8(5): 970–978. 1955.
11. Nusbacher J. Migratory Venous Thrombosis and Cancer. *N. Y. State J. Med*. 64: 2166–2173. 1964.
12. Warren B.A., Vales O. The adhesion of thromboplastic tumour emboli to vessel walls in vivo. *Br. J. Exp. Pathol*. 53(3): 301–313. 1972.
13. Hilgard P. The role of blood platelets in experimental metastases. *Br. J. Cancer*. 28(5): 429–435. 1973.
14. Gasic G.J., Gasic T.B., Galanti N., Johnson T., Murphy S. Platelet-tumor-cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease. *Int. J. Cancer*. 11(3): 704–718. 1973.
15. Warren B.A. Environment of the blood-borne tumor embolus adherent to vessel wall. *J. Med*. 4(3): 150–177. 1973.
16. Crissman J.D., Hatfield J.S., Menter D.G., Sloane B., Honn K.V. Morphological study of the interaction of intravascular tumor cells with endothelial cells and subendothelial matrix. *Cancer Res*. 48(14): 4065–4072. 1988.
17. Menter D.G., Hatfield J.S., Harkins C., Sloane B.F., Taylor J.D., Crissman J.D., Honn K.V. Tumor cell-platelet interactions in vitro and their relationship to in vivo arrest of hematogenously circulating tumor cells. *Clin. Exp. Metastasis*. 5(1): 65–78. 1987.
18. Honn K.V., Tang D.G., Crissman J.D. Platelets and cancer metastasis: a causal relationship? *Cancer Metastasis Rev*. 11(3–4): 325–351. 1992.
19. Egan K., Crowley D., Smyth P., O'Toole S., Spillane C., Martin C., Gallagher M., Canney A., Norris L., Conlon N., McEvoy L., Ffrench B., Stordal B., Keegan H., Finn S., McEneaney V., Laios A., Ducree J., Dunne E., Smith L., Berndt M., Sheils O., Kenny D., O'Leary J. Platelet adhesion and

- degranulation induce pro-survival and pro-angiogenic signalling in ovarian cancer cells. *PLoS One*. 6(10):e26125. 2011.
20. Lowe K.L., Navarro-Nunez L., Watson S.P. Platelet CLEC-2 and podoplanin in cancer metastasis. *Thromb. Res.* 129 Suppl 1: S30–S37. 2012.
 21. Donati M.B., Falanga A. Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematol.* 106(1–2): 18–24. 2001.
 22. Janowska-Wieczorek A., Wysoczynski M., Kijowski J., Marquez-Curtis L., Machalinski B., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int. J. Cancer*. 113(5): 752–760. 2005.
 23. Mezouar S., Mege D., Darbousset R., Farge D., Debourdeau P., Dignat-George F., Panicot-Dubois L., Dubois C. Involvement of platelet-derived microparticles in tumor progression and thrombosis. *Semin. Oncol.* 41(3): 346–358. 2014.
 24. Palumbo J.S., Talmage K.E., Massari J.V., La Jeunesse C.M., Flick M.J., Kombrinck K.W., Jirouskova M., Degen J.L. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*. 105(1): 178–185. 2005.
 25. Wojtukiewicz M.Z., Sierko E., Hempel D., Tucker S.C., Honn K.V. Platelets and cancer angiogenesis nexus. *Cancer Metastasis Rev.* 36(2): 249–262. 2017.
 26. Cho M.S., Noh K., Haemmerle M., Li D., Park H., Hu Q., Hisamatsu T., Mitamura T., Mak S.L.C., Kunapuli S., Ma Q., Sood A.K., Afshar-Kharghan V. Role of ADP receptors on platelets in the growth of ovarian cancer. *Blood*. 130(10): 1235–1242. 2017.
 27. Mezouar S., Darbousset R., Dignat-George F., Panicot-Dubois L., Dubois C. 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*. 136(2): 462–475. 2015.
 28. Wojtukiewicz M.Z., Hempel D., Sierko E., Tucker S.C., Honn K.V. Antiplatelet agents for cancer treatment: a real perspective or just an echo from the past? *Cancer Metastasis Rev.* 36(2): 305–329. 2017.
 29. Haemmerle M., Stone R.L., Menter D.G., Afshar-Kharghan V., Sood A.K. The Platelet Lifeline to Cancer: Challenges and Opportunities. *Cancer Cell*. 33(6): 965–983. 2018.
 30. Lefrancais E., Ortiz-Munoz G., Caudrillier A., Mallavia B., Liu F., Sayah D.M., Thornton E.E., Headley M.B., David T., Coughlin S.R., Krummel M.F., Leavitt A.D., Passegue E., Looney M.R. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 544(7648): 105–109. 2017.
 31. Machlus K.R., Italiano J.E. Jr. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J. Cell Biol.* 201(6): 785–796. 2013.
 32. Grozovsky R., Giannini S., Falet H., Hoffmeister K.M. Regulating billions of blood platelets: glycans and beyond. *Blood*. 126(16):1877–1884. 2015.
 33. Smolenski A. Novel roles of cAMP/cGMP-dependent signaling in platelets. *J. Thromb. Haemost.* 10(2): 167–176. 2012.
 34. Bye A.P., Unsworth A.J., Gibbins J.M. Platelet signaling: a complex interplay between inhibitory and activatory networks. *J. Thromb. Haemost.* 14(5): 918–930. 2016.
 35. Andrews R.K., Shen Y., Gardiner E.E., Berndt M.C. Platelet adhesion receptors and (patho)physiological thrombus formation. *Histol. Histopathol.* 16(3): 969–980. 2001.
 36. Di Virgilio F., Chiozzi P., Ferrari D., Falzoni S., Sanz J.M., Morelli A., Torboli M., Bolognesi G., Baricordi O.R. Nucleotide receptors: an emerging family of regulatory molecules in blood cells. *Blood*. 97(3): 587–600. 2001.
 37. McGrath R.T., McRae E., Smith O.P., O'Donnell J.S. Platelet von Willebrand factor—structure, function and biological importance. *Br. J. Haematol.* 148(6): 834–843. 2010.
 38. Varga-Szabo D., Pleines I., Nieswandt B. Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28(3): 403–412. 2008.
 39. Davi G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* 357(24): 2482–2494. 2007.
 40. Heemskerk J.W., Mattheij N.J., Cosemans J.M. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J. Thromb. Haemost.* 11(1): 2–16. 2013.
 41. Baaten C., Ten Cate H., van der Meijden P.E.J., Heemskerk J.W.M. Platelet populations and priming in hematological diseases. *Blood Rev.* 31(6): 389–399. 2017.
 42. Sharda A., Flaumenhaft R. The life cycle of platelet granules. *F1000Res.* 7: 236. 2018.
 43. Chen Y., Yuan Y., Li W. Sorting machineries: how platelet-dense granules differ from alpha-granules. *Biosci. Rep.* 38(5): 1–9. 2018.
 44. Hodge D.R., Hurt E.M., Farrar W.L. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur. J. Cancer.* 41(16): 2502–2512. 2005.
 45. Kumari N., Dwarakanath B.S., Das A., Bhatt A.N. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol.* 37(9): 11553–11572. 2016.
 46. Stone R.L., Nick A.M., McNeish I.A., Balkwill F., Han H.D., Bottsford-Miller J., Rupaimoole R., Armatz-Pena G.N., Pecot C.V., Coward J., Deavers M.T., Vasquez H.G., Urbauer D., Landen C.N., Hu W., Gershenson H., Matsuo K., Shahzad M.M., King E.R., Tekedereli I., Ozpolat B., Ahn E.H., Bond V.K., Wang R., Drew A.F., Gushiken F., Lamkin D., Collins K., DeGeest K., Lutgendorf S.K., Chiu W,

- Lopez-Berestein G., Afshar-Kharghan V., Sood A.K.* Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 366(7): 610–618. 2012.
47. *Wolber E.M., Jelkmann W.* Interleukin-6 increases thrombopoietin production in human hepatoma cells HepG2 and Hep3B. *J. Interferon Cytokine Res.* 20(5): 499–506. 2000.
 48. *Catani M.V., Savini I., Tullio V., Gasperi V.* The “Janus Face” of Platelets in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 21(3): 1–23. 2020.
 49. *Suzuki A., Takahashi T., Nakamura K., Tsuyuoka R., Okuno Y., Enomoto T., Fukumoto M., Imura H.* Thrombocytosis in patients with tumors producing colony-stimulating factor. *Blood.* 80(8): 2052–2059. 1992.
 50. *Cheng J., Zeng Z., Ye Q., Zhang Y., Yan R., Liang C., Wang J., Li M., Yi M.* The association of pretreatment thrombocytosis with prognosis and clinicopathological significance in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 8(15): 24327–24336. 2017.
 51. *Gu D., Szallasi A.* Thrombocytosis Portends Adverse Prognosis in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of 5,619 Patients in 16 Individual Studies. *Anticancer Res.* 37(9): 4717–4726. 2017.
 52. *Gucer F., Moser F., Tamussino K., Reich O., Haas J., Arikian G., Petru E., Winter R.* Thrombocytosis as a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 70(2): 210–214. 1998.
 53. *Ghanavat M., Ebrahimi M., Rafieemehr H., Maniati M., Behzad M.M., Shahrabi S.* Thrombocytopenia in solid tumors: Prognostic significance. *Oncol Rev.* 13(1): 413. 2019.
 54. *Liebman H.A.* Thrombocytopenia in cancer patients. *Thromb. Res.* 133. Suppl 2: S63–S69. 2014.
 55. *Weiss L.* Metastatic inefficiency. *Adv. Cancer Res.* 54: 159–211. 1990.
 56. *Nieswandt B., Hafner M., Echtenacher B., Mannel D.N.* Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res.* 59(6): 1295–1300. 1999.
 57. *Aitokallio-Tallberg A.M., Viinikka L.U., Ylikorkala R.O.* Increased synthesis of prostacyclin and thromboxane in human ovarian malignancy. *Cancer Res.* 48(9): 2396–2398. 1988.
 58. *Yu L.X., Yan L., Yang W., Wu F.Q., Ling Y., Chen S.Z., Tang L., Tan Y.X., Cao D., Wu M.C., Yan H.X., Wang H.Y.* Platelets promote tumour metastasis via interaction between TLR4 and tumour cell-released high-mobility group box1 protein. *Nat. Commun.* 5: 5256. 2014.
 59. *Wicki A., Christofori G.* The potential role of podoplanin in tumour invasion. *Br. J. Cancer.* 96(1): 1–5. 2007.
 60. *May F., Hagedorn I., Pleines I., Bender M., Vogtle T., Eble J., Elvers M., Nieswandt B.* CLEC-2 is an essential platelet-activating receptor in hemostasis and thrombosis. *Blood.* 114(16): 3464–3472. 2009.
 61. *Mitrugno A., Williams D., Kerrigan S.W., Moran N.* A novel and essential role for FcgammaRIIa in cancer cell-induced platelet activation. *Blood.* 123(2): 249–260. 2014.
 62. *Hair G.A., Padula S., Zeff R., Schmeizl M., Contrino J., Kreutzer D.L., de Moerloose P., Boyd A.W., Stanley I., Burgess A.W., Rickles F.R.* Tissue factor expression in human leukemic cells. *Leuk. Res.* 20(1): 1–11. 1996.
 63. *O’Sullivan J.M., Preston R.J.S., Robson T., O’Donnell J.S.* Emerging Roles for von Willebrand Factor in Cancer Cell Biology. *Semin. Thromb. Hemost.* 44(2): 159–166. 2018.
 64. *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.* 69(19): 7775–7783. 2009.
 65. *Placke T., Orgel M., Schaller M., Jung G., Rammensee H.G., Kopp H.G., Salih H.R.* Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the anti-tumor reactivity of natural killer immune cells. *Cancer Res.* 72(2): 440–448. 2012.
 66. *Haemmerle M., Taylor M.L., Gutschner T., Pradeep S., Cho M.S., Sheng J., Lyons Y.M., Nagaraja A.S., Dood R.L., Wen Y., Mangala L.S., Hansen J.M., Rupaimoole R., Gharpure K.M., Rodriguez-Aguayo C., Yim S.Y., Lee J.S., Ivan C., Hu W., Lopez-Berestein G., Wong S.T., Karlan B.Y., Levine D.A., Liu J., Afshar-Kharghan V., Sood A.K.* Platelets reduce anoikis and promote metastasis by activating YAP1 signaling. *Nat. Commun.* 8(1): 310. 2017.
 67. *Foss A., Munoz-Sagredo L., Sleeman J., Thiele W.* The contribution of platelets to intravascular arrest, extravasation, and outgrowth of disseminated tumor cells. *Clin. Exp. Metastasis.* 37(1): 47–67. 2020.
 68. *Reymond N., d’Agua B.B., Ridley A.J.* Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nat. Rev. Cancer.* 13(12): 858–870. 2013.
 69. *Chambers A.F., MacDonald I.C., Schmidt E.E., Koop S., Morris V.L., Khokha R., Groom A.C.* Steps in tumor metastasis: new concepts from intravital videomicroscopy. *Cancer Metastasis Rev.* 14(4): 279–301. 1995.
 70. *Xu X.R., Carrim N., Neves M.A., McKeown T., Stratton T.W., Coelho R.M., Lei X., Chen P., Xu J., Dai X., Li B.X., Ni H.* Platelets and platelet adhesion molecules: novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies. *Thromb. J.* 14. Suppl 1: 29. 2016.
 71. *van der Meijden P.E.J., Heemskerk J.W.M.* Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat. Rev. Cardiol.* 16(3): 166–179. 2019.
 72. *McCarty O.J., Mousa S.A., Bray P.F., Konstantopoulos K.* Immobilized platelets support human colon carcinoma cell tethering, rolling, and firm adhesion under dynamic flow conditions. *Blood.* 96(5): 1789–1797. 2000.

73. *Chen M., Geng J.G.* P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets, and cancer cells in inflammation, thrombosis, and cancer growth and metastasis. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 54(2): 75–84. 2006.
74. *Qi C.L., Wei B., Ye J., Yang Y., Li B., Zhang Q.Q., Li J.C., He X.D., Lan T., Wang L.J.* P-selectin-mediated platelet adhesion promotes the metastasis of murine melanoma cells. *PLoS One*. 9(3): e91320. 2014.
75. *Stegner D., Dutting S., Nieswandt B.* Mechanistic explanation for platelet contribution to cancer metastasis. *Thromb. Res.* 133 Suppl 2: S149–S157. 2014.
76. *Sindelar W.F., Tralka T.S., Ketcham A.S.* Electron microscopic observations on formation of pulmonary metastases. *J. Surg. Res.* 18(2): 137–161. 1975.
77. *Schumacher D., Strilic B., Sivaraj K.K., Wettschureck N., Offermanns S.* Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer Cell*. 24(1): 130–137. 2013.
78. *Harper M.T., Savage J.S., Poole A.W.* Comment on “Platelet-derived nucleotides promote tumor cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor” by Schumacher et al. *Cancer Cell*. 24(3): 287. 2013.
79. *Gresele P., Falcinelli E., Sebastiano M., Momi S.* Matrix Metalloproteinases and Platelet Function. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 147: 133–165. 2017.
80. *Albeiroli S., Ayasoufi K., Hill D.R., Shen B., de la Motte C.A.* Platelet hyaluronidase-2: an enzyme that translocates to the surface upon activation to function in extracellular matrix degradation. *Blood*. 125(9): 1460–1469. 2015.
81. *Cui H., Tan Y.X., Osterholm C., Zhang X., Hedin U., Vlodavsky I., Li J.P.* Heparanase expression upregulates platelet adhesion activity and thrombogenicity. *Oncotarget*. 7(26): 39486–39496. 2016.
82. *Conlon G.A., Murray G.I.* Recent advances in understanding the roles of matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *J. Pathol.* 247(5): 629–640. 2019.
83. *Weber M.R., Zuka M., Lorger M., Tschan M., Torbett B.E., Zijlstra A., Quigley J.P., Staflin K., Eliceiri B.P., Krueger J.S., Marchese P., Ruggeri Z.M., Felding B.H.* Activated tumor cell integrin α v β 3 cooperates with platelets to promote extravasation and metastasis from the blood stream. *Thromb Res.* 140. Suppl 1: S27–S36. 2016.
84. *Mammadova-Bach E., Gil-Pulido J., Sarukhanyan E., Burkard P., Shityakov S., Schonhart C., Stegner D., Remer K., Nurden P., Nurden A.T., Dandekar T., Nehez L., Dank M., Braun A., Mezzano D., Abrams S.I., Nieswandt B.* Platelet glycoprotein VI promotes metastasis through interaction with cancer cell-derived Galectin-3. *Blood*. 2020.
85. *Schleicher R.I., Reichenbach F., Kraft P., Kumar A., Lescan M., Todt F., Gobel K., Hilgendorf I., Geisler T., Bauer A., Olbrich M., Schaller M., Wesselborg S., O'Reilly L., Meuth S.G., Schulze-Osthoff K., Gawaz M., Li X., Kleinschnitz C., Edlich F., Langer H.F.* Platelets induce apoptosis via membrane-bound FasL. *Blood*. 126(12): 1483–1493. 2015.
86. *Kuckleburg C.J., Tiwari R., Czuprynski C.J.* Endothelial cell apoptosis induced by bacteria-activated platelets requires caspase-8 and -9 and generation of reactive oxygen species. *Thromb. Haemost.* 99(2): 363–372. 2008.
87. *Strilic B., Yang L., Albarran-Juarez J., Wachsmuth L., Han K., Muller U.C., Pasparakis M., Offermanns S.* Tumour-cell-induced endothelial cell necroptosis via death receptor 6 promotes metastasis. *Nature*. 536(7615): 215–218. 2016.
88. *Shaughnessy S.G., Lafrenie R.M., Buchanan M.R., Podor T.J., Orr F.W.* Endothelial cell damage by Walker carcinosarcoma cells is dependent on vitronectin receptor-mediated tumor cell adhesion. *Am. J. Pathol.* 138(6): 1535–1543. 1991.
89. *Labelle M., Begum S., Hynes R.O.* Platelets guide the formation of early metastatic niches. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 111(30): E3053–E3061. 2014.
90. *Qian B.Z., Li J., Zhang H., Kitamura T., Zhang J., Campion L.R., Kaiser E.A., Snyder L.A., Pollard J.W.* CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature*. 475(7355): 222–225. 2011.
91. *Chen Q., Zhang X.H., Massague J.* Macrophage binding to receptor VCAM-1 transmits survival signals in breast cancer cells that invade the lungs. *Cancer Cell*. 20(4): 538–549. 2011.
92. *Lu X., Mu E., Wei Y., Riethdorf S., Yang Q., Yuan M., Yan J., Hua Y., Tiede B.J., Lu X., Haffty B.G., Pantel K., Massague J., Kang Y.* VCAM-1 promotes osteolytic expansion of indolent bone micrometastasis of breast cancer by engaging α 4 β 1-positive osteoclast progenitors. *Cancer Cell*. 20(6): 701–714. 2011.
93. *Risau W.* Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 386(6626): 671–674. 1997.
94. *Risau W., Flamme I.* Vasculogenesis. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 11: 73–91. 1995.
95. *Ratajska A., Jankowska-Steifer E., Czarnowska E., Olkowski R., Gula G., Niderla-Bielinska J., Flaht-Zabost A., Jasinska A.* Vasculogenesis and Its Cellular Therapeutic Applications. *Cells Tissues Organs*. 203(3): 141–152. 2017.
96. *Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M., van der Zee R., Li T., Witzenbichler B., Schatteman G., Isner J.M.* Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 275(5302): 964–967. 1997.

97. *Bussolati B., Grange C., Camussi G.* Tumor exploits alternative strategies to achieve vascularization. *FASEB J.* 25(9): 2874–2882. 2011.
98. *De Palma M., Bizjato D., Petrova T.V.* Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat. Rev. Cancer.* 17(8): 457–474. 2017.
99. *Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P.* Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell.* 146(6): 873–887. 2011.
100. *Verheul H.M., Hoekman K., Lupu F., Broxterman H.J., van der Valk P., Kakkar A.K., Pinedo H.M.* Platelet and coagulation activation with vascular endothelial growth factor generation in soft tissue sarcomas. *Clin. Cancer Res.* 6(1): 166–171. 2000.
101. *Sierko E., Wojtukiewicz M.Z.* Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin. Thromb. Hemost.* 30(1): 95–108. 2004.
102. *Peterson J.E., Zurakowski D., Italiano J.E., Jr., Michel L.V., Fox L., Klement G.L., Folkman J.* Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets. *Am. J. Hematol.* 85(7): 487–493. 2010.
103. *Marech I., Leporini C., Ammendola M., Porcelli M., Gadaleta C.D., Russo E., De Sarro G., Raniere G.* Classical and non-classical proangiogenic factors as a target of antiangiogenic therapy in tumor microenvironment. *Cancer Lett.* 380(1): 216–226. 2016.
104. *Battinelli E.M., Markens B.A., Kulenthirarajan R.A., Machlus K.R., Flaumenhaft R., Italiano J.E. Jr.* Anticoagulation inhibits tumor cell-mediated release of platelet angiogenic proteins and diminishes platelet angiogenic response. *Blood.* 123(1): 101–112. 2014.
105. *Italiano J.E. Jr., Richardson J.L., Patel-Hett S., Battinelli E., Zaslavsky A., Short S., Ryeom S., Folkman J., Klement G.L.* Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood.* 111(3): 1227–1233. 2008.
106. *Huang Z., Miao X., Luan Y., Zhu L., Kong F., Lu Q., Pernow J., Nilsson G., Li N.* PAR1-stimulated platelet releasate promotes angiogenic activities of endothelial progenitor cells more potently than PAR4-stimulated platelet releasate. *J. Thromb. Haemost.* 13(3): 465–476. 2015.
107. *Battinelli E.M., Markens B.A., Italiano J.E., Jr.* Release of angiogenesis regulatory proteins from platelet alpha granules: modulation of physiologic and pathologic angiogenesis. *Blood.* 118(5): 1359–1369. 2011.
108. *Campagnella R., Guarnaccia L., Cordiglieri C., Trombetta E., Caroli M., Carrabba G., La Verde N., Rampini P., Gaudino C., Costa A., Luzzi S., Mantovani G., Locatelli M., Riboni L., Navone S.E., Marfia G.* Tumor-Educated Platelets and Angiogenesis in Glioblastoma: Another Brick in the Wall for Novel Prognostic and Targetable Biomarkers, Changing the Vision from a Localized Tumor to a Systemic Pathology. *Cells.* 9(2): 1–15. 2020.
109. *Peterson J.E., Zurakowski D., Italiano J.E., Jr., Michel L.V., Connors S., Oenick M., D'Amato R.J., Klement G.L., Folkman J.* VEGF, PF4 and PDGF are elevated in platelets of colorectal cancer patients. *Angiogenesis.* 15(2): 265–273. 2012.
110. *Feng W., Madajka M., Kerr B.A., Mahabeleshwar G.H., Whiteheart S.W., Byzova T.V.* A novel role for platelet secretion in angiogenesis: mediating bone marrow-derived cell mobilization and homing. *Blood.* 117(14): 3893–3902. 2011.
111. *Chiodoni C., Iezzi M., Guiducci C., Sangaletti S., Alessandrini I., Ratti C., Tiboni F., Musiani P., Granger D.N., Colombo M.P.* Triggering CD40 on endothelial cells contributes to tumor growth. *J. Exp. Med.* 203(11): 2441–2450. 2006.
112. *Kuznetsov H.S., Marsh T., Markens B.A., Castano Z., Greene-Colozzi A., Hay S.A., Brown V.E., Richardson A.L., Signoretti S., Battinelli E.M., McAllister S.S.* Identification of luminal breast cancers that establish a tumor-supportive macroenvironment defined by proangiogenic platelets and bone marrow-derived cells. *Cancer Discov.* 2(12): 1150–1165. 2012.
113. *Verheul H.M., Jorna A.S., Hoekman K., Broxterman H.J., Gebbink M.F., Pinedo H.M.* Vascular endothelial growth factor-stimulated endothelial cells promote adhesion and activation of platelets. *Blood.* 96(13): 4216–4221. 2000.
114. *Sabrkhany S., Griffioen A.W., Oude Egbrink M.G.* The role of blood platelets in tumor angiogenesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 1815(2): 189–196. 2011.
115. *Ho-Tin-Noe B., Goerge T., Cifuni S.M., Duerschmied D., Wagner D.D.* Platelet granule secretion continuously prevents intratumor hemorrhage. *Cancer Res.* 68(16): 6851–6858. 2008.
116. *Li R., Ren M., Chen N., Luo M., Deng X., Xia J., Yu G., Liu J., He B., Zhang X., Zhang Z., Zhang X., Ran B., Wu J.* Presence of intratumoral platelets is associated with tumor vessel structure and metastasis. *BMC Cancer.* 14: 167. 2014.
117. *Gremmel T., Frelinger A.L., 3rd, Michelson A.D.* Platelet Physiology. *Semin. Thromb. Hemost.* 42(3): 191–204. 2016.
118. *Metelli A., Salem M., Wallace C.H., Wu B.X., Li A., Li X., Li Z.* Immunoregulatory functions and the therapeutic implications of GARP-TGF-beta in inflammation and cancer. *J. Hematol. Oncol.* 11(1): 24. 2018.
119. *Cho M.S., Bottsford-Miller J., Vasquez H.G., Stone R., Zand B., Kroll M.H., Sood A.K., Afshar-Kharghan V.* Platelets increase the proliferation of ovarian cancer cells. *Blood.* 120(24): 4869–4872. 2012.

120. Yuan L., Liu X. Platelets are associated with xenograft tumor growth and the clinical malignancy of ovarian cancer through an angiogenesis-dependent mechanism. *Mol. Med. Rep.* 11(4): 2449–2458. 2015.
121. Boucharaba A., Serre C.M., Gres S., Saulnier-Blache J.S., Bordet J.C., Guglielmi J., Clezardin P., Peyruchaud O. Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer. *J. Clin. Invest.* 114(12): 1714–1725. 2004.
122. Thiele W., Rothley M., Dimmler A., Bugert P., Salomo Coll C., Sleeman J.P. Platelet deficiency in Tpo(–/–) mice can both promote and suppress the metastasis of experimental breast tumors in an organ-specific manner. *Clin. Exp. Metastasis.* 35(7): 679–689. 2018.
123. Kailashiya J. Platelet-derived microparticles analysis: Techniques, challenges and recommendations. *Anal. Biochem.* 546: 78–85. 2018.
124. Randriamboavonjy V., Fleming I. Platelet communication with the vascular wall: role of platelet-derived microparticles and non-coding RNAs. *Clin. Sci. (Lond).* 132(17): 1875–1888. 2018.
125. Freyssinet J.M., Toti F. Formation of procoagulant microparticles and properties. *Thromb. Res.* 125. Suppl 1: S46–S48. 2010.
126. Plantureux L., Crescence L., Dignat-George F., Panicot-Dubois L., Dubois C. Effects of platelets on cancer progression. *Thromb. Res.* 164. Suppl 1: S40–S47. 2018.
127. Tesselaar M.E., Romijn F.P., van der Linden I.K., Bertina R.M., Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity in cancer patients with and without thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 7(8): 1421–1423. 2009.
128. Zara M., Guidetti G.F., Boselli D., Villa C., Canobbio I., Seppi C., Visconte C., Canino J., Torti M. Release of Prometastatic Platelet-Derived Microparticles Induced by Breast Cancer Cells: A Novel Positive Feedback Mechanism for Metastasis. *TH Open.* 1(2): e155–e163. 2017.
129. Baj-Krzyworzeka M., Majka M., Pratico D., Ratajczak J., Vilaire G., Kijowski J., Reza R., Janowska-Wieczorek A., Ratajczak M.Z. Platelet-derived microparticles stimulate proliferation, survival, adhesion, and chemotaxis of hematopoietic cells. *Exp. Hematol.* 30(5): 450–459. 2002.
130. Janowska-Wieczorek A., Marquez-Curtis L.A., Wysoczynski M., Ratajczak M.Z. Enhancing effect of platelet-derived microvesicles on the invasive potential of breast cancer cells. *Transfusion.* 46(7): 1199–1209. 2006.
131. Dashevsky O., Varon D., Brill A. Platelet-derived microparticles promote invasiveness of prostate cancer cells via upregulation of MMP-2 production. *Int. J. Cancer.* 124(8): 1773–1777. 2009.
132. Gasperi V., Vangapandu C., Savini I., Ventimiglia G., Adorno G., Catani M.V. Polyunsaturated fatty acids modulate the delivery of platelet microvesicle-derived microRNAs into human breast cancer cell lines. *J. Nutr. Biochem.* 74: 108242. 2019.
133. Lee Y., El Andaloussi S., Wood M.J. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. *Hum. Mol. Genet.* 21(R1): R125–134. 2012.
134. Wong L.L., Wang J., Liew O.W., Richards A.M., Chen Y.T. MicroRNA and Heart Failure. *Int. J. Mol. Sci.* 17(4): 502. 2016.
135. Bohnsack M.T., Czaplinski K., Gorlich D. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. *RNA.* 10(2): 185–191. 2004.
136. Krol J., Loedige I., Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat. Rev. Genet.* 11(9): 597–610. 2010.
137. Turchinovich A., Tonevitsky A.G., Burwinkel B. Extracellular miRNA: A Collision of Two Paradigms. *Trends Biochem. Sci.* 41(10): 883–892. 2016.
138. Landry P., Plante I., Ouellet D.L., Perron M.P., Rousseau G., Provost P. Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 16(9): 961–966. 2009.
139. Tang M., Jiang L., Lin Y., Wu X., Wang K., He Q., Wang X., Li W. Platelet microparticle-mediated transfer of miR-939 to epithelial ovarian cancer cells promotes epithelial to mesenchymal transition. *Oncotarget.* 8(57): 97464–97475. 2017.
140. Liang H., Yan X., Pan Y., Wang Y., Wang N., Li L., Liu Y., Chen X., Zhang C.Y., Gu H., Zen K. MicroRNA-223 delivered by platelet-derived microvesicles promotes lung cancer cell invasion via targeting tumor suppressor EPB41L3. *Mol. Cancer.* 14: 58. 2015.
141. Pan B., Chen Y., Song H., Xu Y., Wang R., Chen L. Mir-24-3p downregulation contributes to VP16-DDP resistance in small-cell lung cancer by targeting ATG4A. *Oncotarget.* 6(1): 317–331. 2015.
142. Zhu H., Wu H., Liu X., Evans B.R., Medina D.J., Liu C.G., Yang J.M. Role of MicroRNA miR-27a and miR-451 in the regulation of MDR1/P-glycoprotein expression in human cancer cells. *Biochem. Pharmacol.* 76(5): 582–588. 2008.
143. Miao X., Rahman M.F., Jiang L., Min Y., Tan S., Xie H., Lee L., Wang M., Malmstrom R.E., Lui W.O., Li N. Thrombin-reduced miR-27b attenuates platelet angiogenic activities in vitro via enhancing platelet synthesis of anti-angiogenic thrombospondin-1. *J. Thromb. Haemost.* 16(4): 791–801. 2018.

144. *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.* 1864(8): 2633–2643. 2018.
145. *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.* 72(18): 4662–4671. 2012.
146. *Jackson W., 3rd, Sosnoski D.M., Ohanessian S.E., Chandler P., Mobley A., Meisel K.D., Mastro A.M.* Role of Megakaryocytes in Breast Cancer Metastasis to Bone. *Cancer Res.* 77(8): 1942–1954. 2017.
147. *Wang Z., Huang H.* Platelet factor-4 (CXCL4/PF-4): an angiostatic chemokine for cancer therapy. *Cancer Lett.* 331(2): 147–153. 2013.
148. *Michael J.V., Wurtzel J.G.T., Mao G.F., Rao A.K., Kolpakov M.A., Sabri A., Hoffman N.E., Rajan S., Tomar D., Madesh M., Nieman M.T., Yu J., Edelstein L.C., Rowley J.W., Weyrich A.S., Goldfinger L.E.* Platelet microparticles infiltrating solid tumors transfer miRNAs that suppress tumor growth. *Blood.* 130(5): 567–580. 2017.
149. *Cao L., Zhang X., Cao F., Wang Y., Shen Y., Yang C., Uzan G., Peng B., Zhang D.* Inhibiting inducible miR-223 further reduces viable cells in human cancer cell lines MCF-7 and PC3 treated by celastrol. *BMC Cancer.* 15: 873. 2015.
150. *Pinatel E.M., Orso F., Penna E., Cimino D., Elia A.R., Circosta P., Dentelli P., Brizzi M.F., Provero P., Taverna D.* miR-223 is a coordinator of breast cancer progression as revealed by bioinformatics predictions. *PLoS One.* 9(1): e84859. 2014.
151. *Sun X., Li Y., Zheng M., Zuo W., Zheng W.* MicroRNA-223 Increases the Sensitivity of Triple-Negative Breast Cancer Stem Cells to TRAIL-Induced Apoptosis by Targeting HAX-1. *PLoS One.* 11(9): e0162754. 2016.
152. *Liu B., Peng X.C., Zheng X.L., Wang J., Qin Y.W.* MiR-126 restoration down-regulate VEGF and inhibit the growth of lung cancer cell lines in vitro and in vivo. *Lung Cancer.* 66(2): 169–175. 2009.
153. *Shi L., Fisslthaler B., Zippel N., Fromel T., Hu J., Elgheznawy A., Heide H., Popp R., Fleming I.* MicroRNA-223 antagonizes angiogenesis by targeting beta1 integrin and preventing growth factor signaling in endothelial cells. *Circ. Res.* 113(12): 1320–1330. 2013.
154. *Li N.* Platelets in cancer metastasis: To help the “villain” to do evil. *Int. J. Cancer.* 138(9): 2078–2087. 2016.
155. *Patrignani P., Patrono C.* Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs. *Biochim. Biophys. Acta.* 1851(4): 422–432. 2015.
156. *Patrignani P., Patrono C.* Aspirin, platelet inhibition and cancer prevention. *Platelets.* 29(8): 779–785. 2018.
157. *Xu X.R., Yousef G.M., Ni H.* Cancer and platelet crosstalk: opportunities and challenges for aspirin and other antiplatelet agents. *Blood.* 131(16): 1777–1789. 2018.
158. *Patrignani P., Tacconelli S., Piazzuelo E., Di Francesco L., Dovizio M., Sostres C., Marcantoni E., Guillem-Llobat P., Del Boccio P., Zucchelli M., Patrono C., Lanas A.* Reappraisal of the clinical pharmacology of low-dose aspirin by comparing novel direct and traditional indirect biomarkers of drug action. *J. Thromb. Haemost.* 12(8): 1320–1330. 2014.
159. *Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A.* Aspirin, cyclooxygenase inhibition and colorectal cancer. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 5(1): 40–49. 2014.
160. *Thun M.J., Jacobs E.J., Patrono C.* The role of aspirin in cancer prevention. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 9(5): 259–267. 2012.
161. *Algra A.M., Rothwell P.M.* Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol.* 13(5): 518–527. 2012.
162. *Rothwell P.M., Fowkes F.G., Belch J.F., Ogawa H., Warlow C.P., Meade T.W.* Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 377(9759): 31–41. 2011.
163. *Sandler R.S., Halabi S., Baron J.A., Budinger S., Paskett E., Keresztes R., Petrelli N., Pipas J.M., Karp D.D., Loprinzi C.L., Steinbach G., Schilsky R.* A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 348(10): 883–890. 2003.
164. *Baron J.A., Cole B.F., Sandler R.S., Haile R.W., Ahnen D., Bresalier R., McKeown-Eyssen G., Summers R.W., Rothstein R., Burke C.A., Snover D.C., Church T.R., Allen J.I., Beach M., Beck G.J., Bond J.H., Byers T., Greenberg E.R., Mandel J.S., Marcon N., Mott L.A., Pearson L., Saibil F., van Stolk R.U.* A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* 348(10): 891–899. 2003.
165. *Hull M.A., Sprange K., Hepburn T., Tan W., Shafayat A., Rees C.J., Clifford G., Logan R.F., Loadman P.M., Williams E.A., Whitham D., Montgomery A.A., se A.C.G.* Eicosapentaenoic acid and aspirin, alone and in combination, for the prevention of colorectal adenomas (seAFOod Polyp Prevention trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2 × 2 factorial trial. *Lancet.* 392(10164): 2583–2594. 2018.
166. *Chan A.T., Ogino S., Fuchs C.S.* Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N. Engl. J. Med.* 356(21): 2131–2142. 2007.

167. Jiang M.J., Dai J.J., Gu D.N., Huang Q., Tian L. Aspirin in pancreatic cancer: chemopreventive effects and therapeutic potentials. *Biochim. Biophys. Acta.* 1866(2): 163–176. 2016.
168. Ye X., Fu J., Yang Y., Gao Y., Liu L., Chen S. Frequency-risk and duration-risk relationships between aspirin use and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 8(7): e71522. 2013.
169. Vidal A.C., Howard L.E., Moreira D.M., Castro-Santamaria R., Andriole G.L., Freedland S.J. Aspirin, NSAIDs, and risk of prostate cancer: results from the REDUCE study. *Clin. Cancer Res.* 21(4): 756–762. 2015.
170. Lucotti S., Cerutti C., Soyer M., Gil-Bernabe A.M., Gomes A.L., Allen P.D., Smart S., Markelc B., Watson K., Armstrong P.C., Mitchell J.A., Warner T.D., Ridley A.J., Muschel R.J. Aspirin blocks formation of metastatic intravascular niches by inhibiting platelet-derived COX-1/thromboxane A2. *J. Clin. Invest.* 129(5):1845–1862. 2019.
171. Nguyen T.A., Diodati J.G., Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45(8): 1157–1164. 2005.
172. 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.* 21(2): 85–93. 2010.
173. Rodriguez-Miguel A., Garcia-Rodriguez L.A., Gil M., Montoya H., Rodriguez-Martin S., de Abajo F.J. Clopidogrel and Low-Dose Aspirin, Alone or Together, Reduce Risk of Colorectal Cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 17(10): 2024–2033 e2. 2019.
174. Hicks B.M., Murray L.J., Hughes C., Cardwell C.R. Clopidogrel use and cancer-specific mortality: a population-based cohort study of colorectal, breast and prostate cancer patients. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 24(8): 830–840. 2015.
175. Elmariah S., Doros G., Benavente O.R., Bhatt D.L., Connolly S.J., Yusuf S., Steinhubl S.R., Liu Y., Hsieh W.H., Yeh R.W., Mauri L. Impact of Clopidogrel Therapy on Mortality and Cancer in Patients With Cardiovascular and Cerebrovascular Disease: A Patient-Level Meta-Analysis. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 11(1): e005795. 2018.
176. Serebruany V.L., Dinicolantonio J.J., Can M.M., Pershukov I.V., Kuliczowski W. Gastrointestinal adverse events after dual antiplatelet therapy: clopidogrel is safer than ticagrelor, but prasugrel data are lacking or inconclusive. *Cardiology.* 126(1): 35–40. 2013.
177. Gresele P., Momi S., Malvestiti M., Sebastiano M. Platelet-targeted pharmacologic treatments as anti-cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 36(2): 331–355. 2017.
178. Kotronias R.A., Kwok C.S., Wong C.W., Kinnaird T., Zaman A., Mamas M.A. Cancer Event Rate and Mortality with Thienopyridines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 40(3): 229–240. 2017.
179. Leader A., Zelikson-Saporta R., Pereg D., Spectre G., Rozovski U., Raanani P., Hermoni D., Lishner M. The Effect of Combined Aspirin and Clopidogrel Treatment on Cancer Incidence. *Am. J. Med.* 130(7): 826–832. 2017.
180. Durrant T.N., van den Bosch M.T., Hers I. Integrin alphaIIb beta3 outside-in signaling. *Blood.* 130(14): 1607–1619. 2017.
181. Lavergne M., Janus-Bell E., Schaff M., Gachet C., Mangin P.H. Platelet Integrins in Tumor Metastasis: Do They Represent a Therapeutic Target? *Cancers (Basel).* 9(10): 1–17. 2017.
182. Amirkhosravi A., Mousa S.A., Amaya M., Blaydes S., Desai H., Meyer T., Francis J.L. Inhibition of tumor cell-induced platelet aggregation and lung metastasis by the oral GpIIb/IIIa antagonist XV454. *Thromb. Haemost.* 90(3): 549–554. 2003.
183. Zhang W., Dang S., Hong T., Tang J., Fan J., Bu D., Sun Y., Wang Z., Wisniewski T. A humanized single-chain antibody against beta 3 integrin inhibits pulmonary metastasis by preferentially fragmenting activated platelets in the tumor microenvironment. *Blood.* 120(14): 2889–2898. 2012.
184. Chew D.P., Bhatt D.L., Sapp S., Topol E.J. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation.* 103(2): 201–206. 2001.
185. Schwarz M., Meade G., Stoll P., Ylanne J., Bassler N., Chen Y.C., Hagemeyer C.E., Ahrens I., Moran N., Kenny D., Fitzgerald D., Bode C., Peter K. Conformation-specific blockade of the integrin GPIIb/IIIa: a novel antiplatelet strategy that selectively targets activated platelets. *Circ. Res.* 99(1): 25–33. 2006.
186. Li J., Vootukuri S., Shang Y., Negri A., Jiang J.K., Nedelman M., Diacovo T.G., Filizola M., Thomas C.J., Collier B.S. RUC-4: a novel alphaIIb beta3 antagonist for prehospital therapy of myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 34(10): 2321–2329. 2014.
187. Gieseler F., Ungefroren H., Settmacher U., Hollenberg M.D., Kaufmann R. Proteinase-activated receptors (PARs) - focus on receptor-receptor-interactions and their physiological and pathophysiological impact. *Cell Commun. Signal.* 11: 86. 2013.
188. Wojtukiewicz M.Z., Hempel D., Sierko E., Tucker S.C., Honn K.V. Protease-activated receptors (PARs)—biology and role in cancer invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 34(4): 775–796. 2015.
189. Posma J.J., Posthuma J.J., Spronk H.M. Coagulation and non-coagulation effects of thrombin. *J. Thromb. Haemost.* 14(10): 1908–1916. 2016.

190. Liu X., Yu J., Song S., Yue X., Li Q. Protease-activated receptor-1 (PAR-1): a promising molecular target for cancer. *Oncotarget*. 8(63): 107334–107345. 2017.
191. Wojtukiewicz M.Z., Hempel D., Sierko E., Tucker S.C., Honn K.V. Endothelial Protein C Receptor (EPCR), Protease Activated Receptor-1 (PAR-1) and Their Interplay in Cancer Growth and Metastatic Dissemination. *Cancers (Basel)*. 11(1): 1–18. 2019.
192. Chanakira A., Westmark P.R., Ong I.M., Sheehan J.P. Tissue factor-factor VIIa complex triggers protease activated receptor 2-dependent growth factor release and migration in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 145(1): 167–175. 2017.
193. Covic L., Kuliopulos A. Protease-Activated Receptor 1 as Therapeutic Target in Breast, Lung, and Ovarian Cancer: Pepducin Approach. *Int. J. Mol. Sci.* 19(8): 1–16. 2018.
194. Goto S., Ogawa H., Takeuchi M., Flather M.D., Bhatt D.L., Investigators J.L. Double-blind, placebo-controlled Phase II studies of the protease-activated receptor 1 antagonist E5555 (atopaxar) in Japanese patients with acute coronary syndrome or high-risk coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 31(21): 2601–2613. 2010.
195. Sun J., Du Y., Zhang X., Wang Z., Lin Y., Song Q., Wang X., Guo J., Li S., Nan J., Yang J. Discovery and evaluation of Atopaxar hydrobromide, a novel JAK1 and JAK2 inhibitor, selectively induces apoptosis of cancer cells with constitutively activated STAT3. *Invest. New Drugs*. 38(4): 1003–1011. 2019.
196. Gresele P., Momi S., Falcinelli E. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 72(4): 634–646. 2011.
197. Rhodes E.L., Misch K.J., Edwards J.M., Jarrett P.E. Dipyridamole for treatment of melanoma. *Lancet*. 1(8430): 655–712. 1985.
198. Todd K.E., Gloor B., Lane J.S., Isacoff W.H., Reber H.A. Resection of locally advanced pancreatic cancer after downstaging with continuous-infusion 5-fluorouracil, mitomycin-C, leucovorin, and dipyridamole. *J. Gastrointest. Surg.* 2(2): 159–166. 1998.
199. New M.L., White C.M., McGonigle P., McArthur D.G., Dwyer-Nield L.D., Merrick D.T., Keith R.L., Tennis M.A. Prostacyclin and EMT Pathway Markers for Monitoring Response to Lung Cancer Chemoprevention. *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 11(10): 643–654. 2018.
200. Keith R.L., Blatchford P.J., Kittelson J., Minna J.D., Kelly K., Massion P.P., Franklin W.A., Mao J., Wilson D.O., Merrick D.T., Hirsch F.R., Kennedy T.C., Bunn P.A., Jr., Geraci M.W., Miller Y.E. Oral iloprost improves endobronchial dysplasia in former smokers. *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 4(6): 793–802. 2011.
201. Dwyer-Nield L., Hickey G.A., Friedman M., Choo K., McArthur D.G., Tennis M.A., New M.L., Geraci M., Keith R.L. The Second-Generation PG12 Analogue Treprostinil Fails to Chemoprevent Tumors in a Murine Lung Adenocarcinoma Model. *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 10(11): 671–679. 2017.
202. Sarkar S., Alam M.A., Shaw J., Dasgupta A.K. Drug delivery using platelet cancer cell interaction. *Pharm. Res.* 30(11): 2785–2794. 2013.
203. Cagel M., Grotz E., Bernabeu E., Moreton M.A., Chiappetta D.A. Doxorubicin: nanotechnological overviews from bench to bedside. *Drug Discov. Today*. 22(2): 270–281. 2017.
204. Xu P., Zuo H., Zhou R., Wang F., Liu X., Ouyang J., Chen B. Doxorubicin-loaded platelets conjugated with anti-CD22 mAbs: a novel targeted delivery system for lymphoma treatment with cardiopulmonary avoidance. *Oncotarget*. 8(35): 58322–58337. 2017.
205. Li J., Sharkey C.C., Wun B., Liesveld J.L., King M.R. Genetic engineering of platelets to neutralize circulating tumor cells. *J. Control. Release*. 228: 38–47. 2016.
206. Du Y., Chen B. Combination of drugs and carriers in drug delivery technology and its development. *Drug. Des Devel. Ther.* 13: 1401–1408. 2019.
207. Hu Q., Sun W., Qian C., Wang C., Bomba H.N., Gu Z. Anticancer Platelet-Mimicking Nanovehicles. *Adv. Mater.* 27(44): 7043–7050. 2015.
208. Shang Y., Wang Q., Wu B., Zhao Q., Li J., Huang X., Chen W., Gui R. Platelet-Membrane-Camouflaged Black Phosphorus Quantum Dots Enhance Anticancer Effect Mediated by Apoptosis and Autophagy. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 11(31): 28254–28266. 2019.
209. Kim M.W., Lee G., Niidome T., Komohara Y., Lee R., Park Y.I. Platelet-Like Gold Nanostars for Cancer Therapy: The Ability to Treat Cancer and Evade Immune Reactions. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 8(133): 1–11. 2020.
210. Kailashiya J., Gupta V., Dash D. Engineered human platelet-derived microparticles as natural vectors for targeted drug delivery. *Oncotarget*. 10(56): 5835–5846. 2019.
211. Wu M., Le W., Mei T., Wang Y., Chen B., Liu Z., Xue C. Cell membrane camouflaged nanoparticles: a new biomimetic platform for cancer photothermal therapy. *Int. J. Nanomed.* 14: 4431–4448. 2019.
212. Klement G.L., Yip T.T., Cassiola F., Kikuchi L., Cervi D., Podust V., Italiano J.E., Wheatley E., Abou-Slaybi A., Bender E., Almog N., Kieran M.W., Folkman J. Platelets actively sequester angiogenesis regulators. *Blood*. 113(12): 2835–2842. 2009.
213. Nilsson R.J., Balaj L., Hulleman E., van Rijn S., Pegtel D.M., Walraven M., Widmark A., Geritsen W.R., Verheul H.M., Vandertop W.P., Noske D.P., Skog J., Wurdinger T. Blood platelets contain tumor-derived RNA biomarkers. *Blood*. 118(13): 3680–3683. 2011.

214. Calverley D.C., Phang T.L., Choudhury Q.G., Gao B., Oton A.B., Weyant M.J., Geraci M.W. Significant downregulation of platelet gene expression in metastatic lung cancer. *Clin. Transl. Sci.* 3(5): 227–232. 2010.
215. Dovizio M., Bruno A., Contursi A., Grande R., Patrignani P. Platelets and extracellular vesicles in cancer: diagnostic and therapeutic implications. *Cancer Metastasis Rev.* 37(2–3): 455–467. 2018.
216. Best M.G., Sol N., Kooi I., Tannous J., Westerman B.A., Rustenburg F., Schellen P., Verschueren H., Post E., Koster J., Ylstra B., Ameziane N., Dorsman J., Smit E.F., Verheul H.M., Noske D.P., Reijneveld J.C., Nilsson R.J.A., Tannous B.A., Wesseling P., Wurdinger T. RNA-Seq of Tumor-Educated Platelets Enables Blood-Based Pan-Cancer, Multiclass, and Molecular Pathway Cancer Diagnostics. *Cancer Cell.* 28(5): 666–676. 2015.
217. Mege D., Panicot-Dubois L., Ouaiissi M., Robert S., Sielezneff I., Sastre B., Dignat-George F., Dubois C. The origin and concentration of circulating microparticles differ according to cancer type and evolution: A prospective single-center study. *Int. J. Cancer.* 138(4): 939–948. 2016.
218. Wang C.C., Tseng C.C., Chang H.C., Huang K.T., Fang W.F., Chen Y.M., Yang C.T., Hsiao C.C., Lin M.C., Ho C.K., Yip H.K. Circulating microparticles are prognostic biomarkers in advanced non-small cell lung cancer patients. *Oncotarget.* 8(44): 75952–75967. 2017.
219. Sudhakar A. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *J. Cancer Sci. Ther.* 1(2): 1–4. 2009.
220. Wu T., Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response. *Cancer Lett.* 387: 61–68. 2017.

Platelets in Cancer Diseases

V. S. Shpakova^{a, *} and S. P. Gambaryan^a

^a*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

**e-mail: spakovavalentina@gmail.com*

Platelets play a crucial role in hemostasis, participate in immune response, inflammation, angiogenesis and tissue regeneration. On the other hand, platelets can actively participate in different pathological processes including tumorigenesis. Platelets can directly interact with cancer cells in circulation and contribute to metastasis, tumor angiogenesis and outgrowth. During the last few decades a large amount of data concerning platelet engagement in cancer progression was accumulated. These data require thorough analysis and systematization in view of the fact that even though platelets can be involved in cancer development and metastasis due to their physiological characteristics their role can be exaggerated. In this review, interplay between platelets and cancer is discussed. In addition, we provide an insight into platelet-targeted pharmacologic approaches to cancer treatment and their limitations, as well as the potential role of platelets and platelet microparticles in innovative therapeutic approaches.

Keywords: platelets, cancer, anticancer therapy, thrombocytosis, tumor angiogenesis, antiplatelet therapy, microparticles

ЦИТИРОВАТЬ:

Шпакова В.С., Гамбарян С.П. Роль тромбоцитов в онкологических заболеваниях. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 106(10): 1209–1237.

DOI: 10.31857/S0869813920100106

TO CITE THIS ARTICLE:

Shpakova V.S., Gambaryan S.P. Platelets in Cancer Diseases. *Russian Journal of Physiology.* 106(10): 1209–1237.

DOI: 10.31857/S0869813920100106