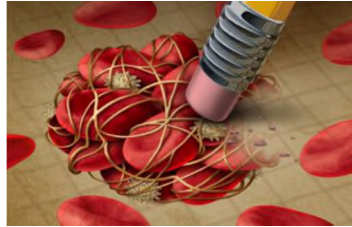




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΗΝ
ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ"**

υπό

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Κ. ΓΙΑΓΚΑ

ΒΙΟΛΟΓΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Αλέξανδρος Τσελέπης, Ομότιμος Καθηγητής *Βιοχημείας – Κλινικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Αλέξανδρος Τσελέπης, Ομότιμος Καθηγητής Βιοχημείας – Κλινικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων - (*Επιβλέπων*),
2. Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
3. Καλλιρόη Καλαντζή, Καρδιολόγος, Ιωάννινα

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: The role of platelets in carcinogenesis

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Μετά από μια ενδελεχή αναζήτηση βιβλιογραφιών, μελέτη βιβλίων και εργασιών, με τη βοήθεια του Θεού κατάφερα να φέρω εις πέρας τη συγγραφή αυτού του πονήματος. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Τσελέπη για τις πολύτιμες συμβουλές του και για την καθοδήγησή του στη συγγραφή αυτής της εργασίας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τις γραμματείς του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών κα. Κλέτσου, κα. Σπηλιώτη και κα. Σάκκα για τη βοήθειά τους και τις συμβουλές τους καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους φίλους μου για την πολύτιμη ψυχολογική συμπαράστασή τους καθ' όλη τη διάρκεια συγγραφής αυτής της εργασίας.

Περίληψη

Τα αιμοπετάλια είναι τα μικρότερα κύτταρα του αίματος και προέρχονται από τα μεγακαρυοκύτταρα. Είναι απύρηντα με πολυάριθμα κοκκία με ποικίλα βιοδραστικά συστατικά. Κύρια βιολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι η αιμόσταση δηλαδή η ακεραιότητα των αιμοφόρων αγγείων και η διακοπή της αιμορραγίας σε περίπτωση τραυματισμού. Τα αιμοπετάλια έχουν ενεργό ρόλο και στη φλεγμονή, στην ανοσολογική απόκριση και στη νεοαγγείωση. Κάθε διαταραχή της αιμόστασης και της φυσιολογικής λειτουργίας των αιμοπεταλίων μπορεί να οδηγήσει στη θρόμβωση και την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Παθοφυσιολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι η εμπλοκή τους στην εξέλιξη του καρκίνου.

Τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με τα καρκινικά κύτταρα είτε άμεσα μέσω υποδοχέων της πλασματικής τους μεμβράνης όπως αIIb/β3, α2β1, ανβ3, αββ1, CLEC-2, ποδοπλανίνη, PAR, γαλεκτίνη-3, γαλεκτίνη-9, GPVI, καδερίνη-6, CD44, CD97, PSGL-1, P-σελεκτίνη, βλεννίνη, ADAM9 είτε έμμεσα μέσω της γεφύρωσης των υποδοχέων της πλασματικής τους μεμβράνης με μία πρωτεΐνη όπως ινωδογόνο, ινώδες, παράγοντας Von Willebrand, ινωδονεκτίνη, κολλαγόνο, θρομβίνη. Τα μικροσωματίδια των αιμοπεταλίων συνεισφέρουν σε ποικίλους φυσιολογικούς και παθολογικούς μηχανισμούς όπως στην ανάπτυξη του όγκου και στη μετάσταση.

Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μπορούν να ρυθμίζουν το μικροπεριβάλλον του όγκου με την απελευθέρωση μικροσωματιδίων που περιέχουν πολλαπλούς παράγοντες ανάπτυξης. Συμμετέχουν στη λεμφαγγειογένεση καθώς και στην αγγειογένεση του όγκου με απελευθέρωση αγγειογενετικών παραγόντων. Αυξητικοί παράγοντες των αιμοπεταλίων μπορούν να διευκολύνουν την επιθηλιακή-μεσεγχοματική μετάπτωση των καρκινικών κυττάρων και την ενδαγγείωση των καρκινικών κυττάρων. Η έκκριση διαφόρων παραγόντων από τα αιμοπετάλια στοχεύει στη διαφυγή από την ανοσολογική επιτήρηση με ρύθμιση των λευκοκυττάρων και στην απόκτηση αντίστασης στην απόπτωση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος με επακόλουθο την προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στο ενδοθήλιο του αιμοφόρου αγγείου, την εξαγγείωση και την εισβολή σε νέες μεταστατικές θέσεις και ανάπτυξη δευτερογενών όγκων. Τα αιμοπετάλια έχουν την ικανότητα να συσσωρεύονται γύρω από τα καρκινικά κύτταρα σχηματίζοντας θρόμβους μικροόγκου με σκοπό να προστατέψουν τα καρκινικά κύτταρα από την ανοσολογική επιτήρηση και από τις υψηλές δυνάμεις διάτμησης μέσα στα αιμοφόρα αγγεία. Οι θρόμβοι μικροόγκου εμβολίζουν μικρά αγγεία και δημιουργούν νέες θέσεις εξαγγείωσης των καρκινικών κυττάρων με αποτέλεσμα τη μετάστασή τους σε άλλα όργανα.

Η αναστολή των αιμοπεταλίων και ο αποκλεισμός της αλληλεπίδρασης των αιμοπεταλίων με τα καρκινικά κύτταρα αποτελούν στρατηγικό στόχο για την καταστολή της ανάπτυξης του όγκου και της μετάστασης. Η χορήγηση ασπιρίνης, νέων αντιαιμοπεταλικών φαρμάκων όπως κλοπιδογρέλης, τικαγκρελόρης, μη στερεοειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, αναστολέων κυκλοοξυγενασών, αντισωμάτων αποκλεισμού υποδοχέων αιμοπεταλίων αλλά και αιμοπεταλίων φορέων αντικαρκινικών παραγόντων με ταυτόχρονη εκτίμηση και του αιμορραγικού κινδύνου του ασθενή για την αποτροπή πιθανών παρενεργειών όπως η αιμορραγία, αποτελούν μια υποσχόμενη λύση ως συνοδά αντικαρκινικά φάρμακα.

Λέξεις- Κλειδιά: αιμοπετάλια, καρκίνος, όγκος, καρκινικά κύτταρα

Abstract

Platelets are the smallest blood cells derived from megakaryocytes. They are non-nucleated with numerous granules with a variety of bioactive components. The main biological function of platelets is hemostasis, i.e. the integrity of blood vessels and inhibition of bleeding in case of injury. Platelets also play an active role in inflammation, immune response and neovascularization. Any disturbance of hemostasis and normal platelet function can lead to thrombosis and the appearance of cardiovascular diseases. Pathophysiological function of platelets is their involvement in cancer progression.

Platelets interact with tumor cells either directly through their plasma membrane receptors such as α IIb/ β 3, α 2 β 1, α β 3, α 6 β 1, CLEC-2, podoplanin, PAR, galectin-3, galectin-9, GPVI, cadherin-6, CD44, CD97, PSGL-1, P-selectin, mucin, ADAM9 or indirectly through the bridging of their plasma membrane receptors with a protein such as fibrinogen, fibrin, Von Willebrand factor, fibronectin, collagen, thrombin. Platelet microparticles contribute to a variety of physiological and pathological mechanisms such as tumor growth and metastasis.

Activated platelets can modulate the tumor microenvironment by releasing microparticles containing multiple growth factors. They participate in lymphangiogenesis as well as tumor angiogenesis by releasing angiogenic factors. Platelet growth factors can facilitate epithelial-mesenchymal transition of tumor cell and tumor cell intravasation. The secretion of various factors by platelets is aimed at evading immune surveillance by regulating leukocytes and acquiring resistance to apoptosis of circulating tumor cells in the bloodstream with subsequent adhesion of cancer cells to the blood vessel endothelium, extravasation and invasion in new metastatic sites and development of secondary tumors. Platelets have the ability to aggregate around cancer cells forming micro tumor thrombi in order to protect the cancer cells from immune surveillance and high shear forces within the blood vessels. Micro tumor thrombi embolize small vessels and create new extravasation sites for cancer cells resulting in their metastasis to other organs.

Platelet inhibition and blocking the interaction of platelets with cancer cells is a strategic goal to suppress tumor growth and metastasis. The administration of aspirin, new antiplatelet drugs such as clopidogrel, ticagrelor, non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase inhibitors, platelet receptor blocking antibodies and platelet carriers of anticancer agents with simultaneous assessment of the patient's bleeding risk to prevent possible side effects such as bleeding, are a promising solution as adjunctive anticancer drugs.

Key words: platelets, cancer, tumor, cancer cell, tumor cell

Ευρετήριο ακρωνύμιων και συντμήσεων

- AA:** (*arachidonic acid*), αραχιδονικό οξύ
- ADAM9:** (*ADAM metalloproteinase domain 9*), ADAM μεταλλοπεπτιδάση 9
- ADP:** (*adenosine diphosphate*), διφοσφορική αδενοσίνη
- Akt: PKB,** (*protein kinase B*), πρωτεϊνική κινάση B
- aPD-1:** (*anti-PD-1 antibody*), μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-PD-1
- ASA:** (*acetylsalicylic acid*), ακετυλοσαλικυλικό οξύ
- ATP:** (*adenosine triphosphate*), τριφοσφορική αδενοσίνη
- $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$, $\alpha \nu\beta 3$:** (*integrin $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$, $\alpha \nu\beta 3$*), ιντεγκρίνες
- bFGF:** (*basic Fibroblast growth factor*), βασικός αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών
- CEA:** (*carcinoembryonic antigen*), καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο
- CCL5: RANTES**
- CCL21:** (*C-C motif chemokine ligand 21*), χυμοκίνη - προσδέτης 21 με μοτίβο C-C
- CCR7:** (*C-C chemokine receptor 7*), C-C υποδοχέας χυμοκίνης τύπου 7
- CD4⁺ T:** (*CD4⁺ T cell*), T βοηθητικό λεμφοκύτταρο
- CD8⁺ T:** (*CD8⁺ T cell*), κυτταροτοξικό T λεμφοκύτταρο
- CD40L: CD154,** (*CD40 ligand*), προσδέτης του CD40
- CLEC-2:** (*C-type lectin-like type II*), γλυκοπρωτεΐνη τύπου II που μοιάζει με λεκτίνη τύπου C
- c-Mpl:** (*thrombopoietin receptor*), υποδοχέας θρομβοποιητίνης
- COX(-1,-2):** (*cyclooxygenase*), κυκλοοξυγενάση
- COXIBs:** (*cyclooxygenase inhibitors*), αναστολείς κυκλοοξυγενάσης
- CTCs:** (*circulating tumor cells*), κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα
- CXCL(4,5,7,12):** (*chemokine (C-X-C motif) ligand*), χυμοκίνη - προσδέτης με μοτίβο C-X-C
- DC:** (*dendritic cells*), δενδριτικά κύτταρα
- DIC:** (*distributed intravascular coagulation*), διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- DOX:** (*doxorubicin*), δοξορουβικίνη
- ECM:** (*extracellular matrix*), εξωκυττάρια μήτρα, βασική μεμβράνη
- EGF:** (*epidermal growth factor*), επιδερμικός αυξητικός παράγοντας
- EGFRvIII:** (*epidermal growth factor receptor variant III*), υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα III
- EMMPRIN: CD147,** (*extracellular matrix metalloproteinase inducer*), επαγωγέας μεταλλοπρωτεϊνάσης εξωκυτταρικής μήτρας
- EMPs:** (*endothelial microparticles*), μικροσωματίδια ενδοθηλιακών κυττάρων
- EMT:** (*epithelial-mesenchymal transition*), επιθηλιακή - μεσεγχυματική μετάπτωση
- E-selectin:** (*endothelial selectin*), E-σελεκτίνη
- FAP:** (*familial adenomatous polyposis*), οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση
- FcγRIIa:** (*platelet Fc receptor*), υποδοχέας Fc αιμοπεταλίων
- FGFs:** (*fibroblast growth factors*), αυξητικοί παράγοντες ινοβλαστών

G-CSF: (*granulocyte colony - stimulating factor*), παράγοντας διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων

GITRL: (*glucocorticoid-induced TNF related protein ligand*), πρωτεϊνικός προσδέτης σχετιζόμενος με TNF επαγόμενος από γλκοκορτικοειδές

GM-CSF: (*granulocyte - macrophage colony - stimulating factor*), παράγοντας διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων - μακροφάγων

GP(VI, Ib-IX-V, Iba, IIb-IIIa, Ib): (*glycoprotein*), γλυκοπρωτεΐνες

GPIIb-IIIa: aIIbβ3, (*glycoprotein IIb-IIIa, integrin aIIbβ3*), ιντεγκρίνη aIIbβ3

GPCRs: (*G protein-coupled receptors*), υποδοχείς συζευγμένοι με G πρωτεΐνες

hemITAM: (*hemi-immunoreceptor tyrosine-based activation motif*), μοτίβο ενεργοποίησης με βάση την τυροσίνη

HER-2(Her2/Neu): (*human epidermal growth factor receptor 2*), υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2

HGF: (*hepatocyte growth factor*), αυξητικός παράγοντας ηπατοκυττάρων

Hsp47: (*heat shock protein 47*), πρωτεΐνη θερμικού σοκ 47

HMGB1: (*high-mobility group box1*), ομάδα πρωτεϊνών υψηλής κινητικότητας

ICAM-1: (*intercellular adhesion molecule 1*), μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης 1

IFN(-α,-γ): (*interferon α,γ*), ιντερφερόνη α,γ

IGF: (*Insulin-like growth factor*), αυξητικός παράγοντας τύπου ινσουλίνης

IgG: (*immunoglobulin G*), ανοσοσφαιρίνη Γ

IL(-1,-1β,-3,-6,-7,-8,-22): (*interleukin*), ιντερλευκίνη

LECs: (*lymphatic endothelial cells*), λεμφικά ενδοθηλιακά κύτταρα

LMP-I: (*latent membrane protein*), αφανής διαμεμβρανική πρωτεΐνη

LPA: (*lysophosphatidic acid*), λυσοφωσφατιδικό οξύ

LPAR: (*lysophosphatidic acid receptor*), υποδοχέας λυσοφωσφατιδικού οξέος

LPS: (*lipopolysaccharide*), λιποπολυσακχαρίτης

LTβR: (*lymphotoxin β receptor*), β - υποδοχέας λεμφοτοξίνης

mAbs: (*monoclonal antibodies*), μονοκλωνικά αντισώματα

Mac-1: (*macrophage-1 antigen*), αντιγόνο 1 μακροφάγου

MAPK: (*mitogen-activated protein kinase*), πρωτεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούν τη μίτωση

MCP-1: CCL2, (*monocyte chemotactic protein 1*), χημειοτακτική πρωτεΐνη 1 μονοκύτταρου

MelanA/Mart-1: (*melanocyte antigen A/melanoma antigen recognized by T cells 1*), Αντιγόνο μελανοκυττάρων A /Αντιγόνο 1 Μελανώματος αναγνωρίσιμο από τα T-κύτταρα

MET: (*mesenchymal-epithelial transition*), μεσεγχυματική - επιθηλιακή μετάπτωση

MHC-1: (*major histocompatibility complex*), σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας τάξεως 1

MIF: (*macrophage migration inhibitory factor*), ανασταλτικός παράγοντας μετανάστευσης μακροφάγων

miR(-223,-320b): (*miRNA*), μικρό μη κωδικό RNA

MMP(-2,-9), MMPs: (*matrix metalloproteinase*): μεταλλοπρωτεΐνάση στρώματος

MT1-MMP: (*membrane type 1 - matrix metalloproteinase*), μεμβρανικού τύπου 1 μεταλλοπρωτεΐνάση στρώματος

MVs, MPs: (*microvesicles, microrparticles*), μικροσωματίδια

NSCLC: (*non-small cell lung cancer*), μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα

NETs: (*neutrophil extracellular traps*), εξωκυττάρια παγίδες ουδετεροφύλων

NK: (*Natural killer*), κύτταρα Φονείς

PAI-1: (*type I plasminogen activator inhibitor*), αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου I

PAMPs: (*pathogen associated molecular patterns*), μοριακά μοτίβα σχετιζόμενα με μικροοργανισμούς

PAR(-1,-4): (*protease activated receptor*), υποδοχείς που ενεργοποιούνται από πρωτεάση

PDGF: (*platelet-derived growth factor*), αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων

PDGFR: (*platelet-derived growth factor receptor*), υποδοχέας αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων

PD-L1: (*programmed death ligand 1*), προσδέτης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1

PD-1: (*programmed death-1*), ανοσοανασταλτικός συνυποδοχέας προγραμματισμένου θανάτου 1

PECAM: CD31, (*platelet endothelial cell adhesion molecule*), μόριο προσκόλλησης ενδοθηλιακών κυττάρων
- αιμοπεταλίων

PF4: (*platelet factor 4*), παράγοντας αιμοπεταλίων 4

PGE₂: (*prostaglandin E₂*), προσταγλανδίνη E₂

PGG₂: (*prostaglandin G₂*), προσταγλανδίνη G₂

PGH₂: (*prostaglandin H₂*), προσταγλανδίνη H₂

PGI₂: (*prostacyclin*), προστακυκλίνη

PLA₂: (*phospholipase A₂*), φωσφολιπάση A₂

PMVs, pMVs, PMPs: (*platelet microvesicles, platelet microrparticles*), μικροσωματίδια αιμοπεταλίων

PRP: (*platelet rich plasma*), πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια

PSGL-1: (*P-selectin glycoprotein ligand 1*), γλυκοπρωτεΐνη προσδέτης 1 της P-σελεκτίνης

P-selectin: (*platelet selectin*), P-σελεκτίνη

P2Y₁, P2Y₁₂: (*purinergic receptor 2Y₁, 2Y₁₂*), πουρινεργικός υποδοχέας 2Y₁, 2Y₁₂

RANKL: (*receptor activator of NF-kB ligand*), ενεργοποιητής του υποδοχέα του προδότη NF-kB

RANTES: (*regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted*), χυμοκίνη των αιμοπεταλίων
που ρυθμίζει την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων

RGD: (*Arg-Gly-Asp*), αργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό οξύ

SA: (*salicylic acid*), σαλικυλικό οξύ

SDF-1: (*stromal cell derived factor-1*), παράγοντας στρωματικών κυττάρων 1

TBK-1: (*TANK-binding kinase 1*), κινάση δέσμησης TANK 1

TCIPA: (*Tumour cell-induced platelet aggregation*), καρκινική κυτταροεπαγόμενη συσσώρευση αιμοπεταλίων

TF: (*tissue factor*), Ιστικός παράγοντας

TGF(-β,-β1): (*transforming growth factor*), μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας

TKIs: (*tyrosine kinase inhibitors*), αναστολείς κινάσης της τυροσίνης

TLRs , TLR(1-10): (*Toll-like receptor*), Υποδοχείς τύπου Toll

TMVs: (*tumor-derived microvesicles*), μικροσωματίδια όγκων

TNF(-α): (*tumor necrosis factor*), παράγοντας νέκρωσης όγκων

TRAIL: (*TNF-related apoptosis inducing ligand*), συνδέτης που προκαλεί απόπτωση που σχετίζεται με τον παράγοντα νέκρωσης όγκου TNF

TSP1: (*thrombospondin-1*), θρομβοσπονδίνη-1

TxA₂: (*thromboxane A₂*), Θρομβοξάνιο A₂

TXAS: (*thromboxane synthase*), συνθάση του θρομβοξανίου

uPA: (*urokinase - type plasminogen activator*), ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης

VCAM-1: (*vascular cell adhesion molecule 1*), μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων 1

VEGF(-C,-D): (*vascular endothelial growth factor*), αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

VEGFR(-2,-3): (*vascular endothelial growth factor receptor*), υποδοχέας αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα

vWF: (*von Willebrand factor*), παράγοντας Von Willebrand

(15(s),11-)HETE: (*hydroxyicosatetraenoic acid*), υδροξυεικοσατετραενοϊκό οξύ

ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	4
Abstract.....	5
Ευρετήριο ακρωνύμων και συντμήσεων.....	6
Κεφάλαιο 1 Αιμοπετάλια.....	11
- 1.1 Προέλευση αιμοπεταλίων.....	12
- 1.2 Δομή αιμοπεταλίων.....	14
- 1.3 Λειτουργίες αιμοπεταλίων	
- 1.3.1 Αιμόσταση	16
- 1.3.2 Φλεγμονή – Ανοσολογική απόκριση.....	20
- 1.3.3 Θρόμβωση.....	24
- 1.3.4 Μικροσωματίδια αιμοπεταλίων	28
Κεφάλαιο 2 Καρκινογένεση.....	32
- 2.1 Μικροσωματίδια καρκινικών κυττάρων.....	36
- 2.2 Αλληλεπιδράσεις αιμοπεταλίων – καρκινικών κυττάρων.....	39
- 2.3 Προστακυκλίνη PGI ₂ – Θρομβοξάνιο TXA ₂ – Προσταγλανδίνη PGE ₂	50
- 2.4 Αγγειογένεση.....	52
- 2.5 Λεμφοαγγειογένεση.....	54
- 2.6 Μετάσταση.....	55
- 2.7 Καρκίνος και ασπιρίνη.....	63
- 2.8 Άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.....	68
- 2.9 Φάρμακα αποκλεισμού αλληλεπίδρασης αιμοπεταλίων - καρκινικών κυττάρων – Αντικαρκινικά φάρμακα.....	70
Σύνοψη Διατριβής.....	75
Βιβλιογραφία.....	76

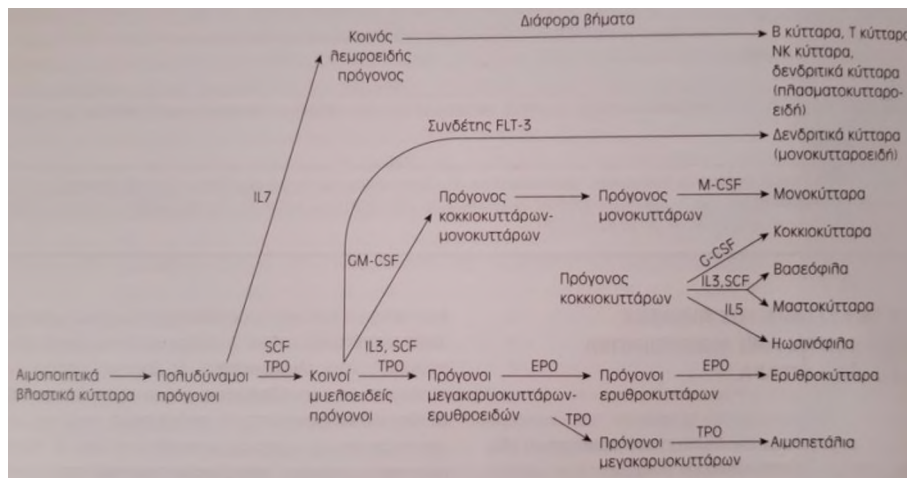
Κεφάλαιο 1 Αιμοπετάλια

Στα έμμορφα συστατικά του αίματος ανήκουν και τα αιμοπετάλια. Τα αιμοπετάλια αποτελούν κυτταρικά θραύσματα που προέρχονται από τα μεγακαρυοκύτταρα.¹ Είναι τα μικρότερα κύτταρα μέσα στο αίμα, είναι απύρηντα και ο φυσιολογικός του αριθμός κυμαίνεται από 150.000 έως 450.000/mm³.^{2,3,4} Τα αιμοπετάλια έχουν μικρή διάρκεια ζωής, περίπου 5 με 10 ημέρες.^{2,5} Από τη στιγμή που θα ελευθερωθούν στο αίμα, τα αιμοπετάλια κυκλοφορούν για περίπου 7 ημέρες και μετά απομακρύνονται από την κυκλοφορία του αίματος με τα μακροφάγα στο σπλήνα και στο ήπαρ.^{1,4,5}

1.1 Προέλευση αιμοπεταλίων

Τα πολυδύναμα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα έχουν τη δυναμικότητα να αναπτυχθούν σε μια μεγάλη ποικιλία διαφοροποιημένων κυττάρων. Αυτό οφείλεται στη δράση των μοριακών μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για τη διαφοροποίηση των κυττάρων.⁶ Ο σχηματισμός των αιμοπεταλίων είναι μία εκλεκτική ενορχηστρωμένη κυτταρική διαδικασία που περιλαμβάνει τη μεγακαρυοποίηση και τη θρομβοποίηση, διαδικασίες που περιλαμβάνουν τη δέσμευση των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων στο μυελό των οστών, τον πολλαπλασιασμό τους, την τελική διαφοροποίηση των προγόνων των μεγακαρυοκυττάρων και την ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων για την παραγωγή των αιμοπεταλίων.³

Τα αιμοπετάλια και τα ερυθρά αιμοσφαίρια επιμερίζονται μία κοινή οδό διαφοροποίησης μέχρι το στάδιο των προγόνων των μεγακαρυοκυττάρων και των κυττάρων της ερυθρής σειράς.⁷ (Εικόνα 1) Οι πρόγονοι των μεγακαρυοκυττάρων θα σχηματίσουν τελικά τα ώριμα μεγακαρυοκύτταρα που δίνουν γένεση στα αιμοπετάλια.¹



Εικόνα 1. Σχεδιάγραμμα της διαφοροποίησης των αιμοπεταλίων και των άλλων κυττάρων του αίματος από τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα.⁷

Τα μεγακαρυοκύτταρα αν και αποτελούν το 0,01% των εμπύρηνων κυττάρων του μυελού των οστών, είναι ταυτόχρονα και τα μεγαλύτερα κύτταρα στο μυελό των οστών.^{3,8}

Η ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων χαρακτηρίζεται από την αύξηση του μεγέθους τους και βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο διάφορων αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών με κυριότερη τη θρομβοποιητίνη.^{1,3,9}

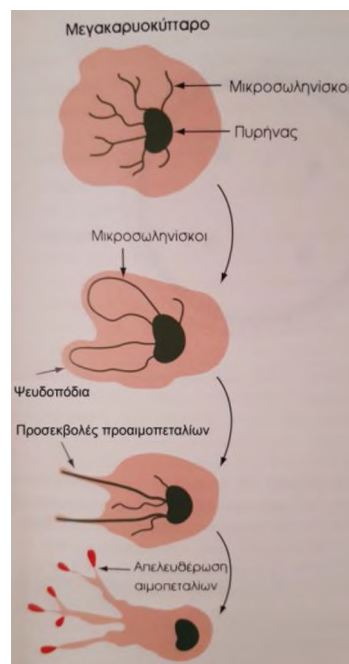
Τα ώριμα μεγακαρυοκύτταρα είναι μεγάλα κύτταρα με άφθονο κυτταρόπλασμα και κυτταροπλασματικά κοκκία καθώς και πολυπλοειδικό και πολυλοβωτό πυρήνα.¹

Χαρακτηριστικό των μεγακαρυοκυττάρων είναι οι εγκοιλώσεις της κυτταροπλασματικής μεμβράνης που διακλαδίζονται προς το εσωτερικό του κυττάρου και σχηματίζουν τις αφοριστικές μεμβράνες.² Με αυτό τον τρόπο, το κυτταροπλασματικό σύστημα μεμβρανών του μεγακαρυοκυττάρου λειτουργεί ως αποθήκη κυτταρικής μεμβράνης και επιτρέπει τη δημιουργία ψευδοποδίων.¹ Τα σχηματιζόμενα ψευδοπόδια περιέχουν όλα τα οργανύλλια των αιμοπεταλίων και ονομάζονται

προαιμοπετάλια.¹ Τα προαιμοπετάλια με τη δράση της θρομβοποιητίνης απελευθερώνονται από τα μεγακαρυοκύτταρα με κατάτμηση στη βάση τους στα ψευδοπόδια και δημιουργούν τα ώριμα αιμοπετάλια.^{1,9}

(Εικόνα 2)

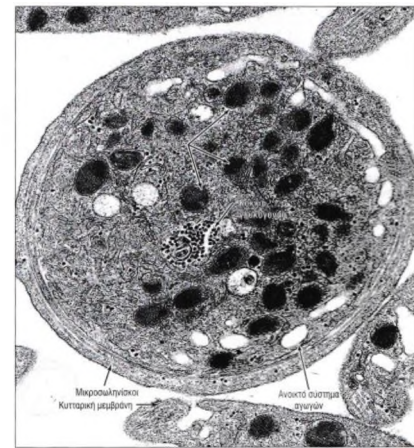
Κάθε μεγακαρυοκύτταρο παράγει 1000 με 3000 αιμοπετάλια.^{10,11} Ο χώρος που πραγματοποιείται ο σχηματισμός των αιμοπεταλίων είναι τα πνευμονικά τριχοειδή και τα μυελικά κολποειδή.¹ Η μεγακαρυοποίηση και η θρομβοποίηση ρυθμίζονται από τη δράση κυτταροκινών, κυρίως από τη θρομβοποιητίνη, μια ορμόνη που παράγεται στο ήπαρ και στα νεφρά.³ Η θρομβοποιητίνη είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που ρυθμίζει την παραγωγή των αιμοπεταλίων από το μυελό των οστών.⁷ Συγκεκριμένα, ο υποδοχέας c-Mpl των μεγακαρυοκυττάρων διεγείρεται εκλεκτικά από τη θρομβοποιητίνη και προάγει τόσο τη μεγακαρυοποίηση όσο και τη θρομβοποίηση.¹



Εικόνα 2. Σχηματική αναπαράσταση δημιουργίας αιμοπεταλίων από μεγακαρυοκύτταρα.¹

1.2 Δομή αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια ή θρομβοκύτταρα είναι απύρρηνα, δισκοειδή κυτταρικά θραύσματα με διάμετρο 2-4 μm .² (Εικόνα 3) Η δομή του σκελετού των ώριμων αιμοπεταλίων καθορίζεται στο επίπεδο των προαιμοπεταλίων των μεγακαρυοκυττάρων.¹ Τα αιμοπετάλια, αν και απύρρηνα, περιέχουν μια μεγάλη ποικιλία κυτταρικών οργανιδίων, κοκκίων και μιτοχονδρίων.³ Τα κοκκία είναι εκκριτικά κυστίδια που απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους είτε στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων είτε στο εξωκυττάριο υγρό με τη διαδικασία της εξωκύττωσης.



Εικόνα 3. Αιμοπετάλια ανθρώπου (φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο).²

Κάθε αιμοπετάλιο έχει μία περιφερική διαφανή ζώνη, το υαλομερές, και μία κεντρική ζώνη που περιέχει κοκκία, το κοκκιομερές.² Το αιμοπετάλιο περιέχει ένα ανοιχτό σύστημα αγωγών που συνδέεται με τις εγκολπώσεις της κυτταρικής μεμβράνης για να βοηθάει στην απελευθέρωση ενεργών μορίων που είναι αποθηκευμένα στο κυτταρόπλασμα.²

Στο υαλομερές παρουσιάζεται ένα πυκνό σωληναριακό σύστημα.² Η δεσμίδα των μικροσωληνίσκων στην περιφέρεια του αιμοπεταλίου βοηθάει στη διατήρηση του ωοειδούς - δισκοειδούς σχήματός του.^{1,2} Τα μόρια της ακτίνης και της μυοσίνης μπορούν να συναρμολογηθούν με τέτοιο τρόπο για το σχηματισμό ενός συσταλτού συστήματος που εμπλέκεται στην κίνηση και στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.² Η κυτταρική μεμβράνη καλύπτεται εξωτερικά με γλυκοπρωτεΐνες και γλυκοζαμινογλυκάνες που συμμετέχουν στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων.²

Στο κοκκιομερές βρίσκεται μια ποικιλία κοκκίων, κοκκία γλυκογόνου και μιτοχόνδρια.² Τα δ -κοκκία έχουν διάμετρο 250-300 nm και περιέχουν ανόργανα μόρια (ιόντα ασβεστίου), πολυφωσφορικά άλατα, μικρά οργανικά μόρια (ADP και ATP) και μπορούν να προσλαμβάνουν και να αποταμιεύουν σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη) από το αίμα.^{2,12} Τα α -κοκκία είναι τα μεγαλύτερα και τα πολυπληθέστερα κοκκία στο κυτταρόπλασμα των αιμοπεταλίων.³ Τα α -κοκκία έχουν διάμετρο 300-500 nm και περιέχουν σημαντικές πρωτεΐνες για την πρωτογενή αιμόσταση όπως ιντεγκρίνες ($\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$), υποδοχείς για ανοσοσφαιρίνες (GPVI, PECAM), αιμοστατικούς παράγοντες (P-σελεκτίνη, PF4), υποδοχείς πλούσιους σε λευκίνη (σύμπλοκο GPIb-IX-V), τετρασπανίνες (CD9), προσκολλητικές πρωτεΐνες

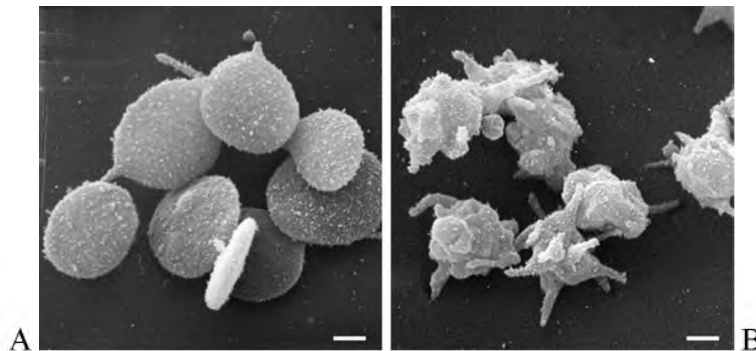
(παράγοντας Von Willebrand), αντινωδολυτικές πρωτεΐνες (PAI-1), παράγοντες πήξης όπως οι παράγοντες IV, V και XI για τη δευτερογενή αιμόσταση, πρωτεΐνες του πλάσματος όπως το ινωδογόνο, η αλβουμίνη και ανοσοσφαιρίνες IgG, μόρια προσκόλλησης, αυξητικοί παράγοντες όπως ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας, κυτταρικοί ρυθμιστές, ιντερλευκίνες και χυμοκίνες.^{1,2,3,12} Έχουν βρεθεί και τα λυσοσώματα, τα λυσοσώματα, με διάμετρο 175-250 nm που περιέχουν μόνο λυσοσωματικά ένζυμα.^{1,2} Ο ρόλος των λυσοσωματικών κοκκίων φαίνεται να συνίσταται στην έναρξη της διαδικασίας της εξωκύττωσης του περιεχομένου των λοιπών κοκκίων.¹

Στην επιφάνεια της πλασματικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων βρίσκεται μια μεγάλη ποικιλία υποδοχέων που παίζουν καταλυτικό ρόλο στη λειτουργία και τη σηματοδότηση των αιμοπεταλίων.³ Στους πιο σημαντικούς υποδοχείς συμπεριλαμβάνονται οι ιντεγκρίνες, οι υποδοχείς με μοτίβα λευκίνης, οι υποδοχείς λεκτίνης, οι υποδοχείς κινάσης της τυροσίνης, πρωτεΐνες που ανήκουν στην οικογένεια των ανοσοσφαιρινών καθώς και υποδοχείς που συναντώνται και σε άλλα κύτταρα του αίματος.³ Οι ιντεγκρίνες είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς τύπου I κυτταρικής προσκόλλησης.³ Τα αιμοπετάλια εκφράζουν πέντε υποδοχείς ιντεγκρίνης, ο καθένας έχει αγκιστεία για διαφορετικούς προσδέτες, αIIbβ3 για το ινωδογόνο, α2β1 για το κολλαγόνο, α5β1 για ινωδονεκτίνη, ανβ3 για βιτρονεκτίνη και α6β1 για λαμινίνη.³

1.3 Λειτουργίες αιμοπεταλίων

1.3.1 Αιμόσταση

Ο κύριος ρόλος των αιμοπεταλίων στο αίμα είναι να εξασφαλίζεται η ακεραιότητα των αιμοφόρων αγγείων και η ταχεία διακοπή της αιμορραγίας σε περίπτωση τραυματισμού τους, μέσω της διαδικασίας της αιμόστασης.^{1,4} Σε φυσιολογική ροή του αίματος, τα αιμοπετάλια λόγω του μικρού τους μεγέθους ωθούνται προς την περιφέρεια των αιμοφόρων αγγείων σε σχέση με τα μεγαλύτερα λευκά και ερυθρά αιμοσφαίρια με αποτέλεσμα να παραμένουν σε κοντινή απόσταση από το τοίχωμα των αγγείων ώστε να μπορούν να ανταποκριθούν γρήγορα σε οποιοδήποτε βλάβη του αγγειακού τοιχώματος.^{3,13}



Εικόνα 4. Αιμοπετάλια ανθρώπου (φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο) (A) που βρίσκονται σε ηρεμία, (B) που έχουν ενεργοποιηθεί.¹⁴

Τα αιμοπετάλια ταξιδεύουν εν ηρεμία μέσα στα αιμοφόρα αγγεία με δισκοειδές σχήμα και ο εσωτερικός κυτταροσκελετός που διαθέτουν, τους επιτρέπει να αλλάξουν το σχήμα τους κατά την επαφή με ένα τραυματισμένο αιμοφόρο αγγείο.³ (Εικόνα 4) Αυτό τους επιτρέπει να εκτελέσουν την κύρια φυσιολογική τους λειτουργία, την αιμόσταση, να σταματήσουν δηλαδή την αιμορραγία και να σχηματίσουν ένα αιμοπεταλιακό θρόμβο στο τμήμα του τραυματισμένου αγγείου.^{3,15} Η επιδιόρθωση των κατεστραμμένων αιμοφόρων αγγείων με ταυτόχρονη διατήρηση της βατότητας των γειτονικών τριχοειδών αγγείων αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία με συμμετοχή προθρομβωτικών και αντιθρομβωτικών μηχανισμών.¹⁶

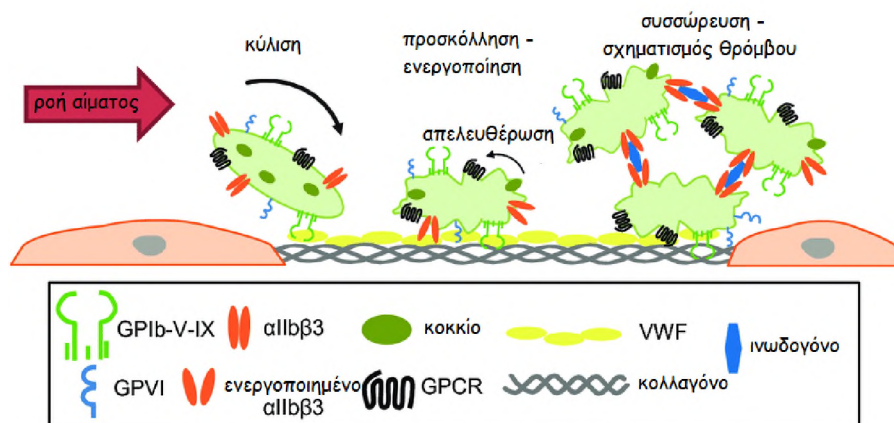
Αρχικά, η παραγωγή προστακυκλίνης και νιτρικού οξειδίου μειώνεται και η έκθεση των μορίων προσκόλλησης που βρίσκονται στο υποενδοθηλιακό χώρο ενός αιμοφόρου αγγείου στην περιοχή όπου υπήρξε βλάβη του τοιχώματός του προκαλεί τη στρατολόγηση των αιμοπεταλίων.^{4,12,17} (Εικόνα 5) Ο ιστικός παράγοντας TF του

ενδοθηλίου που έχει αποκαλυφθεί συνδέεται με τον ενεργοποιημένο παράγοντα πήξης VII που κυκλοφορεί ελεύθερα στο πλάσμα και η σύνδεση αυτή ενεργοποιεί τον παράγοντα πήξης X με περιορισμένη πρωτεόλυση.¹⁸ Ο ενεργοποιημένος παράγοντας Xα συνδυάζεται με τον ενεργοποιημένο παράγοντα Va για να σχηματίσουν το σύμπλοκο της προθρομβινάσης με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της προθρομβίνης σε θρομβίνη.¹⁸ Το κολλαγόνο του υποενδοθηλιακού χώρου (συνδετικού ιστού) συνδέεται με τους υποδοχείς της πλασματικής μεμβράνης του αιμοπεταλίου, την ιντεγκρίνη $\alpha_2\beta_1$ και τη γλυκοπρωτεΐνη GPVI και ο παράγοντας Von Willebrand (vWF) με τις γλυκοπρωτεΐνες GPIb-IX-V και GPIIb του αιμοπεταλίου αντίστοιχα.^{5,12,16} Η σύνδεση GPIIb με τον παράγοντα vWF ενισχύει την κύλιση των αιμοπεταλίων πάνω στη τραυματισμένη επιφάνεια του αγγείου.¹⁶ Η ενεργοποίηση του GPVI προκαλεί απελευθέρωση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου Ca^{2+} και αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων.¹⁶ Τα αιμοπετάλια υφίστανται εντυπωσιακή μορφολογική αλλαγή που τους επιτρέπει να συνδέονται σφιχτά μεταξύ τους καθώς συσσωρεύονται για να μεγιστοποιήσουν την κάλυψη της υποενδοθηλιακής επιφάνειας.¹²

Η σύνδεση αυτή σε συνδυασμό με τη δράση άλλων συναγωνιστών έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την έκκριση θρομβίνης και διάφορων ουσιών από τα κοκκία των αιμοπεταλίων.¹² Κύρια θέση ενεργοποίησης των παραγόντων της πήξης αποτελεί η πλασματική μεμβράνη του ενεργοποιημένου αιμοπεταλίου που οδηγεί σε περαιτέρω ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό του ινώδους.¹⁹ Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ενεργοποιούν μέσω των διαλυτών κυτταρικών ουσιών που εκκρίνουν και της θρομβίνης γειτονικά αιμοπετάλια τα οποία συνδέονται μέσω της γλυκοπρωτεΐνης GPVI στο κολλαγόνο με αποτέλεσμα να δημιουργούν ένα τοπικό θρόμβο.^{4,5,16} Ο παράγοντας CLEC-2 βρέθηκε να παίζει ρόλο στη σταθεροποίηση του σχηματισμού του διαλυτού θρόμβου και να ρυθμίζει, ανάλογα της επιφανειακής του συγκέντρωσης, τη θρομβωτική δραστηριότητα των αιμοπεταλίων.¹⁶

Στο δεύτερο στάδιο της αιμόστασης, η μικρή ποσότητα θρομβίνης που έχει παραχθεί ενεργοποιεί περαιτέρω τα αιμοπετάλια με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση πολλαπλών παραγόντων πήξης και επιπλέον παραγωγή μεγάλης ποσότητας θρομβίνης.¹⁸ Η δευτερογενής ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων γίνεται μέσω της έκκρισης ουσιών όπως του ινωδογόνου και του παράγοντα vWF από τα α -κοκκία και της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP), της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), της επινεφρίνης και της σεροτονίνης από τα δ -κοκκία.^{4,5} Το βασικότερο όμως ρόλο στη

συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων διαδραματίζει το ADP.¹ Το ADP συνδέεται με τους πουρινεργικούς αιμοπεταλιακούς υποδοχείς P2Y₁ και P2Y₁₂ και το θρομβοξανίου TxA₂ στον υποδοχέα του θρομβοξανίου ώστε να προκαλείται έκκριση των κοκκίων και να εμποδίζεται η δημιουργία μιας αποφρακτικής θρόμβωσης.^{5,10}



Εικόνα 5. Ο μηχανισμός της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων και του σχηματισμού θρόμβου στο σημείο του τραυματισμού ενός αιμοφόρου αγγείου.⁴

Οι προσταγλανδίνες PGE₂ και το θρομβοξανίου αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς GPCRs για να ενισχύσουν περαιτέρω την ενεργοποίηση και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στον υπό ανάπτυξη θρόμβο.^{4,5}

Η αιμόσταση ολοκληρώνεται με τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό ενός αδιάλυτου θρόμβου.¹² Συγκεκριμένα, ενεργοποιείται η σηματοδότηση από το εσωτερικό του δημιουργούμενου θρόμβου προς τα έξω με την ενεργοποίηση των υποδοχέων προσκόλλησης της ιντεγκρίνης των αιμοπεταλίων.¹⁶ Η θρομβίνη, ως πρωτεολυτικό ένζυμο, δεσμεύεται, διαχωρίζει, μέσω διάσπασης του αμινοτελικού άκρου των υποδοχέων PAR, και ενεργοποιεί σε υψηλές συγκεντρώσεις τους υποδοχείς PAR-1 και PAR-4 που οδηγούν στην αλλαγή και στον ολιγομερισμό της ιντεγκρίνης αIIbβ3 που βρίσκεται στην πλασματική μεμβράνη των αιμοπεταλίων.^{3,10} Η ιντεγκρίνη αIIbβ3 έχει την ικανότητα να γεφυρώνει τα γειτονικά αιμοπετάλια μέσω του ινωδογόνου.^{12,16} Η ιντεγκρίνη αIIbβ3 έχει μικρή αχιστεία με τους προσδέτες vWF και ινωδογόνο όταν τα αιμοπετάλια είναι σε ηρεμία.³ Η ενεργοποίηση της ιντεγκρίνης αIIbβ3 στα αιμοπετάλια που έχουν ενεργοποιηθεί, συμβάλλει στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους μέσω του ινωδογόνου και τη συσσώματσή τους ρυθμίζοντας την ανάπτυξη του θρόμβου.^{4,16} Στο τελικό στάδιο της αιμόστασης, οι ενεργοποιημένοι παράγοντες πήξης IXα και VIIIα συνδέονται μεταξύ τους, με αποτέλεσμα την ταχεία ενεργοποίηση του παράγοντα Xα και την επακόλουθη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη και του ινωδογόνου

σε ινώδες.¹⁸ Το δίκτυο ινώδους ενισχύει τη σταθερότητα του θρόμβου, σε συνδυασμό με την αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τους παράγοντες πήξης, γεγονός που οδηγεί τελικά στο σχηματισμό ενός αδιάλυτου θρόμβου με συνέπεια τον περιορισμό της απώλειας αίματος.^{4,16}

1.3.2 Φλεγμονή – Ανοσολογική απόκριση

Η φλεγμονή είναι μια προστατευτική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού με σκοπό τον καθαρισμό του οργανισμού από μολυσματικούς παράγοντες και κατεστραμμένα κύτταρα αλλά και την επισκευή κατεστραμμένων ιστών.²⁰ Η φλεγμονή, ανάλογα με το χρόνο απόκρισης του οργανισμού, διακρίνεται σε οξεία και χρόνια.²⁰ Η οξεία φλεγμονή είναι μια παροδική απόκριση, επωφελής για τον οργανισμό, που διευκολύνει την επισκευή των ιστών που έχουν υποστεί βλάβη ενώ η χρόνια φλεγμονή θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη διαφορετικών νοσημάτων όπως η ίνωση και ο καρκίνος.²⁰

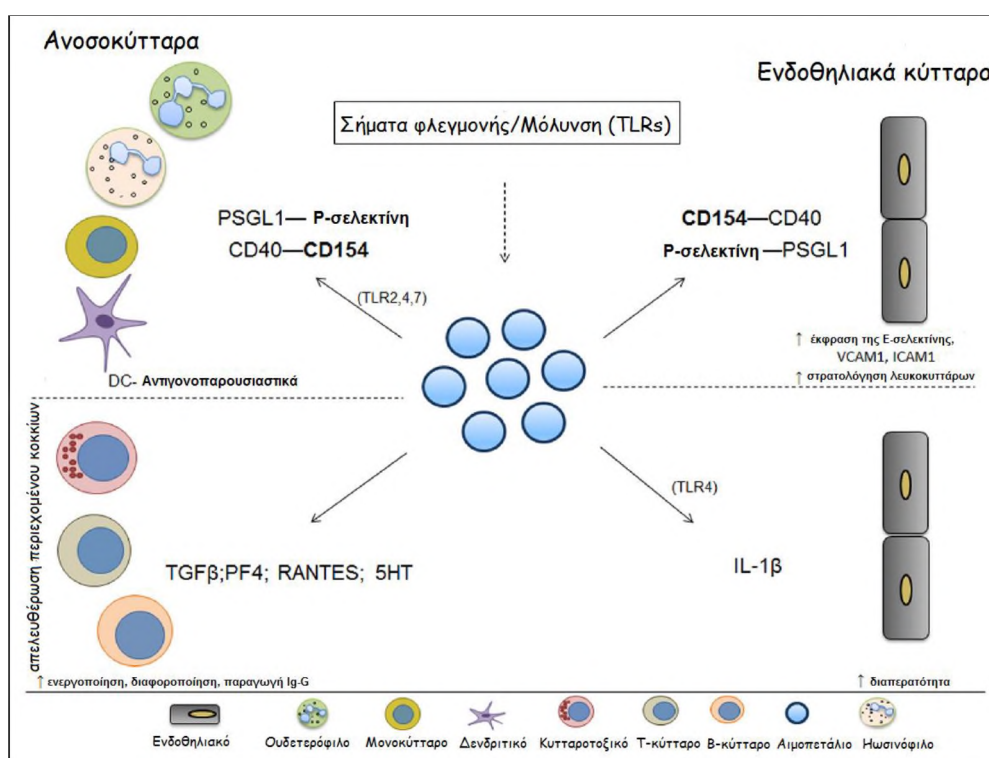
Στην οξεία φλεγμονή, η ενεργοποίηση και η συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων εμφανίζεται αμέσως μετά από βλάβη του ιστού και συμβάλλει στην επιτάχυνση της πήξης με σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου και του ινώδους για την πρόληψη της αιμορραγίας και της λοίμωξης από παθογόνους μικροοργανισμούς.²¹ Η φλεγμονή περιλαμβάνει την ενεργοποίηση και τη χημειοτακτική μετανάστευση των λευκοκυττάρων (ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και ηωσινόφιλα) και των ιστοκυττάρων στη θέση του τραυματισμού.²¹ Ο θρόμβος δρα και ως δεξαμενή αυξητικών παραγόντων των αιμοπεταλίων, όπως ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από αιμοπετάλια (PDGF) και ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β (TGF-β), που καθορίζουν την προσέλκυση των ουδετερόφιλων, των μονοκυττάρων, των ινοβλαστών και των μυοϊνοβλαστών στη θέση της φλεγμονής.²¹ Αυτά τα κύτταρα εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες και άλλους φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως ισταμίνη, ηπαρίνη, μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) και πρωτεάσες σερίνης, οι οποίοι επηρεάζουν τα ενδοθηλιακά, επιθηλιακά και μεσεγχυματικά κύτταρα διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό τους, τη διαφοροποίησή τους και τη μετανάστευσή τους.²¹ Το φυσιολογικό αγγειακό ενδοθήλιο απελευθερώνει την προστακυκλίνη PGI₂ και το νιτρικό οξείδιο NO τα οποία παρεμποδίζουν τη δημιουργία θρόμβου μέσα στο αγγείο.²²

Τα αιμοπετάλια επικοινωνούν με άλλα κύτταρα είτε μέσω υποδοχέων στην πλασματική τους μεμβράνη που εκφράζονται από τα κοκκία τους είτε μέσω μορίων που εκκρίνουν τα οποία πηγαίνουν και προσκολλώνται σε άλλα κύτταρα.²³ Η επικοινωνία αυτή αλλάζει κατά τη διάγνωση, την πρόγνωση καθώς και την εξέλιξη διάφορων ασθενειών.²²

Με τον τρόπο αυτό, τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στη φλεγμονώδη διαδικασία τόσο στη μη ειδική (έμφυτη) όσο και στην ειδική (επίκτητη) ανοσία σε απόκριση του

τραυματισμού του ιστού ή του αιμοφόρου αγγείου και της μόλυνσης από κάποιο παθογόνο μικροοργανισμό καθώς και στην ανακατασκευή των κατεστραμμένων ιστών.^{12,14,16}

Τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν απευθείας με τα λευκοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω αλλαγών της επιφανειακής έκφρασης της P-σελεκτίνης και του υποδοχέα CD40 της πλασματικής τους μεμβράνης οι οποίοι αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς PSGL1 και CD154 αντίστοιχα των λευκοκυττάρων που τελικά οδηγούν στο σχηματισμό συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων (έμφυτη ανοσολογική απόκριση).^{17,22} Η προσκόλληση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε προφλεγμονώδη κατάσταση, παραγωγή κυτταροκινών και στρατολόγηση των λευκοκυττάρων στο σημείο του τραυματισμένου αγγείου.¹⁴ (Εικόνα 6)



Εικόνα 6. Αλληλεπιδράσεις των αιμοπεταλίων με κύτταρα του κυκλοφορικού συστήματος.¹⁷

Τα αιμοπετάλια αναγνωρίζουν τους παθογόνους μικροοργανισμούς μέσω αλληλεπίδρασης με τα λευκοκύτταρα αλλά και με τους ίδιους τους παθογόνους μικροοργανισμούς και μπορούν να αναστείλουν την ανάπτυξη των βακτηρίων.¹⁶

Τα αιμοπετάλια εκφράζουν μια ποικιλία υποδοχέων TLRs που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο την έμφυτη ανοσία μέσω αναγνώρισης συγκεκριμένων προτύπων - μοριακών μοτίβων PAMPs που είναι ευρέως διαδεδομένα στους μικροοργανισμούς.³ Συγκεκριμένα, διαθέτουν mRNA μετάγραφα όλων των

υποδοχέων TLRs (TLR1 έως TLR10) οι οποίοι συμμετέχουν στην έμφυτη ανοσοβιολογική απόκριση.^{17,22} Οι υποδοχείς TLR2 και TLR4 των αιμοπεταλίων διαμεσολαβούν στην αλληλεπίδραση με τα ουδετερόφιλα.¹⁷ Η αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων - μονοκυττάρων, ως συνέπεια ενός φλεγμονώδους ερεθίσματος ή μιας μόλυνσης, αυξάνει τον αριθμό των μονοκυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος με ταυτόχρονη αύξηση της αγγιστείας προσκόλλησης στο ενδοθήλιο.^{16,17}

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων οδηγεί στην απελευθέρωση σεροτονίνης και RANTES από τα δ-κοκκία καθώς και του παράγοντα PF4 από τα α-κοκκία που διαμεσολαβούν στην ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση των T-λεμφοκυττάρων.¹⁷ Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούν τα DC δενδριτικά κύτταρα (επίκτητη ανοσία) με αποτέλεσμα τη μετατροπή τους σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και την παρουσίαση του αντιγόνου στα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα.^{17,24} Η ενεργοποίηση και η στρατολόγηση των δενδριτικών κυττάρων από τα αιμοπετάλια οδηγεί και στη φαγοκυττάρωση των αιμοπεταλίων από τα δενδριτικά κύτταρα.²⁴

Τα αιμοπετάλια ρυθμίζουν τη λειτουργία των ουδετεροφίλων μέσω του σχηματισμού των εξωκυττάρων παγίδων ουδετεροφίλων (NETs) για να απωθήσουν τους μικροοργανισμούς.^{12,16} Οι υποδοχείς TLR4, οι β-ντεφενσίνες και τα ετεροδιμερή RANTES - PF4 των αιμοπεταλίων εμπλέκονται στο σχηματισμό των NETs.¹⁶ Η αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα ουδετερόφιλα είναι σημαντική για το σχηματισμό των NETs και τη νέτωση, τη διαδικασία κατά την οποία οι παθογόνοι μικροοργανισμοί αιχμαλωτίζονται στα NETs και εξουδετερώνονται.¹⁷

Τα αιμοπετάλια αποθηκεύουν και εκκρίνουν κυτταροκίνες και χυμοκίνες της φλεγμονής καθώς και μικροκυστίδια και μικροσωματίδια που εμπλέκονται σε μονοπάτια της φλεγμονής και σχετίζονται με φλεγμονώδεις νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα.³ Τα αιμοπετάλια, όπως και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, εκφράζουν τον υποδοχέα CD40L μετά από διέγερση αιμοπεταλιακών παραγόντων όπως η θρομβίνη που μπορεί να οδηγήσει στην έναρξη μιας φλεγμονώδους διαδικασίας.^{16,25} Τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω του υποδοχέα CD154 (CD40L) ή με την έκκριση κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη 1β (IL-1β) με συνέπεια την έκφραση της E-σελεκτίνης, VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 και ιντερλευκίνης 8 (IL-8) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.¹⁷

Το RNA των αιμοπεταλίων μπορεί να αλληλεπιδράσει στη λειτουργία των κυττάρων του κυκλοφορικού συστήματος μέσω μεταφοράς του στα κύτταρα.¹⁷ Συγκεκριμένα, τα μικροσωματίδια των αιμοπεταλίων περιέχουν διάφορες μορφές RNA συμπεριλαμβανομένου miRNA (μικρό μη κωδικό RNA που λειτουργεί σε

μεταμεταγραφική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης) που μεταφέρονται σε διάφορα κύτταρα όπως τα miR-223 και miR-320b που μπορεί να μεταφέρονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα.¹⁷

1.3.3 Θρόμβωση

Κάθε διαταραχή στη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή του ενδοθηλίου των αγγείων ή των παραγόντων της πήξης ή του ινωδολυτικού συστήματος μπορεί να ανατρέψει τη λειτουργία της φυσιολογικής αιμόστασης και να οδηγήσει σε αιμορραγία ή θρόμβωση του αγγείου.¹⁹ Η θρόμβωση είναι ο σχηματισμός ενός θρόμβου μέσα σε ένα αιμοφόρο αγγείο που μειώνει τη ροή του αίματος και μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα των ιστών που υποστηρίζονται από το αγγείο αυτό.²⁶ Τα αιμοπετάλια θεωρούνται ότι είναι οι πρωτογενείς μεσολαβητές της αιμόστασης και της θρόμβωσης.^{5,16}

Η αρτηριακή θρόμβωση διακρίνεται στην αθηροθρόμβωση και τη θρόμβωση εξαιτίας επιφανειακής διάβρωσης του αρτηριακού τοιχώματος.²⁷ Η φλεβική θρόμβωση διακρίνεται στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και την πνευμονική εμβολή.¹⁹ (Εικόνα 7)



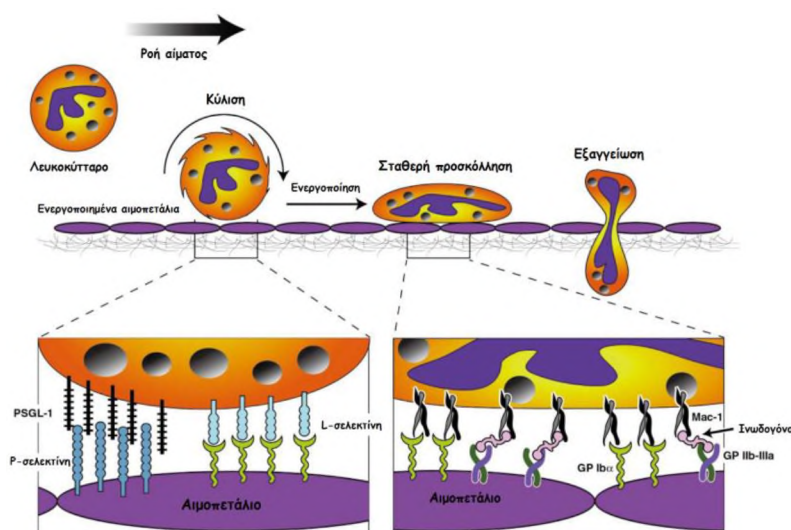
Εικόνα 7. Ο φυσιολογικός και ο παθοφυσιολογικός ρόλος των αιμοπεταλίων.⁵

Η αθηροθρόμβωση δημιουργείται με την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας, τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και το σχηματισμό του θρόμβου.²⁸ Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που συμβάλλει στην ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας.¹⁶ Στην αθηροσκλήρωση, τα αιμοπετάλια συμβάλλουν από τα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης της αθηροσκληρωτικής πλάκας, όπως και κατά την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την υποενδοθηλιακή εναπόθεση φλεγμονωδών κυττάρων, αλλά και σε τελικά συμβάντα όπως η ρήξη της ευάλωτης αθηροσκληρωτικής πλάκας.^{10,16}

Τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στην αθηρογένεση μέσω της απελευθέρωσης χυμοκινών, της αλληλεπίδρασης με άλλα κύτταρα και της απελευθέρωσης μικροσωματιδίων.¹⁶ Τα αιμοπετάλια εντός της αθηροσκληρωτικής πλάκας ενδέχεται

να παραμείνουν ενεργοποιημένα με προφλεγμονώδη παραγωγή ιντερλευκίνης IL-1β.¹⁶

Βασική λειτουργία των αιμοπεταλίων στην αθηροθρόμβωση είναι η στρατολόγηση των λευκοκυττάρων μέσω των αλληλεπιδράσεων αιμοπεταλίων – λευκοκυττάρων ή με την απελευθέρωση χυμοκινών.^{10,16} Τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με τα λευκοκύτταρα (δενδριτικά κύτταρα) μέσω της αλληλεπίδρασης GPIb-Mac-1, ενός σηματοδοτικού μηχανισμού με τον οποίο ρυθμίζεται η αθηροπρόοδος.¹⁶ Συγκεκριμένα, η αλληλεπίδραση μεταξύ του υποδοχέα GPIba του συμπλέγματος GPIb-IX-V, του συμπλόκου GPIIb-IIIa – ινωδογόνου των αιμοπεταλίων και της ιντερλευκίνης Mac-1 των λευκοκυττάρων είναι απαραίτητη για την είσοδο των λευκοκυττάρων στην αθηροσκληρωτική πλάκα.^{10,29} (Εικόνα 8)



Εικόνα 8. Η στρατολόγηση των λευκοκυττάρων στο σημείο της αγγειακής βλάβης με ενδοθηλιακή απογύμνωση και εναπόθεση αιμοπεταλίων.²⁹

Η P-σελεκτίνη που εκφράζεται σε ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ένας άλλος υποδοχέας προσκόλλησης που εμπλέκεται στη διευκόλυνση της εισόδου μονοκυττάρων και ουδετερόφιλων στις αθηρωματικές πλάκες.¹⁰ Ειδική για τα αιμοπετάλια η σύνδεση της P-σελεκτίνης των αιμοπεταλίων με τον προσδέτη της PSGL-1 των λευκοκυττάρων είναι απαραίτητη για την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας.²⁹

Η αθηροθρόμβωση ξεκινά με τη διαταραχή μιας αθηρωματικής πλάκας υπό συνθήκες υψηλής διάτμησης με αποτέλεσμα την έκθεση θρομβογόνου υλικού (κολλαγόνου και ιστικού παράγοντα) στο αίμα και το σχηματισμό του θρόμβου μέσω συντονισμού ενεργοποίησης μονοπατιών των αιμοπεταλίων και παραγωγή της θρομβίνης.^{5,28} Τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο εκτεθειμένο υποενδοθηλιακό

κολλαγόνο και στον παράγοντα von Willebrand (vWF), ενεργοποιούνται και στη συνέχεια απελευθερώνουν ADP και θρομβοξάνιο (TXA₂), που ενεργοποιούν άλλα αιμοπετάλια.²⁸ Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων προκαλεί αλλαγές στη διαμόρφωση της γλυκοπρωτεΐνης GPIIb-IIIa, που αυξάνει τη συγγένεια σύνδεσης με το ινωδογόνο και τον παράγοντα vWF, και ως εκ τούτου μεσολαβεί στη συσσώρευση αιμοπεταλίων.²⁸ Ταυτόχρονα με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη συσσωμάτωση, ο διαμεμβρανικός υποδοχέας TF στην αθηρωματική πλάκα συνδέεται με τον παράγοντα VIIa στο αίμα και ενεργοποιείται ο μηχανισμός της πήξης, με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρομβίνης.²⁸ Η θρομβίνη είναι ένα βασικό ένζυμο, όχι μόνο ότι μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες, αλλά επίσης είναι ένας ισχυρός αγωνιστής των αιμοπεταλίων μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων PAR-1 και PAR-4.²⁸ Επιπλέον, η θρομβίνη οδηγεί σε ενεργοποίηση των παραγόντων V, VIII και XI για περαιτέρω ενίσχυση της παραγωγής της θρομβίνης.²⁸ Τελικά, ενεργοποιείται ο παράγοντας XIII για τη δημιουργία πλέγματος ινώδους για τη σταθεροποίηση του θρόμβου που οδηγεί σε αθηροθρομβωτική απόφραξη της αρτηρίας.²⁸

Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται με παρόμοιο τρόπο και σε επιφανειακή διάβρωση λόγω διαταραγμένης ροής του αίματος, διάσπασης της βασικής μεμβράνης, ενίσχυση της αποκόλλησης ή θανάτου των ενδοθηλιακών κυττάρων.²⁷ Αφού προσκολληθούν στο εκτεθειμένο υποενδοθήλιο και ενεργοποιηθούν, απελευθερώνουν το περιεχόμενο των κοκκίων τους το οποίο περιλαμβάνει αρκετούς προφλεγμονώδεις παράγοντες, γεφυρώνονται το ένα με το άλλο, συσσωρεύονται και σχηματίζουν πλούσια σε αιμοπετάλια θρόμβους.²⁷ Τα NETs μπορούν επίσης να εγκλωβίσουν τα αιμοπετάλια μέσα στο πλέγμα του ινώδους συμβάλλοντας περαιτέρω στον τοπικό σχηματισμό του θρόμβου.²⁷

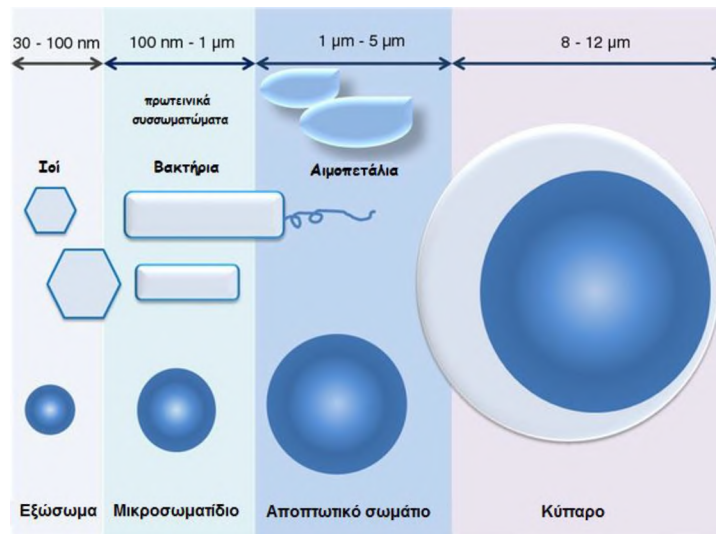
Η φλεβική θρόμβωση παρατηρείται στην επιφάνεια ενός άθικτου ενδοθηλίου υπό χαμηλή τάση διάτμησης.²⁶ Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης, βάση της τριάδας του Virchow's, είναι η υπερπηκτικότητα του αίματος, η μικρή ροή ή στάση του αίματος και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.^{5,26} Η μείωση της ροής του αίματος και η στάση του αίματος μπορεί να οδηγήσει σε συνθήκες υποξίας, στην αύξηση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης του ενδοθηλίου, στη συσσώρευση προπηκτικών πρωτεασών όπως η θρομβίνη με αποτέλεσμα την επαγωγή της θρόμβωσης.^{26,30} Η υπερπηκτικότητα του αίματος μπορεί να οφείλεται στην ανεπάρκεια αντιπηκτικών παραγόντων όπως η αντιθρομβίνη, η πρωτεΐνη C και η πρωτεΐνη S.²⁶ Τα αιμοπετάλια δεν αποτελούν τον κύριο παράγοντα της φλεβικής θρόμβωσης αλλά παίζουν σημαντικό ρόλο.⁵

Αρχικά, η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων υπό συνθήκες υποξίας ή παρουσία φλεγμονωδών ερεθισμάτων θα οδηγούσε στην επιφανειακή έκφραση υποδοχέων προσκόλλησης (P-σελεκτίνη, E-σελεκτίνη και vWF) που διευκολύνει τη σύνδεση των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων και μικροσωματιδίων MV θετικών σε TF σε αυτά.^{26,30} Συγκεκριμένα, ο υποδοχέας της P-σελεκτίνης (PSGL-1) που εκφράζεται στα λευκοκύτταρα συνδέεται με την P-σελεκτίνη του ενδοθηλίου, ενώ ο υποδοχέας GP1ba στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων αλληλεπιδρά με τον παράγοντα vWF του ενδοθηλίου.²⁶ Κύριες πηγές TF-θετικών μικροσωματιδίων MVs στην κυκλοφορία του αίματος είναι τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και τα καρκινικά κύτταρα.³¹ Η δέσμευση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους και την έκφραση του ιστικού παράγοντα TF στην επιφάνειά τους που μαζί με τον TF των μικροσωματιδίων πυροδοτεί τελικά τη θρόμβωση.^{26,30} Οι φλεβικοί θρόμβοι περιέχουν μια αφθονία ερυθρών αιμοσφαιρίων και ινώδους και λιγότερο αιμοπεταλίων.³⁰

Οι φλεβικοί θρόμβοι δεν προσκολλούνται σφιχτά στο ενδοθήλιο και μπορούν εύκολα να εκτοπιστούν σε απομακρυσμένα αγγεία και να δημιουργήσουν αποφρακτικές καταστάσεις όπως η πνευμονική εμβολή.³⁰

1.3.4 Μικροσωματίδια αιμοπεταλίων

Ο εξωκυττάριος χώρος στους πολυκύτταρους οργανισμούς περιέχει μεταβολίτες, ιόντα, πρωτεΐνες και πολυσακχαρίτες καθώς και ένα μεγάλο αριθμό κινητών, περικλειόμενων από μεμβράνη, σωμάτων που περιλαμβάνει τα εξωσωμάτια, τα μικροσωματίδια και τα αποπτωτικά σωμάτια.³² (Εικόνα 9) Τα αποπτωτικά σωμάτια απελευθερώνονται ως φούσκες από τα κύτταρα σε απόπτωση και περιέχουν φωσφατιδυλσερίνη και κατακερματισμένο DNA.³²



Εικόνα 9. Διακρίμανση μεγεθών κυτταρικών κυστιδίων.³²

Τα μικροσωματίδια MVs είναι μικροκυστίδια τα οποία δημιουργούνται από φυσαλίδες της πλασματικής μεμβράνης προς τα έξω μέσα στα οποία παγιδεύονται κυτταροπλασματικά συστατικά και μεταφέρονται στον εξωκυτταρικό χώρο μετά από σχάση της μεμβράνης με αποτέλεσμα η μεμβράνη των MVs να είναι ίδιας σύστασης με την πλασματική μεμβράνη των πατρικών κυττάρων από τα οποία προήλθαν.³³

Ο Peter Wolf το 1967 διέκρινε την έκκριση λεπτών, πλούσιων σε λιπίδια, σωματιδιακών υλικών από τα αιμοπετάλια.³⁴ Το υλικό αυτό παρουσίαζε πηκτικά χαρακτηριστικά και το οποίο ονόμασε «σκόνη των αιμοπεταλίων».³⁴ Η έκφραση που χρησιμοποιείται σήμερα αντί της σκόνης των αιμοπεταλίων είναι «τα μικροσωματίδια».³⁴

Τα μικροσωματίδια των αιμοπεταλίων (PMVs) ή (pMVs) είναι θραύσματα μεμβρανών των μεγακαρυοκυττάρων ή των αιμοπεταλίων με προσηκτικές ιδιότητες.^{32,34} Οι δυνάμεις διάτμησης μέσα στο αιμοφόρο αγγείο και η διαταραχή στο τοίχωμα των αγγείων μπορεί να επάγει το σχηματισμό των pMVs από τα αιμοπετάλια.³² Όταν τα αιμοπετάλια έρθουν σε επαφή με το ενδοθήλιο του

αιμοφόρου αγγείου, απελευθερώνουν τα μικροσωματίδια PMVs.³⁴ Τα αιμοπετάλια εκκρίνουν συνεχώς αυτά τα μικροσωματίδια στην κυκλοφορία του αίματος.³⁴ Αν και σχηματίζονται και από τα λευκά αιμοσφαίρια και από τα καρκινικά κύτταρα, τα μικροσωματίδια των αιμοπεταλίων αποτελούν ένα μεγάλο ποσοστό από 70% έως 90% του συνόλου των μικροκυστιδίων του αίματος MVs σε φυσιολογικά άτομα.^{34,35,36}

Τα αιμοπετάλια εκκρίνουν δύο μορφές σωματιδίων, τα μικροσωματίδια (PMVs) και τα εξωσώματα. Δείκτες ανίχνευσης των PMVs είναι η αννεξίνη-V, ο παράγοντας X, η προθρομβίνη, ο GPIb, ο CD31, CD41, CD42, CD61, CD62, η P-σελεκτίνη, ο PF4 και ο αΠb/β3.^{32,37} Μέσω των PMVs μεταφέρονται μια σειρά χυμοκινών και κυτοκινών όπως ιντερλευκίνη-1β, CXCL4, CXCL7 και CCL5, αντιγόνα που ρυθμίζουν την κυτταρική προσκόλληση, την ενεργοποίηση και τις αντιδράσεις πήξης όπως ο ιστικός παράγοντας TF, σελεκτίνες, παράγοντες πήξης V και VIII.³⁴ Επιπλέον, τα PMVs μπορούν να περιέχουν διάφορες πρωτεΐνες, παράγοντες ανάπτυξης και γενετικό υλικό όπως mRNA και microRNA.³⁴

Τα PMVs μπορούν να μεσολαβήσουν σε μια μεγάλη ποικιλία κυτταρικών αντιδράσεων λόγω της διαφορετικής σύστασης της μεμβράνης τους και του βιολογικού τους φορτίου ως αντίδραση σε ένα ερέθισμα που προκάλεσε την παραγωγή τους.³⁴ Με αυτόν τον τρόπο, τα PMVs συμβάλλουν σε διάφορους βασικούς φυσιολογικούς και παθολογικούς μηχανισμούς όπως η πήξη του αίματος, η νεοαγγείωση, η φλεγμονή, η ανοσορύθμιση, και η ανάπτυξη όγκων.³⁴ Τα PMVs έχουν υψηλή δεσμευτική ικανότητα και δεσμεύονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα λευκοκύτταρα και σε μόρια του στρώματος.³² Τα PMVs που εκθέτουν φωσφατιδυλσερίνη και ιστικό παράγοντα TF συνεισφέρουν στην παθογένεση αγγειακών ασθενειών μέσω του υψηλού θρομβοτικού δυναμικού.³² Αυξημένα επίπεδα των PMVs παρουσιάζονται σε καρδιαγγειακές ασθένειες, σε αυτοάνοσα νοσήματα, σε ρευματοειδείς ασθένειες και στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.³² Τα PMVs μπορεί να παίζουν ρόλο στη σχετιζόμενη από καρκίνο διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC).³⁴ Τα μικρότερα PMVs μπορούν να μεταφέρουν το βιολογικό τους φορτίο σε θέσεις δύσκολης πρόσβασης όπως σε έναν όγκο ενώ τα μεγαλύτερα PMVs ενδέχεται να εμπλουτιστούν με περισσότερο βιολογικό φορτίο και να επιφέρουν μεγαλύτερες αλλαγές.³⁴

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να απελευθερώσουν εξωσώματα, ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (eMVs) και αποπτωτικά σωματίδια.³² Τα eMVs

αποτελούν δείκτες της φλεγμονής, του τραυματισμού του ενδοθηλίου και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.³²

Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία χρόνιων πληγών γιατί περιέχει μια πληθώρα αυξητικών παραγόντων που εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια μέσω των εξωσωμάτων των αιμοπεταλίων που ενθυλακώνουν τους παράγοντες αυτούς.³⁸

Τα PMVs εντοπίζονται σε μεγάλη ποσότητα και με υψηλή συχνότητα στην κυκλοφορία του αίματος σε διάφορες μορφές καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του γλοιοβλαστώματος, του καρκίνου του στομάχου, του πνεύμονα και του δέρματος.³⁴ Κατά την ανάπτυξη ενός όγκου, λόγω αυξημένης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων, επικρατούν αυξημένα PMVs τα οποία αποτελούν μια κατηγορία βιοδεικτών του καρκίνου, με τη συγκέντρωση των PMVs να σχετίζεται πιθανώς με το στάδιο του όγκου.³⁹

Τα PMVs έχουν τη δυνατότητα να διεγείρουν πρωτεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούν τη μίτωση (MAPK) σε καρκινικά κύτταρα του πνεύμονα με στόχο την αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, καθώς και την αύξηση των μεταλλοπρωτεϊνών του στρώματος (MMPs) με συνέπεια την αυξημένη κυτταρική εισβολή.³⁴

Τα PMVs μπορούν να έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν τα καρκινικά κύτταρα επιλεκτικά.³⁴ Τα μικροσωματίδια των αιμοπεταλίων που μεταφέρουν το miR-223 βρίσκονται σε υψηλότερα επίπεδα σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα από ότι σε φυσιολογικά άτομα και προάγουν την εισβολή των καρκινικών κυττάρων του πνεύμονα.³⁵ Τα PMVs που μεταφέρουν miRNA-let-7a στο ενδοθήλιο επάγουν την αγγειογένεση που απαιτείται για την ανάπτυξη ενός συμπαγούς όγκου.³⁴ Οι μεμβράνες των PMVs που περιέχουν ιντεγκρίνες από διεγερμένα αιμοπετάλια και άλλους αιμοπεταλιακούς υποδοχείς που εμπλέκονται στην επικοινωνία με καρκινικά κύτταρα όπως το σύμπλοκο MHC-I και η P-σελεκτίνη ενισχύουν την ενδαγγείωση των καρκινικών κυττάρων.³⁴ Τα PMVs μπορούν να ενεργοποιήσουν την παραγωγή προμεταστατικών πρωτεϊνών συμπεριλαμβανομένου των μεταλλοπρωτεϊνών και να αυξήσουν τη διεισδυτικότητα σε πολλά είδη πνευμονικών όγκων.³⁴

Τα μικροσωματίδια των αιμοπεταλίων μπορούν να διεισδύσουν σε συμπαγείς όγκους και να μεταφέρουν miRNAs στα καρκινικά κύτταρα με αποτέλεσμα την αρνητική ρύθμιση των γονιδίων, την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων και την αναστολή της ανάπτυξης του συμπαγούς όγκου.⁴⁰ Συγκεκριμένα, τα PMVs των

αιμοπεταλίων που μεταφέρουν το miR-24 σε καρκινικά κύτταρα συμπαγών όγκων καταλήγουν στη διακοπή της μιτοχονδριακής λειτουργίας των καρκινικών κυττάρων και στη νέκρωσή τους.⁴⁰

Κεφάλαιο 2 Καρκινογένεση

Ο καρκίνος είναι η ασθένεια που χαρακτηρίζεται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων και τη δημιουργία όγκων, την εισβολή των καρκινικών κυττάρων σε γειτονικούς ιστούς και έπειτα τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων σε άλλους ιστούς και όργανα του σώματος.¹⁹ Χαρακτηριστικά του καρκίνου είναι οι κυτταρικές αλλοιώσεις και αλλοιώσεις του μικροπεριβάλλοντος των κυττάρων ικανές για κακοήγη μετασχηματισμό, η αθανατοποίηση των κυττάρων με τη δυναμικότητα απεριόριστου πολλαπλασιασμού, η επάρκεια σε σήματα ανάπτυξης του όγκου, η έλλειψη ευαισθησίας σε σήματα αναστολής του όγκου, η αποφυγή καταστροφής από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, η γενετική αστάθεια, η παρατεταμένη αγγειογένεση του όγκου και η ογκο-επαγόμενη φλεγμονή.⁴¹ Ο καρκίνος αποτελεί μία γενετική νόσο γιατί είναι αποτέλεσμα μετατροπών στο γενετικό υλικό των κυττάρων και συγκεκριμένα μεταλλάξεων στην αλληλουχία του DNA των κυττάρων με αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό τους.¹⁹ Οι μεταλλάξεις συμβαίνουν σε διάφορα γονίδια των καρκινικών κυττάρων που ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιβίωση, την επιδιόρθωση του DNA, την κινητικότητα, την εισβολή και την αγγειογένεση.¹⁹ Το φυσιολογικό κύτταρο όταν υποστεί μεγάλη βλάβη μπαίνει σε διαδικασία απόπτωσης, προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου σε αντίθεση με τα καρκινικά κύτταρα που έχουν τροποποιήσει τη διαδικασία της απόπτωσης με αποτέλεσμα να επιβιώνουν.¹⁹

Ο Γάλλος γιατρός Armand Trousseau τον 19ο αιώνα παρατήρησε πολλές περιπτώσεις ασθενών με πρωτοπαθή θρομβοφλεβίτιδα που εμφανίζονταν σε υπόβαθρο κρυφών κακοηθειών.⁴² Διαπίστωσε ότι στο κυκλοφορικό σύστημα των ασθενών, τα αυξημένα περιστατικά θρόμβωσης (σχηματισμός φλεβικών και αρτηριακών μικροθρόμβων πλούσιων σε αιμοπετάλια) ή/και υπερπηκτικότητας του αίματος οφείλονταν σε ορισμένους καρκίνους (σύνδρομο Trousseau).^{41,42} Αργότερα, ο Trousseau παρατήρησε μια προπηκτική κατάσταση μέσα στο δικό του αίμα που προηγήθηκε του θανάτου του από καρκίνο στο πάγκρεας.⁴¹ Στον 20^ο αιώνα, πολυάριθμες παθολογικές παρατηρήσεις επιβεβαίωσαν τον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο, την εμπλοκή του ενεργοποιημένου μηχανισμού πήξης στη γένεση του καρκίνου, και η μοριακή βάση του συνδρόμου Trousseau κατοχυρώθηκε από την άμεσα επαγόμενη από όγκο συσσώρευση αιμοπεταλίων.^{41,42}

Η θρόμβωση αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών με καρκίνο.³³ Οι ασθενείς με καρκίνο έχουν αυξημένο κίνδυνο για φλεβική θρόμβωση.³³

Η εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης διαφέρει αναλόγως του τύπου του καρκίνου, με τον καρκίνο του παγκρέατος και του εγκεφάλου να έχουν από τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης, ακολουθούν οι αιματολογικές κακοήθειες ενώ ο καρκίνος του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του μαστού και του προστάτη να έχουν τα χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης.³³

Η ενεργοποίηση της θρόμβωσης μπορεί να προκληθεί από μεγάλο αριθμό παραγόντων όπως η άμεση παραγωγή θρομβίνης από τα καρκινικά κύτταρα, η παραγωγή της θρομβίνης από κύτταρα που διεγείρονται από καρκινικά κύτταρα, η βλάβη του φυσιολογικού ιστού από τον όγκο, η λοίμωξη, η νέκρωση ιστού, η εισαγωγή βλεννίνης στην κυκλοφορία του αίματος, το χειρουργικό τραύμα, η τοξικότητα της χημειοθεραπείας και οι επιδράσεις συσκευών φλεβικής πρόσβασης.⁴² Οι προπηκτικές παράγοντες όπως ο ιστικός παράγοντας (TF), το ινωδογόνο, οι ενεργοποιημένοι παράγοντες πήξης VIIa, Xa και XIIa και η θρομβίνη μπορούν επίσης να επηρεάσουν την ανάπτυξη του καρκίνου.⁴² Ο ιστικός παράγοντας TF εκφράζεται σε πολλά καρκινικά κύτταρα, ιδιαίτερα σε αυτά που προέρχονται από καρκίνο επιθηλιακής προέλευσης.³³

Τα αιμοπετάλια αναδεικνύονται ως μια πλούσια πηγή πιθανών βιοδεικτών για την ύπαρξη του καρκίνου.⁴³ Τα αιμοπετάλια περιέχουν τεράστιες ποσότητες βιοδραστικών πρωτεϊνών, όπως αυξητικούς παράγοντες, χυμοκίνες και κυτοκίνες.⁴³ Αυτές οι πρωτεΐνες είτε συντίθενται από τα μεγακαρυοκύτταρα που παράγουν τα αιμοπετάλια είτε απομονώνονται, από τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια, από το αίμα, με το ενδεχόμενο οι πρωτεΐνες αυτές να προέρχονται από έναν όγκο.⁴³ Τα αιμοπετάλια εμπλέκονται στην εξέλιξη του καρκίνου μέσω της έκκρισης του περιεχομένου τους κατά την ενεργοποίησή τους εντός του προθρομβωτικού μικροπεριβάλλοντος του όγκου.⁴⁴ Σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα βρέθηκαν δομικές αλλαγές στα αιμοπετάλια και συγκεκριμένα αυξημένος αριθμός α-κοκκίων, ο δε αριθμός τους σχετίστηκε με την επιβίωση του ασθενούς.⁴⁵

Μελέτες σε ασθενείς έχουν δείξει ότι η παρουσία του καρκίνου επηρεάζει πολλαπλά χαρακτηριστικά των αιμοπεταλίων όπως τον αριθμό των αιμοπεταλίων, τον όγκο των αιμοπεταλίων, την κατάσταση ενεργοποίησής τους, τη σύστασή τους σε πρωτεΐνες και RNA.⁴³ Είναι ενδιαφέρον ότι πολλές από αυτές τις αλλαγές συμβαίνουν στα αρχικά στάδια της ασθένειας πριν να πραγματοποιηθεί η μετάσταση.⁴³ Αποδείχθηκε ότι το πρωτέωμα (πρωτεΐνες των αιμοπεταλίων) των ασθενών με εντοπισμένο καρκίνο του πνεύμονα ή της κεφαλής του παγκρέατος διαφέρει σημαντικά από το πρωτέωμα των αιμοπεταλίων των υγιών ατόμων αλλά

μετά από χειρουργική εκτομή του κακοήθους όγκου φαίνεται να ομαλοποιείται και να μοιάζει με αυτό ενός φυσιολογικού ατόμου.⁴³

Τα αιμοπετάλια παίζουν αμφίσημο ρόλο στην πρόοδο του καρκίνου.²² Αν και τα αιμοπετάλια περιέχουν τόσο αγγειογενετικά όσο και αγγειοστατικά συστατικά, η συνολική τους επίδραση φαίνεται να είναι αγγειογενετική.⁴⁴ Παρατηρήθηκε αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στο αίμα ασθενών με καρκίνο.⁴⁵ Ο καρκίνος παρομοιάζεται με μια πληγή που δεν κλείνει ποτέ, καθώς επάγει τη τοπική και συστηματική φλεγμονή και εν συνέχεια την ενεργοποίηση, την προσκόλληση, τη συσσώρευση και την έκκριση των αιμοπεταλίων.⁴⁶ Εξαιτίας αυτού, η βιολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων να βοηθήσει στην επούλωση των πληγών κινδυνεύει να αναληφθεί από τα καρκινικά κύτταρα.³⁴

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό σε απόκριση θρομβωτικών παραγόντων που προέρχονται από όγκο.⁴⁶ Η θρομβοκυττάρωση πριν την έναρξη της θεραπείας, (μεγάλη αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων) έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κακής πρόγνωσης σε μια ποικιλία καρκίνων (πνεύμονα, μεσοθηλίωμα, μαστού, γυναικολογικό, ορθοκολικό, γαστρικό, νεφρού) με την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων να συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την επιβίωση του ασθενούς.^{43,45} Για την επίτευξη θρομβοκυττάρωσης σε μια κακοήθεια απαιτείται η έκκριση κυτταροκινών από τον όγκο όπως IL-1, GM-CSF, G-CSF και IL-6 που διεγείρουν τη θρομβοποίηση μέσω ενός εξαρτωμένου από θρομβοποιητίνη μηχανισμού και ενισχύουν τη μεγακαρυοποίηση.⁴⁵ Μελέτη έδειξε ότι σχεδόν 40% των ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση παρουσιάζουν κάποια μορφή κρυφής κακοήθειας.⁴⁶ Η θρομβοπενία έχει συσχετιστεί με μείωση του αριθμού των μεταστάσεων σε μοντέλα μεταμοσχεύσεων.⁴⁵

Ο όγκος των αιμοπεταλίων βρέθηκε αυξημένος σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, της κεφαλής του παγκρέατος, του στομάχου και του ενδομητρίου.⁴⁶ Ο όγκος των αιμοπεταλίων ασθενών με κακοήθεις όγκους χωρίς θεραπεία ήταν σημαντικά υψηλότερος σε σχέση με αυτόν υγιών ατόμων και φάνηκε να ομαλοποιείται μετά τη θεραπεία.⁴⁷ Ο υψηλός όγκος των αιμοπεταλίων αποτελεί έναν προγνωστικό παράγοντα κακής πρόγνωσης σε διάφορους τύπους καρκίνου σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου.⁴⁶

Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μπορούν να ρυθμίζουν το μικροπεριβάλλον του όγκου απελευθερώνοντας πολλαπλούς παράγοντες ανάπτυξης όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο αιμοπετάλιακός αυξητικός

παράγοντας (PDGF), αυξητικοί παράγοντες ινοβλαστών (FGFs), β-μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας (TGF-β), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), ο αυξητικός παράγοντας ηπατοκυττάρων (HGF), ο αυξητικός παράγοντας τύπου ινσουλίνης (IGF), ο παράγοντας αιμοπεταλίων 4 (PF4), ο παράγοντας στρωματικών κυττάρων 1 (SDF-1) και η αγγειοποιητίνη.^{48,49} Τα αιμοπετάλια εσωτερικεύουν ενεργά αυτούς τους αυξητικούς παράγοντες στα α-κοκκία τους, μαζί με πρόσθετους ρυθμιστές αγγειογένεσης, και παρέχουν προαγγειογενετικούς ή ανασταλτικούς παράγοντες ανάλογα με την κατάσταση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου.⁴⁸ Ο παράγοντας VEGF των αιμοπεταλίων έχει βρεθεί αυξημένος σε πολλούς τύπους καρκίνου όπως του πνεύμονα, του εντέρου, του στήθους, της κεφαλής του παγκρέατος, του προστάτη, του γλοιοβλαστώματος και του ηπατοκαρκινώματος.⁴⁶

Σε έναν καρκίνο, τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια μέσω άμεσης επαφής ή μέσω απελευθέρωσης μορίων - προσδετών όπως το ADP, τη θρομβίνη, το θρομοξάνιο A₂ ή ογκοσυσχετιζόμενων πρωτεϊνών.⁴⁵ Η θρομβίνη συνεισφέρει στην ανάπτυξη της ογκογένεσης και της αγγειογένεσης.²² Τα καρκινικά κύτταρα βοηθούν στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.²²

2.1 Μικροσωματίδια καρκινικών κυττάρων

Οι όγκοι χαρακτηρίζονται από την έκκριση διαφόρων ειδών μεμβρανικών σωματίων όπως εξωσώματα, μικροσωματίδια MVs και αποπτωτικά σωματίδια.³² Τα απελευθερούμενα σωματίδια περιέχουν καρκινικά αντιγόνα στην επιφάνειά τους όπως Her2/Neu μεσοθηλίνη, MelanA/Mart-1, CEA, HER-2, EGFRvIII αλλά και RNA.³² Τα TMVs μπορούν να μεταφέρουν βιοδραστικά συστατικά και με αυτό τον τρόπο να επιδρούν καταλυτικά στο μικροπεριβάλλον του όγκου μέσω αλληλεπίδρασης με κύτταρα-στόχους και προαγωγής της κυτταρικής σηματοδότησης.⁵⁰

Όταν εκτεθούν καρκινικά κύτταρα χωρίς μεταστατικό δυναμικό σε TMVs από καρκινικά κύτταρα γλοιώματος με μεταστατικό δυναμικό που περιέχουν EGFRvIII, οδηγούν σε μορφολογικό μετασχηματισμό των κυττάρων με την ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών MARK και Akt και αυξημένη αναπτυξιακή ικανότητα.⁵¹ Στα TMVs περιέχονται πρωτεάσες που μπορούν μέσω της πρωτεόλυσης να διασπάσουν τη βασική μεμβράνη σε πιο απομακρυσμένα σημεία που μπορεί να αποτελέσει μονοπάτι για μεταστατικά καρκινικά κύτταρα.⁵⁰ Μέσα στα TMVs έχουν ανακαλυφθεί MMP-2, MMP-9, MT1-MMP, ζυμογόνα, ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (uPA), EMMPRIN.⁵⁰ Το όξινο pH του περιβάλλοντος του όγκου προάγει την έκρηξη μικροσωματιδίων και την απελευθέρωση του περιεχομένου τους.⁵⁰

Τα μικροσωματίδια αλληλεπιδρούν με άλλα κύτταρα στο μικροπεριβάλλον του όγκου που οδηγούν είτε στη σύντηξη του μικροσωματίου στη μεμβράνη του κυττάρου-στόχου είτε στην ενδοκύτωση του μικροσωματίου.⁵⁰ Ογκογονικοί υποδοχείς πακετάρονται στα TMVs ρυθμίζοντας το τοπικό μικροπεριβάλλον.⁵⁰ Τα TMVs μπορεί να μεταφέρουν φορτίο που ρυθμίζει την ανοσολογική απόκριση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου.⁵⁰ TMVs που προέρχονται από κύτταρα λεμφοβλαστώματος περιέχουν τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη LMP-I, μια ανοσοκατασταλτική πρωτεΐνη που αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λευκοκυττάρων.⁵⁰

Τα TMVs περιέχουν προαγγειογενετικούς παράγοντες όπως VEGF, bFGF.⁵⁰ Οι πρωτεΐνες που περιέχονται στα TMVs διεγείρουν την έκκριση πολλών προαγγειογενετικών παραγόντων από τους ινοβλάστες του στρώματος για να διευκολυνθεί η αγγειογένεση μέσω του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων.⁵⁰

Τα καρκινικά κύτταρα απελευθερώνουν μικροσωματίδια για τη ρύθμιση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα την έναρξη της παραγωγής θρομβίνης.³⁴ Στη συνέχεια, τα αιμοπετάλια, ως απόκριση σε αυτό το σήμα, γίνονται φορείς καρκινικών κυττάρων και παρέχουν κατάλληλο μικροπεριβάλλον για τη μεταφορά τους.³⁴ Μικροσωματίδια που διαχέονται από ενδοθηλιακά κύτταρα, μονοκύτταρα και αιμοπετάλια και περιέχουν παρόμοιο φορτίο με τα TMVs ενισχύουν τη πήξη.⁵⁰

Στα TMVs πακετάρονται νουκλεϊκά οξέα όπως mRNA, miRNA, ncRNA, DNA και cDNA.⁵⁰ TMVs έχουν βρεθεί στον ορό ασθενών με γλοιοβλάστωμα τα οποία διαχέονται από καρκινικά κύτταρα γλοιοβλαστώματος και προάγουν την ανάπτυξη του όγκου.⁵² TMVs που περιέχουν μόρια miRNA διαχέονται από πολλά είδη καρκινικών κυττάρων όπως του πνεύμονα, του γλοιοβλαστώματος και του στομάχου και επιδρούν στο μικροπεριβάλλον του όγκου.⁵⁰ Η αναγνώριση του miRNA των σωματίων βοηθάει στην αναγνώριση της ανάπτυξης του καρκίνου και την προέλευσή του.³² Μερικά TMVs που μεταφέρουν φορτίο ncRNA εμπλέκονται στην κυτταρική λειτουργία και τη γονιδιακή ρύθμιση σε μεταγραφικό και μετα-μεταγραφικό επίπεδο μέσω παρεμβολής τους στο DNA.⁵⁰

TMVs έχουν ανιχνευθεί στην κυκλοφορία ασθενών με καρκίνο του στήθους, του πνεύμονα, των ωοθηκών, του προστάτη, του γαστρεντερικού.⁵⁰ Το πρωτεϊνικό προφίλ των TMVs σε ασθενείς με καρκίνο του εντέρου και του στόματος δείχνει ότι δεν ανιχνεύονται σταθερά στα πρώιμα στάδια του καρκίνου.⁵⁰ Η απελευθέρωση TMVs σε βιολογικά υγρά όπως το αίμα και τα ούρα θα αποτελέσουν έναν υποσχόμενο δείκτη κυκλοφορίας στην επιτήρηση της εξέλιξης της ασθένειας.⁵⁰

Σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (NSCLC) παρατηρήθηκε αυξημένη συγκέντρωση κυκλοφορούντων μικροσωματιδίων κυρίως PMPs και EMPs απ' ό,τι σε φυσιολογικά άτομα.⁵³ Τα επίπεδα των μικροσωματιδίων αυτών πέφτουν μετά από τρεις μήνες από την έναρξη της θεραπείας με αποτέλεσμα η επαναλαμβανόμενη παρακολούθησή τους να αποτελεί ένα δείκτη πρόβλεψης της απόκριση ενός θεραπευτικού σχήματος.⁵³

Τα καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν τον TF, απελευθερώνουν μικροσωματίδια θετικά για TF στο αίμα.⁵⁴ Έχει προταθεί ότι τα κυκλοφορούντα προερχόμενα από όγκο, θετικά στον TF MPs μπορούν να εξηγήσουν τα αυξημένα ποσοστά φλεβικής θρόμβωσης που παρατηρούνται σε ασθενείς με καρκίνο.³³ Μελέτη πρότεινε ότι αυτά τα MPs μπορεί να εξηγήσουν την προθρομβωτική κατάσταση που σχετίζεται με κακοήθεια.³³ Συνολικά, αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι τα

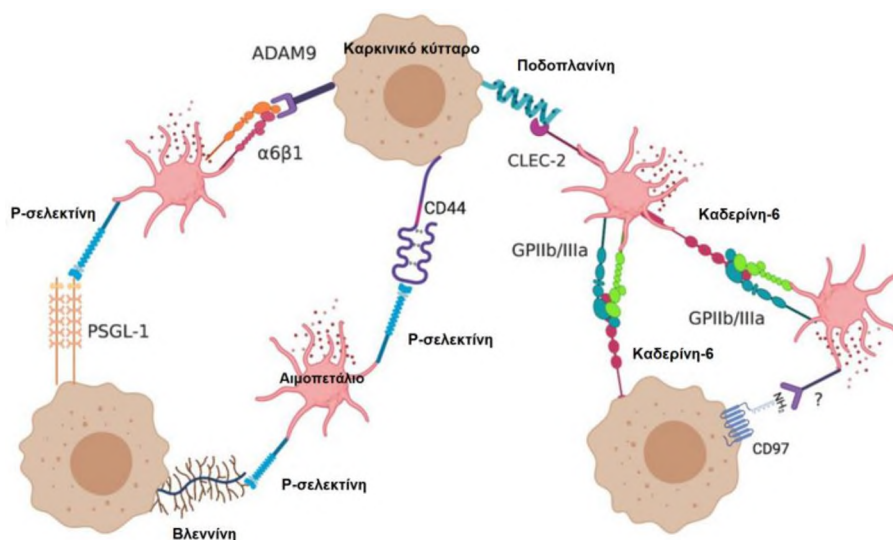
θετικά σε TF MPs μπορεί να είναι ένας χρήσιμος βιοδείκτης για τον εντοπισμό ασθενών με καρκίνο που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης.³³

Τα επίπεδα των αιμοπεταλιακών μικροσωματιδίων σε συνδυασμό με τους παράγοντες VEGF, IL-6 και της χυμοκίνης RANTES αυξάνονται σε ασθενείς με καρκίνο του στομάχου σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα.⁵⁵ Τα επίπεδα των μικροσωματιδίων και των παραγόντων αυτών αυξάνονται ακόμα περισσότερο σε προχωρημένο στάδιο IV της ασθένειας σε σχέση με τα αρχικά στάδια.⁵⁵

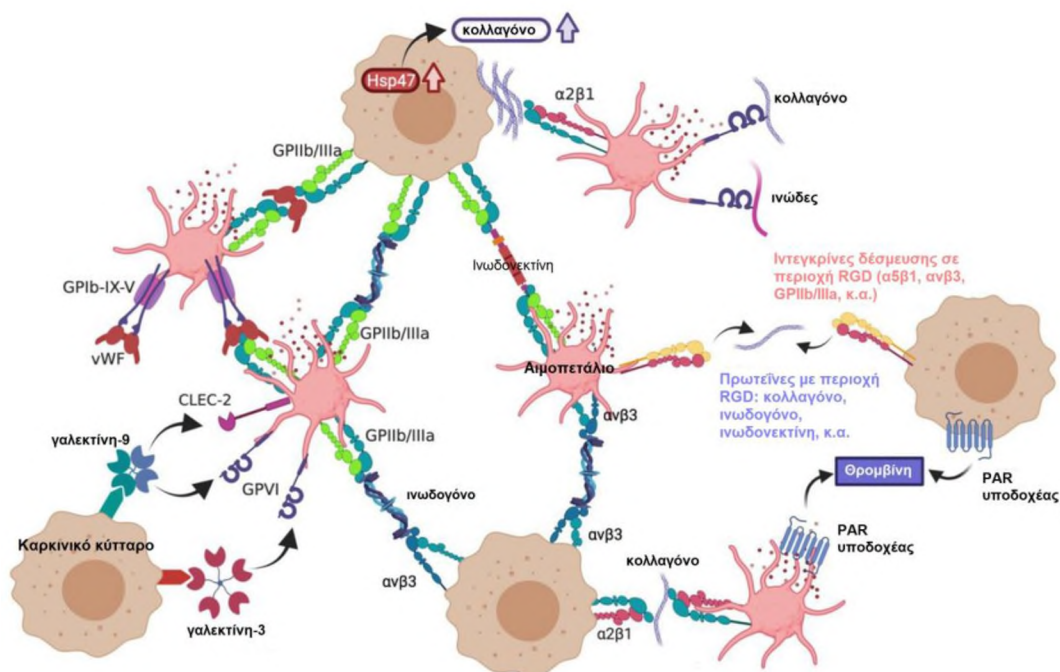
Σε προχωρημένα στάδια του καρκίνου σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία έχουμε αυξημένο κίνδυνο για φλεβοθρόμβωση.³⁰ Τα μικροσωματίδια του όγκου που περιέχουν TF και εκκρίνονται από τον όγκο είναι ικανά να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια και να οδηγήσουν σε αυξημένη πηκτικότητα και φλεβοθρόμβωση.⁵⁶ Η διαδικασία θα μπορούσε να περιπλέκεται περαιτέρω από την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων, της διαλυτής P-σελεκτίνης και των Δ-διμερών, τα οποία συμβάλλουν στις προθρομβωτικές ιδιότητες των αιμοπεταλίων και στη φλεβοθρόμβωση.⁵⁷

2.2 Αλληλεπιδράσεις αιμοπεταλίων – καρκινικών κυττάρων

Οι αλληλεπιδράσεις των αιμοπεταλίων με τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να συμβούν μέσω της άμεσης δέσμευσης υποδοχέα αιμοπεταλίου με υποδοχέα καρκινικού κυττάρου (Εικόνα 10), ή μέσω της γεφύρωσης των υποδοχέων μέσω μιας πρωτεΐνης.⁴⁸ (Εικόνα 11)



Εικόνα 10. Άμεσες αλληλεπιδράσεις επιφανειακών υποδοχέων μεταξύ αιμοπεταλίων και καρκινικών κυττάρων.⁴⁸

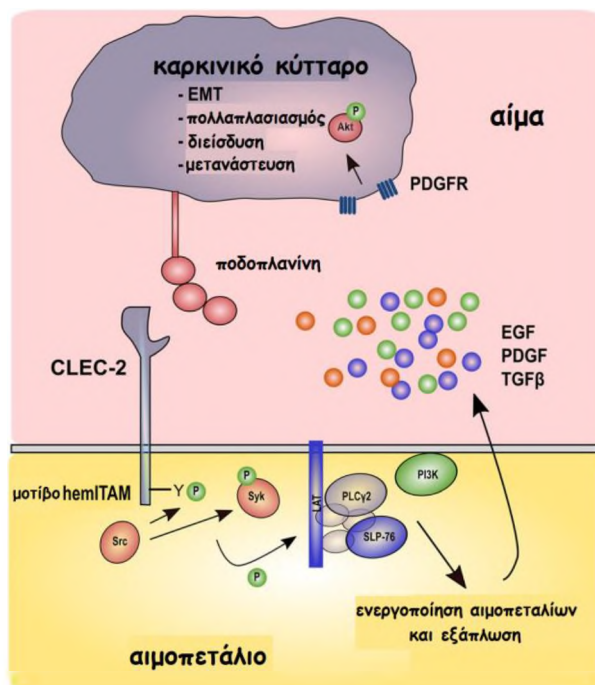


Εικόνα 11. Εξωκυτταρική αλληλεπίδραση με τη διαμεσολάβηση πρωτεΐνης των αιμοπεταλίων με τα καρκινικά κύτταρα.⁴⁸

Αλληλεπίδραση CLEC-2 αιμοπεταλίων - ποδοπλανίνη καρκινικών κυττάρων

Ο υποδοχέας CLEC-2 είναι μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη τύπου II με μια εξωκυττάρια περιοχή που μοιάζει με λεκτίνη τύπου C και ενδοκυτταρικά περιέχει ένα μοτίβο YxxL hemITAM στην κυτταροπλασματική ουρά του.⁵⁸ Ο υποδοχέας CLEC-2 ταυτοποιήθηκε αρχικά στα μονοκύτταρα, στα δενδριτικά κύτταρα, στα κύτταρα φονείς (NK) και στα ενδοθηλιακά κύτταρα και αργότερα ταυτοποιήθηκε ως υποδοχέας των αιμοπεταλίων.⁵⁸ Ο CLEC-2 ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά στα αιμοπετάλια ως ο υποδοχέας της ροδοκυτίνης, μίας τοξίνης δηλητηρίου του φιδιού που προάγει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μετά από έκθεσή τους στην τοξίνη του φιδιού.²¹

Ο υποδοχέας CLEC-2 των αιμοπεταλίων δεσμεύεται με την ποδοπλανίνη στην επιφάνεια συγκεκριμένων καρκινικών κυττάρων, προκαλεί την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και με αυτόν τον τρόπο εμπλέκεται και στην αιματογενή μετάσταση.^{21,48,58} (Εικόνα 12) Μέσω αυτής της σύνδεσης, τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να διεγείρουν τα αιμοπετάλια και να επάγουν την καρκινική κυτταροεπαγόμενη συσσώρευση αιμοπεταλίων.⁴⁹ Συγκεκριμένα, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ευνοούν τη διασπορά των καρκινικών κυττάρων και τη μετάστασή τους με το να τα προστατεύουν από το μηχανικό στρες και από την ανοσολογική επιτήρηση στην κυκλοφορία του αίματος, να μεσολαβούν στην προσκόλληση στο ενδοθήλιο και να ευνοούν στον εμβολισμό και στην εξαγγείωσή τους με απελευθέρωση του βιοδραστικού παράγοντα PDGF.²¹ Ο παράγοντας PDGF συνδέεται με τον υποδοχέα PDGFR του καρκινικού κυττάρου, επάγει τη φωσφορλίωση του Akt με επακόλουθο τον πολλαπλασιασμό του καρκινικού κυττάρου.²¹



Εικόνα 12. Η συμβολή του CLEC-2 και της ποδοπλανίνης στην αλληλεπίδραση του αιμοπεταλίου με το καρκινικό κύτταρο.⁵⁸

Ο υποδοχέας CLEC-2 των αιμοπεταλίων ρυθμίζει την ακεραιότητα των αιμοφόρων αγγείων στις θέσεις της οξείας φλεγμονής.²¹ Εκτός από τα αιμοπετάλια, ο CLEC-2 εκφράζεται επίσης σε διάφορα λευκοκύτταρα, αν και σε χαμηλά επίπεδα, και οι αλληλεπιδράσεις ποδοπλανίνης - CLEC-2 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη γένεση των αιμοπεταλίων στο μυελό των οστών, καθώς και στην ανοσολογική επιτήρηση.²¹ Τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) εκφράζουν το CLEC-2 και η έλλειψη του CLEC-2 στα DCs μειώνει την είσοδό τους στα λεμφικά αγγεία, καθώς και τη μετανάστευσή τους προς και εντός των λεμφαδένων.²¹

Η διακοπή της αλληλεπίδρασης ποδοπλανίνης και CLEC-2 οδηγεί σε αποκλεισμό της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων και των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων με άμεση συνέπεια στην επιβίωσή των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος.⁴⁹ Η τετρασπανίνη CD-9 εμποδίζει την αλληλεπίδραση της ποδοπλανίνης με τον υποδοχέα CLEC-2 και αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων.⁵⁹

Η ποδοπλανίνη είναι μία μικρή διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται σε μια ποικιλία διαφορετικών κυττάρων όπως ποδοκύτταρα, κυψελιδικά κύτταρα τύπου I, οστεοκύτταρα, μεσοθηλιακά κύτταρα, νευρογλοιακά κύτταρα, λεμφικά ενδοθηλιακά κύτταρα, κερατινοκύτταρα και ινοβλάστες.^{21,58} Η έκφραση της ποδοπλανίνης ενισχύεται στα επιθηλιακά και στα μεσεγχυματικά κύτταρα κατά τη διάρκεια της φλεγμονής και του καρκίνου και υπερεκφράζεται σε διάφορα καρκινικά κύτταρα διαφορετικών κακοηθειών.^{21,60}

Η ποδοπλανίνη των καρκινικών κυττάρων αποτελεί ενδογενή προσδέτη με μεγάλη αγκιστεία, στο εξωκυτταρικό της τμήμα, του υποδοχέα CLEC-2 των αιμοπεταλίων και η αλληλεπίδρασή τους ευθύνεται για την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.^{21,58,60} Η συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την ποδοπλανίνη εμπλέκεται στο σωστό διαχωρισμό των λεμφικών και των αιμοφόρων αγγείων κατά την ανάπτυξη και τη μετάσταση του καρκίνου.²¹ Τα συσσωρευμένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν TGF-β που επάγει την επιθηλιακή - μεσεγχυματική μετάπτωση στα καρκινικά κύτταρα και ενισχύει τη διεισδυτικότητα και τη μετάσταση.⁵⁸ Ο αποκλεισμός του TGF-β εξασθενεί την εξαγγείωση των καρκινικών κυττάρων του όγκου και τη πνευμονική μετάσταση.⁶¹

Η ποδοπλανίνη εμπλέκεται πιθανώς και στην επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάπτωση, τη μετανάστευση των κυττάρων, τη λεμφαγγειογένεση, τη ρύθμιση της διείσδυσης το όγκου και της μετάστασης.⁶⁰

Η έκφραση της ποδοπλανίνης σχετίζεται με κακή πρόγνωση της εξέλιξης της ασθένειας σε καρκίνους όπως το γλοιοβλάστωμα και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος, του οισοφάγου και του τραχήλου της κεφαλής ενώ σχετίζεται με καλή πρόγνωση της εξέλιξης της ασθένειας σε καρκίνους όπως του τραχήλου της μήτρας και σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα.²¹ Στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, τα καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν την ποδοπλανίνη βρίσκονται συχνά στα εξωτερικό τμήμα του όγκου, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι κυτοκίνες ή οι αυξητικές παράγοντες που εκκρίνονται από γειτονικά στρωματικά κύτταρα μπορεί να επάγουν την έκφραση της ποδοπλανίνης στα κύτταρα αυτά.²¹ Συγκεκριμένα, η έκφραση της ποδοπλανίνης διεγείρεται από κυτοκίνες και άλλα συστατικά όπως προσδέτες LTβR, TNF-α, TGF-β1, IFN-α, VEGF-C, IL-1β, IL-3, IL-6, IL-7, IL-22, LPS, ινωδονεκτίνη.²¹

Σε λίγες αναφορές ανιχνεύθηκε αυξημένη έκφραση της διαλυτής ποδοπλανίνης στα βιολογικά υγρά του καρκίνου ασθενών που σχετίζονται με κακή πρόγνωση. Στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, τα υψηλότερα επίπεδα διαλυτής ποδοπλανίνης στον ορό των ασθενών σχετίζονται με μεγαλύτερους και πιο επιθετικούς πολυεστιακούς όγκους.⁶² Παρομοίως, τα επίπεδα της διαλυτής ποδοπλανίνης στο πλάσμα βρέθηκαν να αυξάνονται σε ασθενείς με μεγάλη ποικιλία καρκίνων όπως το αδενοκαρκίνωμα, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, του πνεύμονα, του στομάχου και του πρωκτού σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα, καθώς και σε ασθενείς με μεταστάσεις σε σχέση με ασθενείς με μη μεταστατικούς όγκους.⁶³ Είναι ενδιαφέρον ότι τα επίπεδα της διαλυτής ποδοπλανίνης μειώθηκαν μετά από θεραπεία των ασθενών με χημειοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία, υποδεικνύοντας ότι η διαλυτή ποδοπλανίνη αποτελεί ένα σημαντικό ειδικό βιοδείκτη για τον καρκίνο.⁶³

Η ποδοπλανίνη αποτελεί και έναν παράγοντα κινδύνου για πηκτικότητα και θρόμβωση κυρίως σε ασθενείς με λευχαιμία και όγκο στον εγκέφαλο.²¹ Συγκεκριμένα, η υψηλή έκφραση της ποδοπλανίνης σε πρωτοπαθείς όγκους στον εγκέφαλο (γλοιοβλάστωμα) προκαλεί συσσώρευση των αιμοπεταλίων, σχετίζεται με υπερπηκτικότητα και οι ασθενείς είναι επιρρεπείς για να αναπτύξουν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.⁶⁴

Τα μακροφάγα που είναι θετικά στη ποδοπλανίνη μπορούν να δεσμεύουν και να ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια μέσω του υποδοχέα CLEC-2 με αποτέλεσμα τη δυνατότητα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων εξωαγγειακά κατά τη διάρκεια της πήξης στην επούλωση μιας πληγής ή σε μια φλεγμονή.²¹

Αλληλεπίδραση GPIIb-IIIa αιμοπεταλίων – καδερίνης-6 καρκινικών κυττάρων

Ο υποδοχέας GPIIb-IIIa (διαφορετικά ιντεγκρίνη αIIbβ3) έχει ως βασικό προσδέτη το ινωδογόνο.^{5,23} Η ιντεγκρίνη αIIbβ3 είναι η πιο συχνή επιφανειακή ιντεγκρίνη των αιμοπεταλίων και φυσιολογικά έχει χαμηλή αγγιστεία και είναι σε λανθάνουσα κατάσταση.^{5,23} Ύστερα από διέγερση των αιμοπεταλίων με προσδέτες των αιμοπεταλίων όπως ADP, θρομβίνη, κολλαγόνο, η ιντεγκρίνη αIIbβ3 μεταβαίνει σε δραστική κατάσταση με υψηλή αγγιστεία.^{5,48} Επιπλέον τα αιμοπετάλια μπορούν να ενεργοποιηθούν με άμεση αλληλεπίδραση της ιντεγκρίνης αIIbβ3 με το ινωδογόνο, τον παράγοντα vWF και άλλες πρωτεΐνες της μήτρας.^{5,23,48} Ο υποδοχέας GPIIb-IIIa των αιμοπεταλίων ενθαρρύνει την ανάπαυση των καρκινικών κυττάρων στον αυλό του αιμοφόρου αγγείου διευκολύνοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων στα καρκινικά κύτταρα.⁴⁸ Η ενεργοποίηση του υποδοχέα GPIIb-IIIa οδηγεί στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και στην αποκοκκιοποίηση και απελευθέρωση αγγειογενετικών και προκαρκινικών παραγόντων.⁴⁸

Μεταξύ των αλληλεπιδράσεων αιμοπεταλίων - καρκινικών κυττάρων, ο υποδοχέας των αιμοπεταλίων (ιντεγκρίνη αIIbβ3) προάγει τη μετάσταση του καρκίνου μέσω προσκολλητικών πρωτεϊνών (παράγοντας vWF, ινωδογόνο και ινωδονεκτίνη) και μέσω γεφύρωσης ιντεγκρινών GPIIb-IIIa ή/και αV ιντεγκρινών, όπως η ανβ3, στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων.⁴⁸

Η καδερίνη-6 εκφράζεται στα αιμοπετάλια και στα καρκινικά κύτταρα και περιλαμβάνει ένα μοτίβο RGD (Arg-Gly-Asp) με το οποίο συνδέεται σε μια ποικιλία ιντεγκρινών.⁴⁸ Η καδερίνη-6 προσδέεται στον υποδοχέα GPIIb-IIIa και μπορεί να βοηθάει στο σχηματισμό του θρόμβου.⁶⁵ Η αλληλεπίδραση που προκαλείται μέσω της καδερίνης-6 επάγει την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και οδηγεί σε απελευθέρωση των κοκκίων και δημιουργία μικροσωματιδίων.^{3,66} Τα αιμοπετάλια μειώνουν την ανάπτυξη του όγκου και αυξάνουν τον αριθμό των μακροφάγων μέσα στον όγκο μέσω μικροσωματιδίων που περιέχουν μόρια όπως RANTES, MIF, CCL2, CXCL12, IFN γ και IL-4 και επάγουν τη επιθηλιακή - μεσεγχυματική μετάπτωση των καρκινικών κυττάρων με ενεργοποίηση και των ενδοθηλιακών κυττάρων προάγοντας τη μετάσταση. Αντίσωμα που μπλοκάρει την καδερίνη-6 των αιμοπεταλίων οδήγησε σε σημαντική μείωση της αλληλεπίδρασης των αιμοπεταλίων με τα καρκινικά κύτταρα και μείωση της ανάπτυξης του όγκου.⁶⁶

Αλληλεπίδραση ιντεγκρίνης αββ1 αιμοπεταλίων – ADAM-9 καρκινικών κυττάρων

Η αλληλεπίδραση μεταξύ ιντεγκρίνης αββ1 των αιμοπεταλίων και του ADAM9, μιας μεταλλοπρωτεΐνης των καρκινικών κυττάρων, έχει βρεθεί ότι προάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, υποστηρίζει την άμεση προσκόλληση αιμοπεταλίων - καρκινικών κυττάρων, προωθεί την εξαγγείωση των καρκινικών κυττάρων και την μετάσταση στον πνεύμονα.⁶⁷ Η σύνδεση της ιντεγκρίνης αββ1 των αιμοπεταλίων και του προσδέτη ADAM-9 προάγει την αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων και την έκθεση στη P-σελεκτίνη.⁶⁷

Αλληλεπίδραση P-σελεκτίνης αιμοπεταλίων – CD-44 καρκινικών κυττάρων

Οι σελεκτίνες εκφράζονται στα αιμοπετάλια, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα λευκοκύτταρα.⁶⁸ Οι σελεκτίνες προωθούν την παροδική προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων εντός της κυκλοφορίας του αίματος κατά τη διάρκεια της φλεγμονής.⁶⁸ Τα αιμοπετάλια μπορούν να χρησιμοποιήσουν τις σελεκτίνες για να υποστηρίξουν προσωρινά την αρχική αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με το ενδοθήλιο με παρόμοιο τρόπο με αυτόν της στρατολόγησης των λευκοκυττάρων στη φλεγμονή.⁶⁸

Η P-σελεκτίνη υπάρχει στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα αιμοπετάλια μετά την ενεργοποίησή τους.⁶⁸ Με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η P-σελεκτίνη μεταφέρεται στην πλασματική μεμβράνη του κυττάρου από τα α-κοκκία.⁶⁸ Η P-σελεκτίνη ενισχύει την ενδαγγείωση των καρκινικών κυττάρων.³⁴ Μελέτη έδειξε ότι η P-σελεκτίνη των αιμοπεταλίων εμπλέκεται στην ανάπτυξη του όγκου και στη μετάσταση καρκινικών κυττάρων του εντέρου.⁶⁸

Ο προσδέτης CD44 είναι ένας κυρίαρχος συνδέτης των καρκινικών κυττάρων του εντέρου που διαμεσολαβεί στη σύνδεση με την P-σελεκτίνη των αιμοπεταλίων.⁶⁹ Αυτή η δέσμευση μπορεί να είναι αντιστρεπτή, αναστέλλεται από το ινώδες, αλλά όχι από το ινωδογόνο.⁶⁹ Οι παραλλαγές του CD44 εκφράζονται σε καρκινικά κύτταρα από μετάσταση.⁶⁸

Αλληλεπίδραση P-σελεκτίνης αιμοπεταλίων – βλεννίνης καρκινικών κυττάρων

Οι βλεννίνες εκφράζονται σε καρκινικά κύτταρα με δυναμικό μετάστασης.⁷⁰ Η μετάσταση μπορεί να εξασθενήσει από το αντιπηκτικό ηπαρίνη.⁷⁰ Η ηπαρίνη

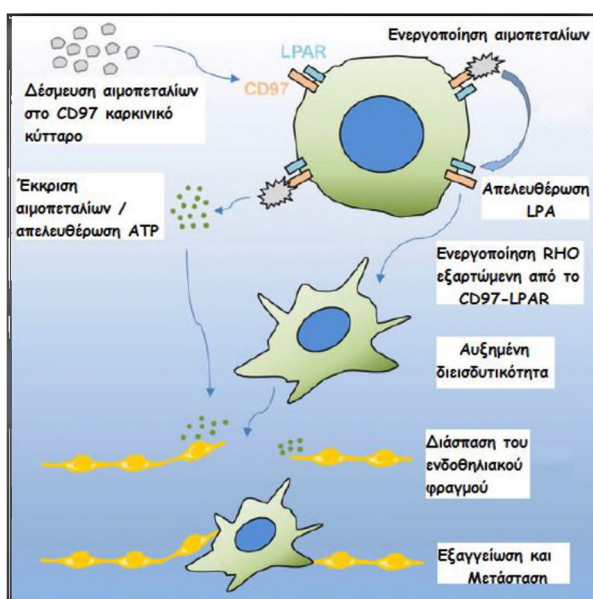
μπορεί να μιμηθεί αρνητικά φορτισμένες βλεννίνες στην επιφάνεια του καρκινικού κυττάρου και να αναστείλει τη δέσμευση με την P-σελεκτίνη.⁷⁰ Ως εκ τούτου, η ηπαρίνη εμποδίζει τη σύνδεση των καρκινικών κυττάρων στη P-σελεκτίνη στα αιμοπετάλια.⁷⁰ Τα καρκινικά κύτταρα του εντέρου εκφράζουν τη βλεννίνη ως τύπου προσδέτες της P-σελεκτίνης.⁶⁸

Αλληλεπίδραση P-σελεκτίνης αιμοπεταλίων – PSGL-1 καρκινικών κυττάρων

Ο προσδέτης PSGL-1 εκφράζεται σε καρκινικά κύτταρα από μετάσταση.⁶⁹ Η σύνδεση της P-σελεκτίνης των αιμοπεταλίων με τον υποδοχέα PSGL-1 των καρκινικών κυττάρων ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια.⁶⁹

Αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων – CD97 καρκινικών κυττάρων

Το CD97 είναι ένας υποδοχέας συζευγμένος με πρωτεΐνη G (GPCR), ο οποίος εκφράζεται σε κύτταρα όπως στα αιμοποιητικά κύτταρα, στα επιθηλιακά κύτταρα (σε πολύ μικρές ποσότητες) αλλά υπερεκφράζεται σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων κυρίως σε καρκίνους του επιθηλίου.^{71, 72} Η αλληλεπίδραση μεταξύ των αιμοπεταλίων και των υποδοχέων προσκόλλησης CD97 των καρκινικών κυττάρων προκαλεί την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την αποκοκκιοποίησή τους και ταυτόχρονα μία αμφίδρομη σηματοδότηση που προάγει τη μετανάστευση, τη διείσδυση, την εξαγγείωση και τελικά τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων.⁷¹



Εικόνα 13. Η ογκοεπαγόμενη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων προάγει την εισβολή των καρκινικών κυττάρων στον ιστό και τη μετάσταση.⁷¹

Συγκεκριμένα, μετά τη σύνδεση των προσδετών των αιμοπεταλίων (ιντεγκρίνες $\alpha 5\beta 1$ και $\alpha \nu\beta 3$, CD55, CD90, θειϊκή χονδροϊτίνη) στον υποδοχέα CD97 των καρκινικών κυττάρων, τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν μεταξύ των άλλων, ATP και λυσοφωσφατιδικό οξύ (LPA) το οποίο συνδέεται με τον υποδοχέα LPAR του καρκινικού κυττάρου και με το σχηματισμό ετεροδιμερούς υποδοχέα CD97-LPAR οδηγεί στην ενεργοποίηση των μονοπατιών RHO και ERK που διεγείρονται από το LPA με αποτέλεσμα την προώθηση της διαενδοθηλιακής μετανάστευσης και της αγγειακής διαπερατότητας των καρκινικών κυττάρων.^{71,72} (Εικόνα 13)

Αλληλεπίδραση ιντεγκρίνης $\alpha \nu\beta 3$ / GPIIb/IIIa αιμοπεταλίων – ιντεγκρίνης $\alpha \nu\beta 3$ καρκινικών κυττάρων μέσω του ινωδογόνου

Ο υποδοχέας προσκόλλησης ιντεγκρίνης $\alpha \nu\beta 3$ παίζει σημαντικό ρόλο στις αλληλεπιδράσεις καρκινικών κυττάρων και αιμοπεταλίων.⁴⁸ Έχει ευρεία έκφραση στα καρκινικά κύτταρα και στα αιμοπετάλια, καθώς και σε άλλα κύτταρα όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα, τα λεία μυϊκά κύτταρα και αποτελεί διαμεσολαβητή της αγγειογένεσης του όγκου.⁴⁸ Η ιντεγκρίνη $\alpha \nu\beta 3$ έχει την ικανότητα να δεσμεύεται σε μοτίβο RGD που είναι σημαντικό για την κυτταρική προσκόλληση αφού βρίσκεται σε πολλές εξωκυτταρικές πρωτεΐνες της μήτρας όπως το κολλαγόνο, η ινωδονεκτίνη.⁴⁸ Η ιντεγκρίνη $\alpha \nu\beta 3$ αποτελεί διαμεσολαβητή της αγγειογένεσης του όγκου.⁴⁸ Η υψηλή αγγιστεία του υποδοχέα $\alpha \nu\beta 3$ κατά την αλληλεπίδραση προάγει την κυτταρική διείσδυση με ενεργοποίηση πρωτεασών.⁶⁸ Κάποιοι ασθενείς παράγουν αντισώματα έναντι της υψηλής αγγιστείας της ιντεγκρίνης $\alpha \nu\beta 3$ με αποτέλεσμα την αναστολή της αλληλεπίδρασης της ιντεγκρίνης $\alpha \text{IIb}/\beta 3$ των αιμοπεταλίων και της ιντεγκρίνης $\alpha \nu\beta 3$ καρκινικών κυττάρων και αναστολή της μετάστασης.⁶⁸

Η έλλειψη ή η απόφραξη της ιντεγκρίνης $\alpha \nu\beta 3$ μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, μειωμένη αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα καρκινικά κύτταρα και μετανάστευση καρκινικών κυττάρων.⁴⁸

Αλληλεπίδραση GPIIb/IIIa αιμοπεταλίων – GPIIb/IIIa καρκινικών κυττάρων μέσω του ινωδογόνου/ ινωδονεκτίνης/ vWF

Κύρια ιντεγκρίνη των αιμοπεταλίων είναι η $\alpha \text{IIb}/\beta 3$.²³ Η ενεργή μορφή της ιντεγκρίνης $\alpha \text{IIb}/\beta 3$ συνδέεται με το διαλυτό ινωδογόνο και μπορεί να σχηματίζει

γέφυρες αιμοπεταλίων και να οδηγεί στο σχηματισμό του θρόμβου.²³ Το ινωδογόνο μπορεί αντίστοιχα να σχηματίζει γέφυρες αιμοπεταλίων - καρκινικών κυττάρων.⁶⁸ Με αυτόν τον τρόπο, χρησιμεύει στην προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στα αιμοπετάλια και μπορεί να προάγει τη μετάσταση του όγκου.⁷³ Συγκεκριμένα, η ιντεγκρίνη αIIb/β3 των αιμοπεταλίων και η ιντεγκρίνη ανβ3 των καρκινικών κυττάρων μπορούν να διαμεσολαβήσουν στη συνοχή των καρκινικών κυττάρων – αιμοπεταλίων ώστε να ξεπεράσουν τις δυνάμεις διάτμησης στην κυκλοφορία του αίματος και να εγκατασταθούν τα καρκινικά κύτταρα στο αγγειακό τοίχωμα.⁷⁰ Η αναστολή αυτής της αλληλεπίδρασης με ηπαρίνη ή πεπτίδια ή αντισώματα αποκλεισμού θα μπορούσε να αποτρέψει την καρκινική κυτταροεπαγόμενη συσσώρευση αιμοπεταλίων.⁷³

Αλληλεπίδραση GPVI αιμοπεταλίων – γαλεκτίνης-3 καρκινικών κυττάρων

Ο υποδοχέας GPVI διαμεσολαβεί στην αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων και των καρκινικών κυττάρων, στην αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με το ενδοθήλιο με επακόλουθο την προσκόλληση και την εξαγγείωση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων μέσω προσκολλητικών πρωτεϊνών (κολλαγόνο, ινώδες, λαμινίνη).⁷⁴ Επιπλέον, διαμεσολαβεί στη διατήρηση της αγγειακής ακεραιότητας κάτω από φλεγμονώδεις διαδικασίες.⁷⁴

Τα αυξημένα επίπεδα της γαλεκτίνης-3 σε συμπαγείς όγκους οδηγούν σε αύξηση των μεταστάσεων στο πνεύμονα και στο ήπαρ ενώ σε προχωρημένα στάδια του καρκίνου του εντέρου και του στήθους βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα του διαλυτού GPVI στο πλάσμα των ασθενών.⁷⁴

Η αλληλεπίδραση του υποδοχέα GPVI των αιμοπεταλίων με τη γαλεκτίνη-3 των καρκινικών κυττάρων, προάγει την εξαγγείωση του όγκου και τη μετάσταση γιατί η γαλεκτίνη-3 περιλαμβάνει μια περιοχή παρόμοια με το κολλαγόνο και ενθαρρύνει με αυτόν τον τρόπο την επαγόμενη από καρκινικά κύτταρα ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, την αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων, την έκκριση ATP και τη διαενδοθηλιακή μετανάστευση των κυττάρων μέσω της αλληλεπίδρασης με το GPVI.⁷⁴ Συγκεκριμένα, η αλληλεπίδραση του υποδοχέα GPVI των αιμοπεταλίων και της γαλεκτίνης-3 των καρκινικών κυττάρων επάγει την απελευθέρωση διαφορετικών παραγόντων ανάπτυξης από τα κοκκία των αιμοπεταλίων όπως EGF, TGF-β1, PDGF.⁵⁸ Η δέσμευση αυτή ενεργοποιεί την κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2) και τη

σταθεροποίηση των καρκινικών κυττάρων και τελικά την αύξηση των επιπέδων της προσταγλανδίνης PGE₂.⁵⁸

Ο αποκλεισμός του GPVI οδήγησε σε ισχυρή αναστολή της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων με τα καρκινικά κύτταρα και τη μειωμένη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων του στήθους και του εντέρου.⁷⁴

Αλληλεπίδραση GPVI/CLEC-2 αιμοπεταλίων – γαλεκτίνης-9 καρκινικών κυττάρων

Η γαλεκτίνη-9 ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των γαλεκτίνων που είναι ανοσορυθμιστικές πρωτεΐνες που παίζουν ρόλο στην αυτοανοσία, στον καρκίνο και σε καρδιαγγειακές ασθένειες.⁷⁵ Η γαλεκτίνη-9 συμμετέχει ενεργά στη φλεγμονή σε αυτοάνοσα νοσήματα.⁷⁵ Η γαλεκτίνη-9 προκαλεί την απόπτωση σε κύτταρα του θύμου αδένου και σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.⁷⁶ Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν πηγή της γαλεκτίνης-9 με εξωτερίκευση της γαλεκτίνης-9 κατά την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων.⁷⁵

Η γαλεκτίνη-9 αποτελεί έναν αιμοπεταλιακό παράγοντα που επάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων διαμέσου της αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς GPVI και CLEC-2.⁷⁵ Οι υποδοχείς GPVI και CLEC-2 έχει προταθεί ότι συμμετέχουν στη φλεγμονή προκαλούμενη από θρόμβωση.⁷⁵

Αλληλεπίδραση του υποδοχέα PAR αιμοπεταλίων – PAR καρκινικών κυττάρων μέσω του παράγοντα της θρομβίνης

Οι υποδοχείς PARs των αιμοπεταλίων (PAR-1 και PAR-4) ενεργοποιούνται από τον ισχυρότερο ενεργοποιητή των αιμοπεταλίων, μια πρωτεάση σερίνης, τη θρομβίνη.^{5,45} Η διέγερση των υποδοχέων PARs οδηγεί σε σχηματισμό του θρομβοξανίου TXA₂ που αποτελεί μεταβολίτη του αραχιδονικού οξέος AA και ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια.⁵

Τα καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν τους υποδοχείς PARs σχετίζονται με αυξημένη δυνατότητα μετανάστευσης και αυξημένη αλληλεπίδραση με τα αιμοπετάλια μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης.⁴⁸ Η ενεργοποίηση του υποδοχέα PAR των καρκινικών κυττάρων, συγκεκριμένα του PAR-1 μέσω της θρομβίνης, προάγει την έκφραση σημαντικών ιντεγκρινών προσκόλλησης (GPIIb-IIIa, ανβ3).⁴⁸

Αλληλεπίδραση του υποδοχέα α2β1 αιμοπεταλίων - α2β1 καρκινικών κυττάρων μέσω του παράγοντα κολλαγόνου

Η ιντεγκρίνη α2β1 είναι ένας υποδοχέας που εκφράζεται στα αιμοπετάλια και δεσμεύεται με υψηλή αγγιστεία στο κολλαγόνο.⁵ Η πρωτεΐνη θερμικού σοκ Hsp47 διευκολύνει την έκκριση και την απόθεση του κολλαγόνου στα καρκινικά κύτταρα και εκκρίνεται κατά τη διάρκεια της EMT.⁷⁷ Οι ιντεγκρίνες που εκφράζονται στα αιμοπετάλια είναι πέντε (αIIb/β3, α2β1, α5β1, α6β1, ανβ3) μεταξύ των οποίων και η ιντεγκρίνη α2β1 και ο κύριος ρόλος τους είναι η προσκόλληση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων.⁷⁸ Η ιντεγκρίνη α2β1 εκφράζεται και στους ινοβλάστες, τα επιθηλιακά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁷⁹ Η ιντεγκρίνη α2β1 δε φαίνεται να παίζει κρίσιμο ρόλο στην αιμόσταση, αλλά εμφανίζεται να εμπλέκεται στην αλληλεπίδραση με το αγγειακό τοίχωμα και στη σταθερότητα του θρόμβου.⁷⁸ Η προμεταστατική λειτουργία της ιντεγκρίνης α2β1 ασκείται από την αλληλεπίδραση μεταξύ αιμοπεταλίων και καρκινικών κυττάρων και την ενεργοποίηση της Wnt-β-κατενίνης.⁸⁰ Η αποσιώπηση της ιντεγκρίνης α2β1 επιδρά ανασταλτικά στη μετάσταση του καρκίνου του στήθους.⁸⁰

2.3 Προστακυκλίνη PGI₂ – Θρομβοξάνιο TXA₂– Προσταγλανδίνη PGE₂

Ο μεταβολισμός των λιπιδίων καθορίζει δραστικά την πορεία τόσο στη βιολογία των αιμοπεταλίων όσο και στη βιολογία του καρκίνου.⁷³ Οι δύο κύριοι μεταβολίτες των εικοσανοειδών, ασταθείς στη χημικής τους δομή, που διατηρούν την ομοιόσταση ταχείας απόκρισης των αιμοπεταλίων είναι η προστακυκλίνη (PGI₂) που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και αναστέλλει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και το θρομβοξάνιο (TXA₂) που παράγεται από τα αιμοπετάλια κατά τη στρατολόγηση, την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.⁷³

Οι προσταγλανδίνες παράγονται από το αραχιδονικό οξύ (AA), το οποίο κινητοποιείται από τα φωσφολιπίδια της πλασματικής μεμβράνης μέσω της φωσφολιπάσης A₂ (PLA₂) η οποία καταλύει την αποδέσμευση των αραχιδονικών οξέων από τα μεμβρανικά φωσφολιπίδια.⁸¹ Το αραχιδονικό οξύ που απελευθερώνεται από το στρώμα φωσφολιπιδίων μετατρέπεται σε βιοδραστικά λιπίδια μέσω μιας σειράς ενζυμικών αντιδράσεων.⁷³ Αρχικά μετατρέπεται σε προσταγλανδίνη G₂ (PGG₂) και έπειτα σε προσταγλανδίνη H₂ (PGH₂) με τη δράση των ενζύμων COX.⁸¹ Το υπόστρωμα αυτό χρησιμοποιείται από έναν αριθμό ενζύμων που ακολουθούν τα ένζυμα COX, τα οποία παράγουν μια ποικιλία προσταγλανδινών με διαφορετική βιολογική λειτουργία η κάθε μία.⁷³

Το θρομβοξάνιο (TXA₂), που αποτελεί το πρωταρχικό προστανοειδές που διεγείρει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, συντίθεται από τη συνθήση του θρομβοξανίου (TXAS) ως παράγωγο του μεταβολικού μονοπατιού της COX-1 των αιμοπεταλίων.^{73,81} Το θρομβοξάνιο συντίθεται με γρήγορο τρόπο στα πρώιμα στάδια ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων αλλά υδρολύεται ταχέως.⁷³ Η ενεργοποίηση του μονοπατιού TxA₂ αποτελεί σημαντικό ερέθισμα ισχυρής έναρξης του σχηματισμού ετερότυπων σχηματισμών με τα καρκινικά κύτταρα.⁷³

Η προστακυκλίνη (PGI₂) συντίθεται από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, έχει πολύ σύντομο χρόνο ημιζωής και δρα τοπικά στα αιμοφόρα αγγεία προκαλώντας αγγειοδιαστολή και αναστέλλοντας τη συσσώρευση αιμοπεταλίων με συνέπεια τη μείωση του κινδύνου αθηροθρομβωτικών επεισοδίων.^{73,81}

Ο χρόνος ημιζωής των βιοδραστικών αυτών μορίων είναι περίπου 30 δευτερόλεπτα έναντι περίπου 5 λεπτών για το πρόδρομο μόριο των λιπιδίων, την προσταγλανδίνη H₂ (PGH₂).⁷³ Αυτή η χημική αστάθεια συμβάλλει στη ρύθμιση της ευαίσθητης αιματολογικής ισορροπίας μεταξύ προ- και αντι-αιμοπεταλιακής συσσώρευσης στην κυκλοφορία του αίματος.⁷³

Η προστακυκλίνη και το αναλογό της η καρβακυκλίνη αναστέλλει τις αλληλεπιδράσεις καρκινικών κυττάρων - αιμοπεταλίων.⁸² Οι μελέτες αυτές αποκάλυψαν ότι οι αλληλεπιδράσεις κυττάρων-αιμοπεταλίων του όγκου άρχισαν με μεμονωμένα αιμοπετάλια τα οποία ξεκίνησαν το σχηματισμό μιας αλυσίδας αιμοπεταλίων σε εστιακή συσχέτιση με τις επιφάνειες των καρκινικών κυττάρων.⁸² Η προστακυκλίνη και η καρβακυκλίνη έδειξαν δόσοεξαρτώμενη αναστολή των αλληλεπιδράσεων των αιμοπεταλίων με τα κυττάρα του όγκου.⁸²

Τα καρκινικά κύτταρα παράγουν κυρίως τη προσταγλανδίνη E2 (PGE₂), σταθερή στη χημική της δομή, που σχετίζεται με τη φλεγμονή και την ογκογένεση.⁷³ Η PGE₂ είναι παρούσα σε υψηλά επίπεδα σε μια ποικιλία καρκίνων και αποτελεί πρωταρχικό παράγοντα καρκινογένεσης αφού ρυθμίζει τα μονοπάτια υπέρ της επιβίωσης και κατά της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων.⁷³ Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν PGE₂ συμβάλλοντας στην αγγειακή διαμόρφωση και στην εξασθένιση της ανοσολογικής απόκρισης.⁷³

2.4 Αγγειογένεση

Αγγειογένεση είναι η διαδικασία κατά την οποία νέα τριχοειδή αγγεία βλαστάνουν από τα ήδη υπάρχοντα αιμοφόρα αγγεία.⁸³ Κύρια συστατικά του αγγειακού τοιχώματος είναι η βασική μεμβράνη, τα περικύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁸⁴ Κατά τη διάρκεια της εξέλιξης του όγκου και της μετάστασης, τα καρκινικά κύτταρα προκαλούν την αγγειογένεση για να δημιουργήσουν νέα μικροαγγεία που παρέχουν επαρκή θρεπτικά συστατικά και αυξητικούς παράγοντες στον αναπτυσσόμενο όγκο.^{49,83}

Η σύνθεση των αγγείων σε έναν όγκο είναι διαφορετική από την κανονική αγγείωση.⁴⁶ Τα αιμοφόρα αγγεία σε έναν όγκο χαρακτηρίζονται ως ανώριμα διαρρέοντα με συνέπεια το ενδοθήλιο να είναι ασυνεχές, παρέχοντας προθρομβωτικές συνθήκες μέσω της έκφρασης θρομβωτικών πρωτεϊνών π.χ. ιστικού παράγοντα, κολλαγόνου, παράγοντα von Willebrand.⁴⁶ Η επακόλουθη προσκόλληση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ακολουθούμενη από έκκριση του πλούσιου περιεχομένου των κοκκίων των αιμοπεταλίων εντός του όγκου σε συνδυασμό με τη χαμηλή ροή του αίματος δημιουργούν ένα μικροπεριβάλλον θρομβοφιλικού όγκου.⁴⁶

Τα αιμοπετάλια συμμετέχουν τόσο στα πρώιμα όσο και στα προχωρημένα στάδια του καρκίνου κατά τη διάρκεια της αγγειογένεσης και διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη σταθεροποίηση της νεοαγγείωσης.⁸⁵ Τα αιμοπετάλια θεωρούνται οι κύριοι παράγοντες σε κάθε στάδιο της αγγειογένεσης καθώς αποθηκεύουν διάφορους αυξητικούς παράγοντες, πρωτεάσες, κυτοκίνες, χυμοκίνες και μόρια κυτταρικής προσκόλλησης.⁸⁴ Τα αιμοπετάλια αποτελούν δυναμικές αποθήκες προαγγειογενετικών και αντιαγγειογενετικών πρωτεϊνών όπου ανάλογα των εξωτερικών ερεθισμάτων απελευθερώνονται διαφορετικά είδη αγγειογενετικών μορίων.^{45,85,86} Η αλληλεπίδραση μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των αιμοπεταλίων οδηγεί στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και στην απελευθέρωση από τα α-κοκκία των αιμοπεταλίων προαγγειογενετικών παραγόντων όπως ο VEGF, ο PDGF, ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF) και ο βασικός αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (bFGF) δημιουργώντας ένα προαγγειογενετικό περιβάλλον για την επαγωγή της αγγειογένεσης.^{49,87} Τα α-κοκκία των αιμοπεταλίων περιέχουν όμως και αντιαγγειογενετικούς παράγοντες, όπως η αγγειοστατίνη, ο PF4, η θρομβοσπονδίνη-1 (TSP1) και η ενδοστατίνη.⁴⁹ Τα αιμοπετάλια επάγουν την αγγειογένεση και μέσω άμεσης επαφής με τα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁴⁹

Τα αιμοπετάλια που διεγείρονται από το ADP μπορούν να επιταχύνουν την απελευθέρωση προαγγειογενετικών παραγόντων μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα PAR-1, ενώ τα αιμοπετάλια που διεγείρονται από το TXA₂ επάγουν την απελευθέρωση αντιαγγειογενετικών παραγόντων μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα PAR-4.⁸⁶ Η θρομβίνη συμμετέχει επίσης στην αγγειογένεση διευκολύνοντας την απελευθέρωση προαγγειογενετικών παραγόντων και αυξάνει τη διαπερατότητα του ενδοθηλιακού κυτταρικού φραγμού.⁴⁹

Οι όγκοι χρησιμοποιούν τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια για την ενίσχυση της αγγειογένεσης του όγκου, τη σταθεροποίηση της αγγείωσης του όγκου, την πρόληψη της ενδοογκικής αιμορραγίας, της ανάπτυξης του όγκου και της μετάστασης.⁴⁶ Η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε καρκίνους σε ποντίκια μείωσε την αγγειογένεση του όγκου, την ανάπτυξη του όγκου και τη μετάσταση.⁴⁶

Τα αιμοπετάλια τροποποιούν επίσης τα ενδοθηλιακά κύτταρα ώστε να διευκολύνουν την ενδαγγείωση και την εξαγγείωση των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της μετάστασης.⁴⁹ Οι όγκοι στις πρωτοπαθείς εστίες προκαλούν τοπική αγγειογένεση για να ενδαγγειωθούν στην κυκλοφορία του αίματος.⁴⁹ Η αποδιοργάνωση των στιβάδων των αγγείων του όγκου οδηγεί σε αύξηση της διαπερατότητας και της διαρροής, κάτι που είναι κοινό χαρακτηριστικό της αγγειογένεσης του όγκου.⁸⁴ Η έκκριση των παραγόντων VEGF και TGF-β από τα αιμοπετάλια διαταράσσει τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων ενώ η απελευθέρωση του ATP από τα αιμοπετάλια διασπά τους στενούς συνδέσμους των αποφρακτικών ζωνών του ενδοθηλίου αυξάνοντας έτσι την αγγειακή διαπερατότητα.⁴⁹ Ο VEGF, ως προαγγειογενετικός παράγοντας, όχι μόνο παίζει βασικό ρόλο στη μετανάστευση, πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλά μπορεί επίσης να καταστρέψει τις πρωτεΐνες σφιχτής σύνδεσης μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, αυξάνοντας έτσι την αγγειακή διαπερατότητα και πυροδοτώντας τη μετάσταση του όγκου.⁸⁴

2.5 Λεμφαγγειογένεση

Λεμφαγγειογένεση είναι η ανάπτυξη νέων λεμφικών αγγείων η οποία σχετίζεται με τη φλεγμονή και τον καρκίνο.²¹ Η κύρια λειτουργία του λεμφικού αγγείου είναι η αποστράγγιση του υγρού και των μακρομορίων που διαρρέουν από τα τριχοειδή του αίματος στον διάμεσο χώρο και η επιστροφή τους στην κυκλοφορία του αίματος.⁸⁸

Επιπλέον, το λεμφικό αγγειακό σύστημα παίζει καθοριστικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού έναντι της μόλυνσης μεταφέροντας κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος από τους περιφερικούς ιστούς στους λεμφαδένες, βοηθά στην επίλυση του οιδήματος των ιστών και οδηγεί σε ταχεία ενεργοποίηση της προσαρμοστικής ανοσίας κατά τη διάρκεια της φλεγμονής.²¹

Η λεμφαγγειογένεση συνδέεται στενά με την επούλωση πληγών, τις χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις και συμβάλλει στη μετάσταση του καρκίνου.^{21,88} Συγκεκριμένα, σε πρωτοπαθείς όγκους, με τη λεμφαγγειογένεση, διευκολύνεται η μετάσταση του όγκου σε περιφερειακούς λεμφαδένες.²¹ Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν επίσης να προκαλέσουν λεμφαγγειογένεση εντός των λεμφαδένων, δημιουργώντας μια λεμφοαγγειακή νησίδα που μπορεί να διευκολύνει την επιβίωση των μεταστατικών καρκινικών κυττάρων.²¹

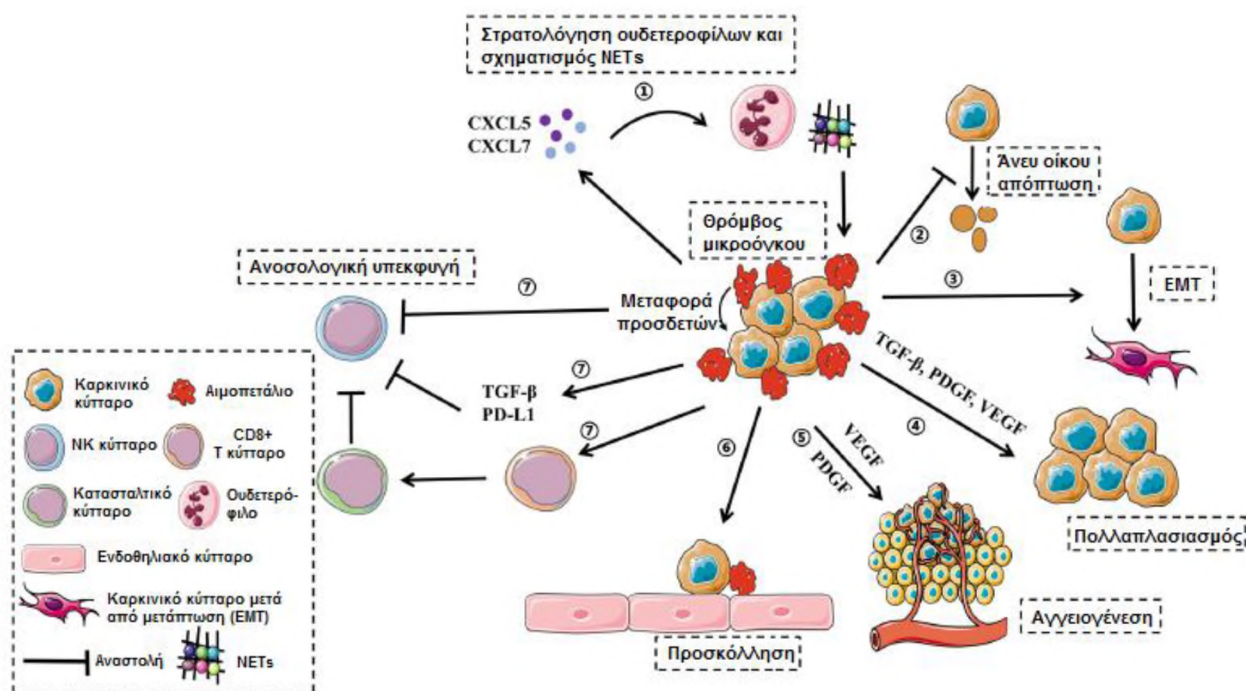
Οι κυτταρικές διαδικασίες που εμπλέκονται στη λεμφαγγειογένεση αφορούν τη διέγερση του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης των λεμφικών ενδοθηλιακών κυττάρων (LECs) μέσω αυξητικών παραγόντων, όπως οι αγγειακοί ενδοθηλιακοί αυξητικοί παράγοντες VEGF-C και ο VEGF-D που ενεργοποιούν κοινούς υποδοχείς, τον VEGFR-2 και τον VEGFR-3.⁸⁸ Τα λεμφικά ενδοθηλιακά κύτταρα με τη σειρά τους εκφράζουν χυμοκίνες που διευκολύνουν τη διέλευση των ανοσοκυττάρων.²¹ Στην πλασματική μεμβράνη των LECs παραμένει κυρίως συνδεδεμένη η χυμοκίνη CCL21 που μπορεί να δεσμεύσει την χυμοκίνη CCR7 των δενδριτικών κυττάρων (DCs).²¹ Η χυμοκίνη CCR7 εκφράζεται επίσης σε καρκινικά κύτταρα και η σύνδεση CCL21-CCR7 φαίνεται να προκαλεί μετάσταση στους λεμφαδένες σε διαφορετικούς τύπους καρκίνου.²¹ Η έκφραση της COX-2 στα καρκινικά κύτταρα επηρεάζει την ανάπτυξη του όγκου και τη λεμφαγγειογένεση.⁵⁸

2.6 Μετάσταση

Ανατομικά τα κυριότερα μονοπάτια για τη διασπορά των καρκινικών κυττάρων είναι τα αιμοφόρα αγγεία.⁴² Μέσα στο κυκλοφορικό σύστημα, τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια.⁴² Τα καρκινικά κύτταρα που εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος πρέπει να αντιμετωπίσουν τις υψηλές δυνάμεις διάτμησης και την ανοσολογική επιτήρηση.⁵⁸ Ανοσολογική επιτήρηση είναι η διαδικασία κατά την οποία τα καρκινικά κύτταρα που εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος είναι επιρρεπή στην αναγνώρισή τους και στην εξάλειψή τους από τα κυτταροτοξικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (κύτταρα φυσικοί φονείς NK και CD8⁺ T κύτταρα).⁸⁹ Μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό των καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία καταλήγει τελικά σε μεταστατικές εστίες.⁵⁸

Η αιματογενής μετάσταση ενός όγκου αποτελείται από τα ακόλουθα στάδια: 1) εισβολή των καρκινικών κυττάρων στην εξωκυττάρια μήτρα (ECM) από την πρωτογενή θέση του όγκου και ενδαγγείωση των καρκινικών κυττάρων, 2) διαφυγή από την ανοσολογική επιτήρηση και απόκτηση αντίστασης στην απόπτωση «άνευ οίκου» που είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (CTCs) στην κυκλοφορία του αίματος και 3) προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στο ενδοθήλιο του αιμοφόρου αγγείου, εξαγγείωση και εισβολή σε νέες μεταστατικές θέσεις, στις οποίες τα καρκινικά κύτταρα προσαρμόζονται στο νέο μικροπεριβάλλον και πολλαπλασιάζονται.⁴⁹

Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μπορούν να βοηθήσουν στην εξέλιξη του όγκου και στη μετάσταση μέσω διαφορετικών μονοπατιών: 1) τα αιμοπετάλια εκκρίνουν ανοσοκατασταλτικές κυτοκίνες και μεταφέρουν ανασταλτικούς προσδέτες στην επιφάνεια των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων για να προστατεύσουν τα CTCs από την ανοσολογική επιτήρηση, 2) αυξητικοί παράγοντες που προέρχονται από αιμοπετάλια μπορούν να διευκολύνουν τον πολλαπλασιασμό του όγκου και την επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάπτωση των καρκινικών κυττάρων (EMT) και 3) τη ρύθμιση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων, των μονοκυττάρων και των μακροφάγων ώστε τα αιμοπετάλια δημιουργούν ένα επιτρεπτό μικροπεριβάλλον για μετάσταση των CTCs.⁴⁹ (Εικόνα 14)



Εικόνα 14. Ο ρόλος των θρόμβων μικροόγκου στην αιματογενή μετάσταση του όγκου.⁴⁹

Τα αιμοπετάλια μπορούν να μεταφέρουν στην επιφάνεια των CTCs προσδέτες που καταστέλλουν τη λειτουργία των NK-κυττάρων, όπως μόρια MHC τάξης I, GITRL, RANKL, TGF-β και PD-L1 διαταράσσοντας έτσι την ανοσολογική αναγνώριση και την ανοσολογική επιτήρηση.⁴⁹ Ο TGF-β των αιμοπεταλίων πέραν της αναστολής της ενεργοποίησης των NK-κυττάρων εξασθενεί τη δραστηριότητα των CD4⁺ και CD8⁺ T-κυττάρων και μπορεί να μετατρέψει τα CD4⁺ T-κύτταρα σε ρυθμιστικά T-κύτταρα που οδηγούν σε ανοσοκαταστολή στο μικροπεριβάλλον του όγκου.^{90,91}

Η θρομβίνη έχει συνδεθεί με την ογκογένεση και την αγγειογένεση, το δε σηματοδοτικό μονοπάτι της θρομβίνης αποτελεί το σημαντικότερο συντελεστή στη διάδοση του μεταστατικού όγκου.⁴⁵ Συγκεκριμένα, σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα βρέθηκε στο ενδοθήλιο των αγγείων του όγκου ο ιστικός παράγοντας TF και το ινωδογόνο και ο παράγοντας πήξης V στο περιαγγειακό συνδετικό ιστό του όγκου.⁹² Επειδή το ινώδες ανιχνεύθηκε στις άκρες του όγκου, υποδεικνύει ότι η θρομβίνη σχηματίζεται από την αλληλεπίδραση των παραγόντων πήξης στον ιστό του νεφροκυτταρικού καρκινώματος.⁹² Σε καρκινικά κύτταρα του κυστικού επιθηλιακού καρκινώματος των ωοθηκών ανιχνεύθηκε ιστικός παράγοντας και ινωδογόνο στο συνδετικό ιστό του όγκου με αποτέλεσμα την τοπική παραγωγή θρομβίνης.⁹³ Σε τομή μεταστατικού ιστού κακοήθους μελανώματος βρέθηκε ινωδογόνο, ο παράγοντας X και το ινώδες στο συνδετικό ιστού του όγκου.⁹⁴ Υποστηρίζεται ότι υπάρχει ένα

μονοπάτι που σχετίζεται με τα καρκινικά κύτταρα του μελανώματος και παράγει θρομβίνη.⁹⁴

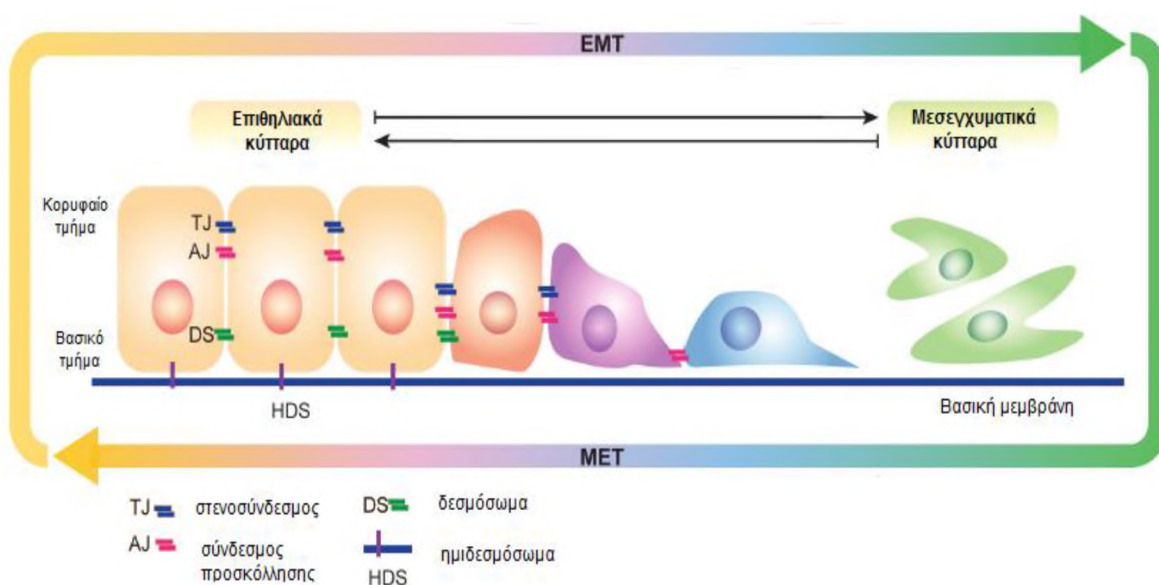
Η θρομβίνη ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια μέσω των αιμοπεταλιακών υποδοχέων PARs, PAR-1 και PAR-4.⁴⁵ Σε συνδυασμό με το ADP, που παράγεται από τα ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα, ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και στρατολογεί τα αιμοπετάλια ώστε να συμμετέχουν στην καρκινική κυτταροεπαγόμενη συσσώρευση αιμοπεταλίων.⁴⁵ Η θρομβίνη επάγει την έκφραση του VEGF από τα καρκινικά κύτταρα, αυξάνει τη συγκολλητικότητα και τη χημειόταξη των καρκινικών κυττάρων.⁴⁵ Η έκκριση της θρομβίνης και του ADP από τα ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα ενεργοποιεί και στρατολογεί τα αιμοπετάλια να συμμετέχουν στην καρκινική κυτταροεπαγόμενη συσσώρευση αιμοπεταλίων.⁴⁵

Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να απελευθερώσουν πολυάριθμους διαμεσολαβητές όπως ADP, TXA₂, MMPs, TF, θρομβίνη, CD97, HMGB1, IgG και βλεννίνες για την έναρξη της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και τον επακόλουθο σχηματισμό θρόμβων μικρούγκων.⁴⁹ Τα καρκινικά κύτταρα έχουν αναφερθεί ότι παράγουν ανοσοσφαιρίνη G (IgG), η οποία μπορεί να συνδεθεί με τον υποδοχέα FcγRIIa των αιμοπεταλίων, ξεκινώντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.⁹⁵

Οι αλληλεπιδράσεις αιμοπεταλίων – καρκινικών κυττάρων είναι αρκετές για να διεγείρουν τα καρκινικά κύτταρα προς μια επακόλουθη μετάσταση.⁹⁶ Ο αιμοπεταλιακός παράγοντας TGF-β και η αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων – καρκινικών κυττάρων δρα συνεργατικά στην ενεργοποίηση των μονοπατιών TGF-β/Smad και NF-κB των καρκινικών κυττάρων που καταλήγει στην μετάπτωση σε διεισδυτικό μεσεγχυματικού τύπου φαινότυπο των κυττάρων και ενισχύει τη μετάσταση.⁹⁶ Στα πρωτογενή καρκινώματα, οι εκκρινόμενοι παράγοντες ανάπτυξης και οι κυτοκίνες συνεισφέρουν στα στρωματικά κύτταρα είναι το κλειδί για τη επαγόμενη επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάπτωση (EMT), μια παροδική και αντίστροφη διαδικασία που προάγει την κυτταρική κινητικότητα, τη διείσδυση των καρκινικών κυττάρων έξω από το μικροπεριβάλλον του όγκου.⁹⁶

Η απελευθέρωση παραγόντων από τα α-κοκκία των αιμοπεταλίων κατά την αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων - καρκινικών κυττάρων προάγει την έκφραση πρωτεϊνών επιθηλιακής - μεσεγχυματικής μετάπτωσης και την αποδιοργάνωση της βασικής μεμβράνης (ECM) για τη δημιουργία πιο επιθετικών καρκινικών κυττάρων.⁸⁰ Τα αιμοπετάλια προάγουν την επιθηλιακή - μεσεγχυματική μετάπτωση από την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια να απελευθερώσουν TGF-β.⁷⁸

Η επιθηλιακή – μεσεγχυματική μετάπτωσηση (EMT) είναι μια διαδικασία κατά την οποία τα επιθηλιακά κύτταρα χάνουν την επιθηλιακή τους ταυτότητα και αποκτούν μεσεγχυματικά χαρακτηριστικά, γεγονός που σχετίζεται με την εισχωρητικότητα και τη μετάσταση του όγκου.⁹⁷ Κατά τη διαδικασία της EMT, τα επιθηλιακά κύτταρα χάνουν τις διακυτταρικές συνδέσεις, την πολικότητά τους, τους επιθηλιακούς δείκτες και αποκτούν κυτταρική κινητικότητα, ατρακτοειδές σχήμα και μεσεγχυματικούς δείκτες.⁹⁸ (Εικόνα 15) Σε αντιδιαστολή, υπάρχει και η αντίστροφη διαδικασία η μεσεγχυματική – επιθηλιακή μετάπτωσηση (MET) που σχετίζεται και αυτή με τη μετάσταση του όγκου.⁹⁷ Η διαδικασία EMT συμβαίνει φυσιολογικά κατά την ανάπτυξη του οργανισμού και κατά την επούλωση ενός τραύματος αλλά και παθολογικά κατά την ανάπτυξη του καρκίνου και την ιστική ίνωση.⁹⁸



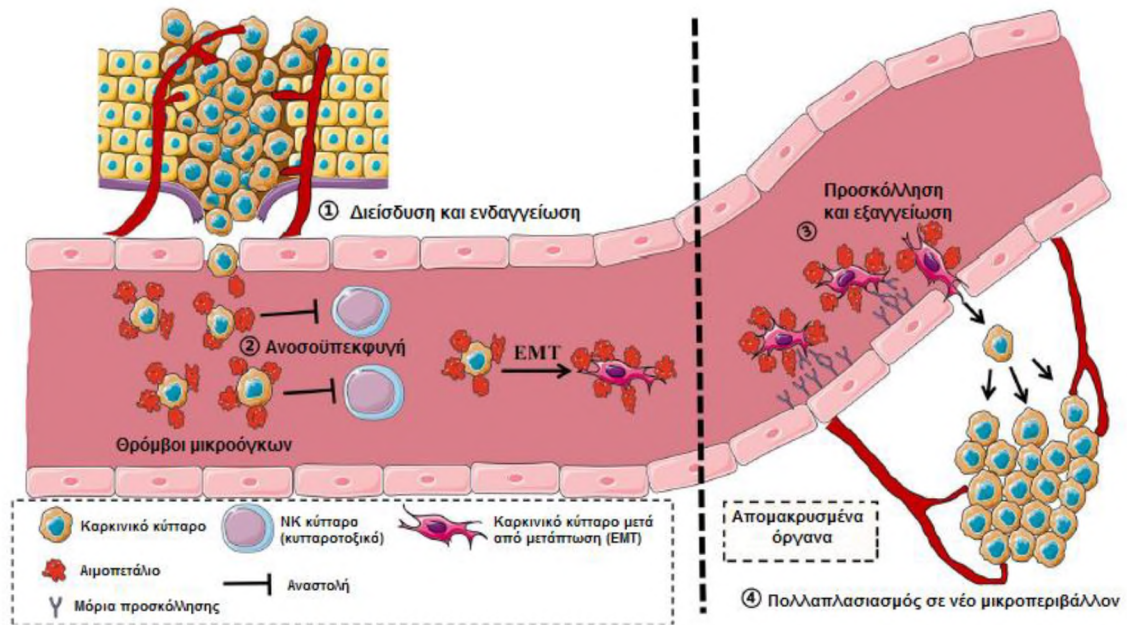
Εικόνα 15. Συνοπτική επισκόπηση της επιθηλιακής μεσεγχυματικής μετάπτωσησης (EMT) και της αντίστροφης διαδικασίας (MET).⁹⁸

Η EMT ρυθμίζεται σε διάφορα επίπεδα από πολλαπλούς παράγοντες όπως τη κυτταρική σηματοδότηση, τη ρύθμιση της μετάφρασης, τις επιγενετικές τροποποιήσεις και τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις.⁹⁸ Παράγοντες επαγωγής της EMT στα επιθηλιακά κύτταρα είναι οι TGF- β , FGF, EGF και HGF αλλά και ειδικοί μεταφραστικοί παράγοντες όπως οι SNAI, TWIST και ZEB που συνεργάζονται με miRNAs και επιγενετικούς ή/και μεταμεταφραστικούς ρυθμιστές.⁹⁸ Ο TGF- β είναι η κύρια κυτοκίνη των αιμοπεταλίων που μεσολαβεί στην επιτάχυνση της EMT.^{97,99} Εκτός από τον TGF- β , η κινάση TBK1 μεσολαβεί στη διαδικασία EMT που προκαλείται από τα αιμοπετάλια.¹⁰⁰

Η EMT προσδίδει στα επιθηλιακά κύτταρα αυξημένη κινητικότητα, διεισδυτικότητα και ικανότητα αποικοδόμησης των συστατικών της εξωκυτταρικής μήτρας (ECM).⁹⁸ Τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν συχνά ένα φάσμα επιθηλιακών και μεσεγχυματικών χαρακτηριστικών και έκφραση επιθηλιακών και μεσεγχυματικών δεικτών.¹⁰¹ Πολλά καρκινικά κύτταρα μπορεί να μην ολοκληρώσουν τη διαδικασία της EMT, αλλά αποκτούν σταθερά αυτόν τον ενδιάμεσο επιθηλιακό/μεσεγχυματικό φαινότυπο και αποκτούν πρωταρχικό ρόλο στη διαδικασία της μετάστασης.¹⁰¹ Η μεσεγχυματική – επιθηλιακή μετάπτωση (MET) βοηθάει τα καρκινικά κύτταρα να αναστραφούν σε ένα επιθηλιακό φαινότυπο για να σχηματίσουν το δευτερογενές όγκο στη θέση της μετάστασης.¹⁰²

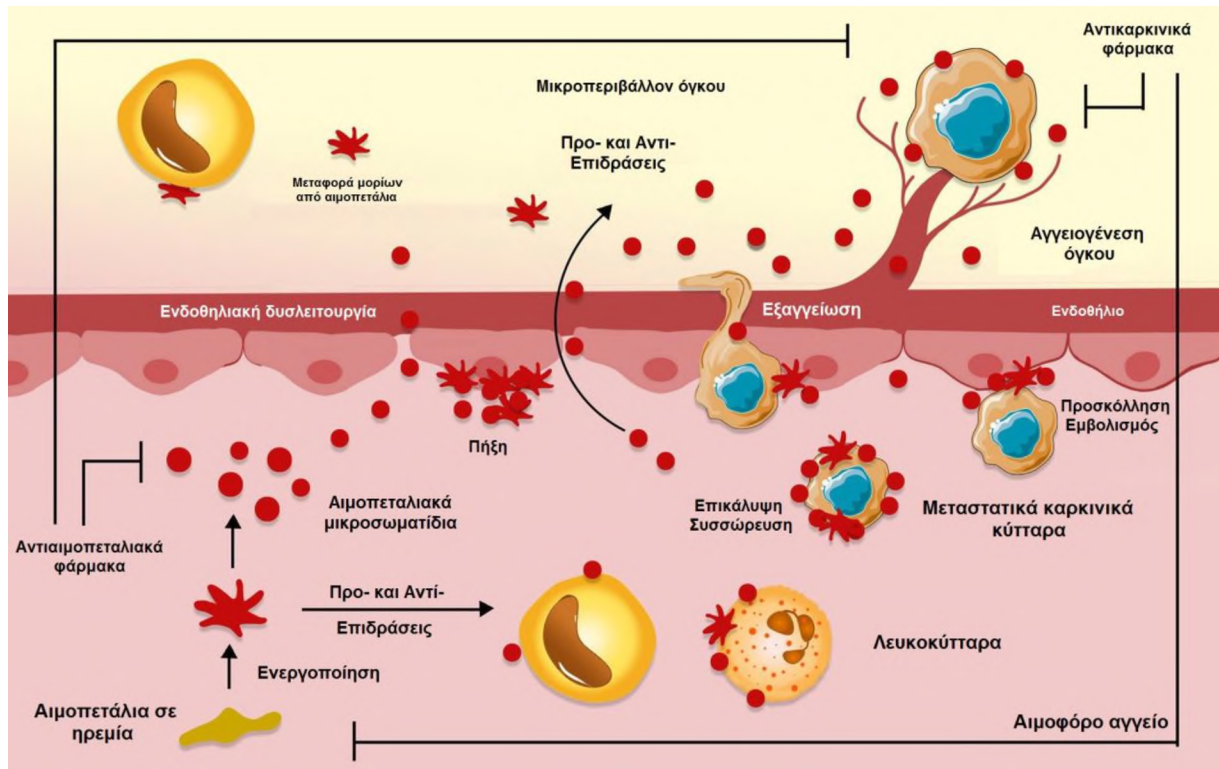
Τα αιμοπετάλια διευκολύνουν τη διείσδυση, τη κινητικότητα καθώς και τη διατήρηση των καρκινικών κυττάρων μέσα στα αγγεία και προστατεύουν τους όγκους από τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα και από την κυτταροτοξικότητα του TNF-a.⁴⁵ Τα αιμοπετάλια εκκρίνουν τις χυμοκίνες CXCL5 και CXCL7 που οδηγούν στην διαμεσολαβούμενη από θρομβίνη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και στην άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των αιμοπεταλίων και στη στρατολόγηση κοκκιοκυττάρων.⁸⁷ Τα αιμοπετάλια προστατεύουν τα CTCs από την απόπτωση άνευ οίκου με διάφορους τρόπους.⁴⁹

Τα καρκινικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να συσσωρεύουν αιμοπετάλια, μια ιδιότητα που ονομάζεται καρκινική κυτταροεπαγόμενη συσσώρευση αιμοπεταλίων (TCIPA).⁴⁵ Η ικανότητα της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων γύρω από τα καρκινικά κύτταρα συσχετίζεται με το δυναμικό της μετάστασης των καρκινικών κυττάρων.^{42,49} Μετά την επαφή των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων με τα αιμοπετάλια, ενεργοποιούνται τα αιμοπετάλια και εγκλωβίζονται γύρω από τα καρκινικά κύτταρα, σχηματίζοντας έναν θρόμβο μικροόγκου.⁴⁹ (Εικόνα 16) Τα αιμοπετάλια μπορούν να προστατέψουν τα καρκινικά κύτταρα και να βοηθήσουν στην επιβίωσή τους μέσα στο κυκλοφορικό σύστημα και εν τέλει στη μετάστασή τους σε άλλα όργανα.⁴⁵



Εικόνα 16. Αιματογενής μετάσταση των καρκινικών κυττάρων.⁴⁹

Όταν το καρκινικό κύτταρο επικαλύπτεται με ένα περίβλημα αιμοπεταλίων, αποκτά την ικανότητα να αποφεύγει το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού και μπορεί να προστατευτεί από διάφορα φυσικά ερεθίσματα όπως οι υψηλές δυνάμεις διάτμησης μέσα στο ρέον αίμα που θα μπορούσαν δυνητικά να βλάψουν το καρκινικό κύτταρο.^{42,45} Τα αιμοπετάλια διευκολύνουν την προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στο ενδοθήλιο και απελευθερώνουν ένα αριθμό αυξητικών παραγόντων με τη βοήθεια μικροσωματιδίων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τα καρκινικά κύτταρα για τη μετάσταση σε νέες θέσεις και για την ανάπτυξη του όγκου.^{34,42} (Εικόνα 17) Επιπλέον, ένα μεγάλο συσσωμάτωμα όγκου-αιμοπεταλίων έχει την τάση να εμβολίζει τα μικρά αγγεία και να δημιουργεί νέες θέσεις εξαγγείωσης των καρκινικών κυττάρων.⁴²



Εικόνα 17. Τα αιμοπετάλια και τα PMVs αλληλεπιδρούν με πολλούς διαμεσολαβητές και ρυθμιστές της ανάπτυξης του καρκίνου.³⁴

Η επικοινωνία μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των αιμοπεταλίων διεγείρει την ανάπτυξη της μετάστασης.³⁴ Τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα προσελκύουν τα αιμοπετάλια, επάγουν την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης και απελευθέρωσης διαφόρων μεσολαβητών και τα επηρεάζουν για να απελευθερώσουν το περιεχόμενο των κοκκίων τους.^{17,49} Γενικά, τα καρκινικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να διεγείρουν την απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων των αιμοπεταλίων μέσα στα οποία περιέχονται ισχυροί παράγοντες συσσώρευσης.⁴²

Τα καρκινικά κύτταρα έχουν μία αξιοσημείωτη συλλογή μονοπατιών και μηχανισμών για τη διέγερση της TCIPA.⁴² Ωστόσο, η εμπλοκή αυτών των μονοπατιών και μηχανισμών στην εξέλιξη του όγκου είναι πιθανό να ποικίλλει για διαφορετικούς τύπους όγκων.⁴² Επιπλέον, ακόμη και σε καρκινικά κύτταρα που προέρχονται από τον ίδιο όγκο ή τον ίδιο ασθενή υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές στην ικανότητά τους να συσσωματώνουν αιμοπετάλια.⁴² Αυτές οι διαφορές μπορεί να συμβάλλουν στην κατανόηση της κλινικής παρατήρησης των ασθενών με συγκεκριμένους τύπους καρκίνου με αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν θρόμβωση σε σχέση με άλλους.⁴²

Στην T.C.I.P.A συνεισφέρει η κατεψίνη B, ένας καρκινικός προπηκτικός παράγοντας.⁴⁵ Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) αποτελούν μια οικογένεια

ενδοπεπτιδασών εξαρτώμενες από ψευδάργυρο.⁴² Τα MMPs ως πρωτεολυτικά ένζυμα απελευθερώνονται από τα α-κοκκία αιμοπεταλίων κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και συμμετέχουν στην αποικοδόμηση και την αναδιαμόρφωση της βασικής μεμβράνης (ECM), απαραίτητη διαδικασία για τη διείσδυση των καρκινικών κυττάρων και τη μετάσταση.⁴⁹ Συγκεκριμένα, η απελευθέρωση του MMP-2 από τα αιμοπετάλια και από τα καρκινικά κύτταρα ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και εμπλέκεται στην TCIPA.^{42,49} Το θρομβοξανίου A₂ (TXA₂) με τη σύνδεσή του στον υποδοχέα του θρομοξανίου προκαλεί τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη δημιουργία της TCIPA.^{42,45} Το αρσενικό προάγει τη μετάσταση μέσω διέγερσης της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στα καρκινικά κύτταρα.¹⁰³

Το ADP, ως δευτερογενής παράγοντας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, συνδέεται στους υποδοχείς ADP, P2Y₁ και P2Y₁₂ με αποτέλεσμα τη διέγερσή τους που οδηγεί σε αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων και παραγωγή του θρομβοξανίου A₂.⁴⁵ Το ADP συνεισφέρει στην TCIPA κυρίως μέσω του υποδοχέα P2Y₁₂ που προκαλείται από διάφορες τύπους καρκίνου, όπως του νευροβλαστώματος, του μελανώματος, του μαστού, του ινοβλαστώματος.^{42,45}

Τα καρκινικά κύτταρα που επικαλύπτονται με τα αιμοπετάλια με εμπλοκή του ινωδογόνου γίνονται αδιαπέραστα στην καταστροφή τους από τα NK-κυτταροτοξικά κύτταρα.¹⁷ Οι ασθενείς με θρόμβους όγκου παρουσιάζουν πολύ υψηλότερα ποσοστά μετάστασης και χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με άλλους ασθενείς που δεν παρουσιάζονται.⁴⁹

Τα CTCs μπορούν να εγκλωβιστούν από τα NETs των ουδετεροφίλων μέσω αλληλεπιδράσεων που μεσολαβούνται από τη β1-ιντεγκρίνη προάγοντας τη μετάσταση του όγκου.¹⁰⁴ Τα NETs διαπιστώθηκε ότι εμπλέκονται και στην υποτροπή του όγκου, κατά την οποία τα NETs θα μπορούσαν να αναζωογονήσουν αδρανή καρκινικά κύτταρα και να οδηγήσουν σε μετάσταση.¹⁰⁵

2.7 Καρκίνος και ασπιρίνη

Η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ASA) είναι ένα παλιό φάρμακο που εξάγεται από την ιτιά και χρησιμοποιήθηκε εκτενώς για την πρόληψη και τη θεραπεία από καρδιαγγειακές ασθένειες και τα εγκεφαλικά επεισόδια.⁸⁴ Η χορήγηση γίνεται δια του στόματος και απορροφάται στο γαστρεντερικό σωλήνα και μετατρέπεται σε σαλικυλικό οξύ (SA).⁸⁴

Η μακροχρόνια χορήγηση της ασπιρίνης σε τακτική βάση μειώνει συνολικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ίσως λόγω της αντιοαγγειογενετικής δράσης της ασπιρίνης.⁸⁴ Ταυτόχρονα όμως μπορεί να προκαλέσει και ανεπιθύμητες βλάβες σχετικά ήπιες όπως ναυτία, εμετό, πόνο, και σοβαρές όπως γαστρεντερικές βλάβες (έλκη, διαβρώσεις) και αναστολή των αιμοπεταλίων που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για γαστρεντερική και εγκεφαλική αιμορραγία.⁸⁴

Η ασπιρίνη, όπως και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Μ.Σ.Α.Φ.), μπλοκάρει τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προστανοειδή με αναστολή των ενζύμων της κυκλοοξυγενάσης COX.¹⁰⁶ Ως μη αντιστρέψιμος αναστολέας του ενζύμου αυτού, η ασπιρίνη αποτελεί έναν ήπιο αναστολέα της λειτουργίας των αιμοπεταλίων.¹⁶

Η ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις (75-100 mg την ημέρα) αναστέλλει μη αναστρέψιμα την COX-1, μειώνοντας έτσι την ικανότητα των αιμοπεταλίων να παράγουν και να εκκρίνουν το θρομβοξάνιο A₂.¹⁰⁶ Η ασπιρίνη σε υψηλότερες δόσεις, έχει και αντιφλεγμονώδη δράση μέσω αναστολής τόσο της COX-1 όσο και της COX-2.¹⁰⁶ Η ασπιρίνη αναστέλλει αποτελεσματικά την ενεργότητα της COX-1 αλλά έχει μειωμένη επίδραση όταν αναστέλλει την ενεργότητα της COX-2.¹⁰⁷ Η ισομοφή της COX, COX-2 εκφράζεται στα λευκοκύτταρα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα κύτταρα του βλεννογόνου και στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων.¹⁰⁶

Η χαμηλή δόση της ασπιρίνης έχει αντικαρκινική δράση αναστέλλοντας τη λειτουργία των αιμοπεταλίων μέσω της ικανότητάς της να αδρανοποιεί μη αναστρέψιμα την κυκλοοξυγενάση COX-1 των αιμοπεταλίων μέσω ακετυλίωσης ενός κατάλοιπου μιας σερίνης (Ser529) κοντά στην καταλυτική περιοχή του ενζύμου.¹⁰⁸ Η αναστολή λιπιδιακών διαμεσολαβητών των αιμοπεταλίων όπως το θρομβοξάνιο A₂ και η προσταγλανδίνη E₂, προσταγλανδίνες που περιέχουν οξειδωμένα φωσφολιπίδια και η 1-φωσφορική σφινγγοσίνη, από την ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις επηρεάζει την επικοινωνία μεταξύ των αιμοπεταλίων, των καρκινικών κυττάρων και άλλων κυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου.¹⁰⁸ Η

αναστολή των αιμοπεταλίων από την ασπιρίνη μειώνει την ικανότητά τους να επάγουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων μέσω της ρύθμισης της ογκοπρωτεΐνης c-MYC και της αναστολής της δράσης της COX-2 που εκφράζεται σε κύτταρα του όγκου.⁴⁶ Η αναστολή της COX-2 στο μικροπεριβάλλον του όγκου θεωρείται ότι συμβαίνει μέσω της ακετυλίωσης της σερίνης της δραστηρικής αλυσίδας (Ser516) με συνέπεια την αναστολή της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών στο επίπεδο της παραγωγής υποστρώματος της προσταγλανδίνης H₂ (PGH₂).⁷³

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και ειδικά οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης COX-2 έχουν βρεθεί ότι μειώνουν την εμφάνιση κινδύνου για γαστρεντερικό καρκίνο και αδενωματώδων πολυπόδων μέσω αποκατάστασης της φυσιολογικής απόπτωσης των κυττάρων του αδενώματος.¹⁰⁹ Η χαμηλή δόση της ασπιρίνης παρεμβαίνει στα πρώιμα στάδια του μετασχηματισμού ενός φαινομενικά φυσιολογικού εντερικού βλεννογόνου σε αδένωμα, πρόδρομη κατάσταση του καρκίνου του γαστρεντερικού.¹⁰⁸ Η παρεμπόδιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων με την καθημερινή χορήγηση ασπιρίνης για 5 χρόνια μείωσε τη νοσηρότητα και τη θνητότητα από τον καρκίνο για το χρονικό διάστημα αυτό αλλά και μετά από αυτό.¹¹⁰ Η καθημερινή χορήγηση της ασπιρίνης μείωσε τα περιστατικά μετάστασης σε αδενοκαρκινώματα του παγκρέατος, του στομάχου, του λεπτού εντέρου, του παχέος εντέρου, του πρωκτού, της χοληδόχου κύστης, της μήτρας, της ωοθήκης και του προστάτη αλλά και τη θνησιμότητα από καρκίνους του γαστρεντερικού.⁷⁸ Η λειτουργία της ασπιρίνης για παρεμπόδιση εμφάνισης του καρκίνου θα μπορούσε επίσης να αποδοθεί στην ικανότητά της να ακετυλιώνει και να ενεργοποιεί την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53 σε καρκινικά κύτταρα παχέος εντέρου καθώς και να επάγει την παραγωγή του TGF-β1 με αποτέλεσμα τη μείωση της βιωσιμότητας λόγω επαγωγής της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων.⁷³ Ασθενείς με κληρονομικό σύνδρομο Lynch ή με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου ή αδενώματος παρουσίασαν μείωση των αδενωμάτων τους με χορήγηση ασπιρίνης.⁷³

Η επακόλουθη εμπλοκή της COX-1 των αιμοπεταλίων και της COX-2 των επιθηλιακών κυττάρων στην καρκινογένεση του εντέρου θα εξηγούσε την φαινομενικά παρόμοια χημειοπροληπτική επίδραση της χαμηλής δόσης της ασπιρίνης και άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, πρότερα ενεργώντας θετικά για την αδρανοποίηση της COX-1 των αιμοπεταλίων και έπειτα ενεργώντας αρνητικά για την αναστολή της δραστηριότητας της COX-2.¹⁰⁸ Η αντικαρκινική δράση της ασπιρίνης σε χαμηλή δόση δεν μπορεί να εξηγηθεί με την άμεση ανασταλτική επίδραση στην COX-2 γιατί τα επίπεδα κυκλοφορίας του φαρμάκου στο

αίμα είναι ανεπαρκή για να προκαλέσουν πλήρη ακετυλίωση του COX-2 και η παροδική ακετυλίωση της COX-2 μπορεί γρήγορα να αναστραφεί με νέα σύνθεση πρωτεϊνών στα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται.¹⁰⁸ Η μικρή δόση της ασπιρίνης μπορεί να ακετυλώσει την COX-1 στα κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου μειώνοντας τοπικά την παραγωγή της PGE₂.¹⁰⁸

Για την ομοιοστάση των αιμοπεταλίων-ενδοθηλιακών κυττάρων, η ισορροπία μεταξύ της παραγωγής COX-1/TxA₂ και COX-2/PGI₂ είναι σημαντική.⁷³ Η χρήση αναστολέων της COX-2 (COXIBs) θα ανέστειλε τη σύνθεση PGI₂ από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και θα μετατόπιζε την ισορροπία προς την παραγωγή TxA₂ από τα αιμοπετάλια οδηγώντας σε καρδιαγγειακή θρόμβωση σε ορισμένα άτομα υψηλού κινδύνου.⁷³ Ωστόσο, η ακετυλίωση της COX-1 με χαμηλές δόσεις ασπιρίνης εξαλείφει τόσο την παραγωγή TxA₂ από τα αιμοπετάλια όσο και την παραγωγή PGI₂ και PGE₂, ενώ μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θρόμβωσης.⁷³

Μετά από μακροχρόνια χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης (100mg/ημέρα), ακετυλοσαλικυλικό οξύ και σαλικυλικό οξύ ανιχνεύονται στη συστηματική κυκλοφορία με μέγιστες συγκεντρώσεις 4μM και 40μM αντίστοιχα λόγω του ότι ο ημίσειος χρόνος του ακετυλοσαλικυλικού οξέος είναι μόνο 20 λεπτά ενώ του σαλικυλικού οξέος είναι 2 με 4 ώρες.¹⁰⁸ Η χαμηλή συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της ασπιρίνης οφείλεται στην ταχεία υδρόλυση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε σαλικυλικό οξύ από εστεράσες του εντέρου, του πλάσματος και του ήπατος.¹⁰⁸ Με βάση αυτά τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της ασπιρίνης, οι πιθανές μοριακές οδοί που εμπλέκονται στην αντικαρκινική της δράση θα πρέπει να επηρεάζονται από τις μικρομοριακές συγκεντρώσεις του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, και η ανασταλτική επίδραση θα πρέπει να επιμένει για 24 ώρες, παρά τον σύντομο χρόνο ημιζωής του φαρμάκου.¹⁰⁸

Το 15(S)-υδροξυεικοσατετραενοϊκό οξύ (15(S)-HETE) και το 11-HETE, ένα άμεσο προϊόν της COX-1 στα αιμοπετάλια, μπορεί να συνδυαστεί με άλλους προ-αγγειογενετικούς παράγοντες που απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια για τη ρύθμιση της αγγειογένεσης.¹¹¹ Η ασπιρίνη μπορεί να εμποδίσει την αγγειογενετική απόκριση των διεγερμένων από θρομβίνη ανθρώπινων αιμοπεταλίων σε ενδοθηλιακά κύτταρα.¹¹² Επιπλέον, η ασπιρίνη αναστέλλει την παραγωγή 15(S)-HETE στα αιμοπετάλια λόγω της αναστολής της COX-1 με μείωση της αγγειογένεσης, παρέχοντας μια εξήγηση για τις προστατευτικές επιδράσεις της χαμηλής δόσης ασπιρίνης σε ορισμένους καρκίνους.¹¹¹ Επιπλέον, η ασπιρίνη μπορεί να διορθώσει την ανώμαλη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, να αποτρέψει την απελευθέρωση

μεγάλου αριθμού ρυθμιστών αγγειογένεσης και στη συνέχεια να βοηθήσει στην ομαλοποίηση της αγγείωσης του όγκου και στη διαμόρφωση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, μειώνοντας έτσι την εισβολή των καρκινικών κυττάρων και την εξέλιξη του όγκου.⁸⁴

Η αγγειογένεση παίζει σημαντικό ρόλο στη ανάπτυξη του όγκου και τη μετάσταση.⁸⁴ Στα πρώιμα στάδια της αγγειογένεσης πραγματοποιούνται δυναμικές λειτουργίες όπως ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων.¹¹³ Η COX-2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση της αγγειογένεσης.⁸⁴ Η έκφραση του COX-2 ανιχνεύεται σε μια σειρά αδενωμάτων αλλά είναι σημαντικά αυξημένη στους περισσότερους καρκίνους του εντέρου στον άνθρωπο.¹¹⁴

Η ασπιρίνη σε θεραπευτικές δόσεις μπορεί να προκαλέσει μείωση του σχηματισμού του αγγείου με αναστολή του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων και να μπλοκάρει τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων μετά από διέγερση λόγω του παράγοντα VEGF, καρκινικών κυττάρων και της διφωσφορικής αδενοσίνης.⁸⁴ Επιπρόσθετα μπορεί να αναστέλλει ενδογενείς διεγέρτες της αγγειογένεσης όπως τον VEGF με αναστολή της επιθηλιακής - μεσεγχυματικής μετάπτωσης και να επάγει αναστολές της αγγειογένεσης κατά την ανάπτυξη του όγκου.^{73,84}

Η ασπιρίνη παρουσιάζει αντιαγγειογενετικές επιδράσεις ύστερα από δράση σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα αιμοπετάλια, τα περικύτταρα και τα μακροφάγα.⁸⁴ Οι αντιαγγειογενετικές επιδράσεις της ασπιρίνης έχουν πολλούς στόχους όπως την αγγειοτενσίνη II, τον μεταφορέα γλυκόζης 1, την ηπαρινάση και μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας.⁸⁴ Η θεραπεία με ασπιρίνη μπορεί να ομαλοποιεί τα υπάρχοντα αιμοφόρα αγγεία συγκεκριμένα μέσω της παρεμπόδισης της αποσύνθεσης των ενδοθηλιακών προσκολλητικών συνδέσμων και της στρατολόγησης των περικυττάρων.⁸⁴

Η ασπιρίνη στρατολογεί τα περικύτταρα και μειώνει την έκφραση του VEGF καθώς επίσης ενισχύει τις ενδοθηλιακές συνδέσεις, οι οποίες συμβάλλουν στην ομαλοποίηση του προϋπάρχοντος αγγείου του όγκου.⁸⁴ Με αυτό τον τρόπο η συγχορήγηση της ασπιρίνης με υπάρχοντα χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπορεί να βελτιώσει την ανταπόκριση του ασθενούς στην αντικαρκινική θεραπεία.⁸⁴

Σε μελέτες ελέγχου περίπτωσης, η τακτική χρήση της ασπιρίνης συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου κυρίως για καρκίνο του παχέος εντέρου αλλά και του οισοφάγου, του στομάχου, της χοληδόχου κύστης και του στήθους.¹¹⁵ Συνολικά, οι

μεγαλύτερες επιδράσεις της ασπιρίνης παρατηρήθηκαν στο κίνδυνο για γαστρεντερικό καρκίνο.¹¹⁵ Μελέτη έδειξε ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς, η καθημερινή χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης (100 mg) έδειξε αύξηση της συνολικής θνησιμότητας, κυρίως λόγω του καρκίνου.¹¹⁶ Συγκεκριμένα, η θεραπεία με ασπιρίνη είχε δυσμενή επίδραση σε μεταγενέστερα στάδια της εξέλιξης του καρκίνου ενώ σε νεότερα άτομα κατέδειξε καθυστερημένο όφελος.¹¹⁶ Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι στα ηλικιωμένα άτομα, η ασπιρίνη μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη του καρκίνου και συνιστάται προσοχή με τη χρήση της στην ηλικιακή αυτή ομάδα.¹¹⁶

Οι κατευθυντήριες οδηγίες στην USPTF συνιστούν για την πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων και τον καρκίνο του παχέος εντέρου στα άτομα ηλικίας 50-59 ετών που έχουν 10% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και δεν είναι υψηλού κινδύνου για αιμορραγία, έχουν προσδόκιμο ζωής τουλάχιστον 10 ετών και είναι πρόθυμοι να λαμβάνουν χαμηλή δόση ασπιρίνης καθημερινά τουλάχιστον για 10 χρόνια, λόγω της χημειοπροστατευτικής χαμηλής δόσης της ασπιρίνης έναντι του καρκίνου του παχέος εντέρου.¹⁰⁸

2.8 Άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Στη φλεγμονή που μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου συνεισφέρουν τα αιμοπετάλια και οι πρωτεΐνες προερχόμενες από τα αιμοπετάλια.¹¹⁷ Η αναστολή των αιμοπεταλίων από την κλοπιδογρέλη παρεμποδίζει τη διαδικασία της καρκινογένεσης επαναφέροντας την αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση.¹¹⁷ Η κλοπιδογρέλη είναι μία θειονουριδίνη η οποία για να λειτουργήσει στη δραστική της μορφή περνάει από το ήπαρ και στη συνέχεια συνδέεται στον υποδοχέα P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων μη αντιστρεπτά με αποτέλεσμα την ανενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.^{118,119} Η κλοπιδογρέλη αυξάνει την αντιμεταστατική δράση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (5-φθοροουρακίλη, κυκλοφωσφαμίδη, μιτοξαντρόνη) ενώ μειώνει την αντικαρκινική δράση των φαρμάκων δοξορουβικίνη, σισπλατίνη και ταμοξιφαίνη.¹¹⁸ Βρέθηκε ακόμη ότι η κλοπιδογρέλη αυξάνει την τοξικότητα της δοσεξατέλης.¹¹⁸ Η κλοπιδογρέλη μειώνει τον κίνδυνο για μετάσταση σε ασθενείς σταδίου IV με καρκίνο του εντέρου και καρκίνο του προστάτη μετά από ακτινοθεραπεία.¹¹⁸

Η τικαγκρελόρη μπλοκάρει τη σύνδεση του ADP στους υποδοχείς P2Y₁₂ με αποτέλεσμα την ανενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.¹¹⁹ Η μονοθεραπεία με τικαγκρελόρη μειώνει την καρκινική κυτταροεπαγόμενη ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε καρκινικά κύτταρα του στήθους MCF-7 και σε καρκινικά κύτταρα του εντέρου HT-29.¹²⁰ Σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο, η τικαγκρελόρη μείωσε αξιοσημείωτα τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.¹²⁰ Το μπλοκάρισμα του ADP μείωσε την εξέλιξη του καρκίνου και αυτό συμβαίνει γιατί το ADP εκκρίνεται από τα καρκινικά κύτταρα ως μεταβολίτης στο μικροπεριβάλλον του όγκου.¹²⁰ Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η τικαγκρελόρη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και τη διείσδυση των καρκινικών κυττάρων Lewis του πνεύμονα αλλά επάγει και την απόπτωση των αιμοπεταλίων.¹²¹ Η τικαγκρελόρη φαίνεται να είναι πιο δραστική από την ασπιρίνη ως μονοθεραπεία στην καρκινική κυτταροεπαγόμενη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.¹²⁰

Η ασιζιμάμπη αποτελεί ένα ενδοφλέβιο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο το οποίο αναστέλλει την πρόσδεση του ινωδογόνου στον υποδοχέα GPIIb-IIIa των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.^{48,122} Ως εκ τούτου, η δράση της ασιζιμάμπης θα έχει και αρνητικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη του όγκου, στην αγγειογένεση του όγκου και στη μετάσταση με ταυτόχρονη όμως αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου ειδικά στους

ασθενείς που έχουν κάνει αγγειοπλαστική.^{10,48,122} Η αψιζιμάμπη μπλοκάρει και την ιντεγκρίνη ανβ3 των καρκινικών κυττάρων και των επιθηλιακών κυττάρων.⁴⁸

Για το λόγο αυτό, η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων μπορεί να είναι χρήσιμη αλλά ταυτόχρονα και επικίνδυνη και θα πρέπει να αξιολογείται προσεχτικά η χορήγησή τους με εκτίμηση του πιθανού αιμορραγικού κινδύνου και άλλων παρενεργειών.^{118,121}

2.9 Φάρμακα αποκλεισμού αλληλεπίδρασης αιμοπεταλίων - καρκινικών κυττάρων - Αντικαρκινικά φάρμακα

Φαρμακολογικές, κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα Μ.Σ.Α.Φ., τα οποία στοχεύουν στις κυκλοοξυγενάσες, μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη του καρκίνου.⁷³ Τα στεροειδή και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα έχουν αντικαρκινική δράση, καθώς αναστέλλουν τα επίπεδα της PGE₂.⁷³

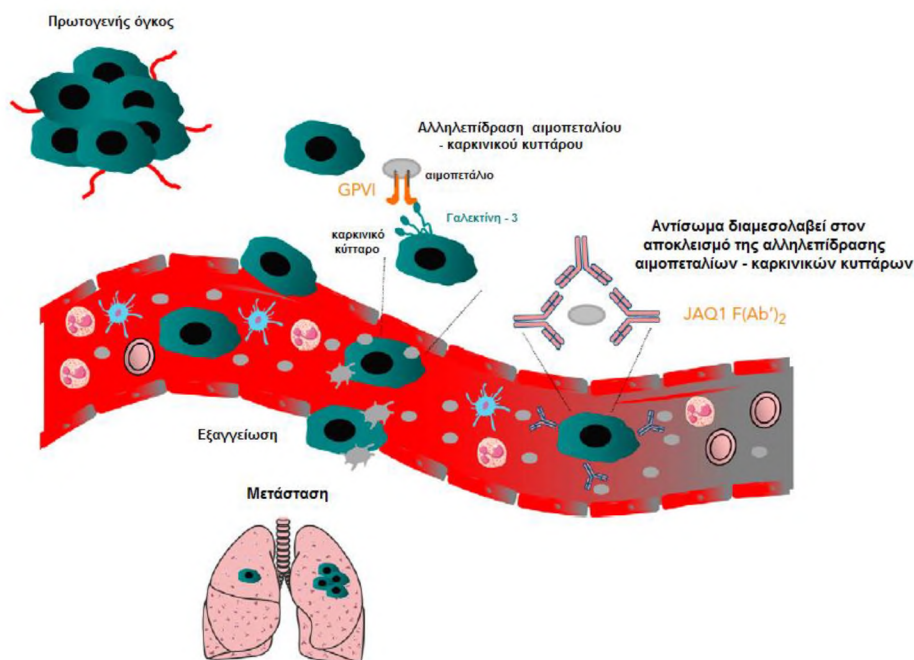
Η σύνδεση ποδοπλανίνης με τον υποδοχέα CLEC-2 αποτελεί νέο θεραπευτικό στόχο για τη θεραπεία του καρκίνου και της σχετιζόμενης με τον καρκίνο θρομβοεμβολής.²¹ Για το λόγο αυτό αναπτύχθηκαν μια σειρά μονοκλωνικών αντισωμάτων (mAbs) που στρέφονται ενάντια στην εξωκυτταρική περιοχή της ποδοπλανίνης για να διαταραχθεί η αλληλεπίδραση ποδοπλανίνης - CLEC-2 και να ανασταλεί η συσσώρευση αιμοπεταλίων και κατ' επέκταση η αιματογενής μετάσταση.²¹ Δημιουργήθηκαν συγκεκριμένα αντισώματα που αναγνωρίζουν μόνο την ποδοπλανίνη των καρκινικών κυττάρων και όχι την ποδοπλανίνη των φυσιολογικών κυττάρων.²¹ Επιπλέον, οι ανταγωνιστές των αιμοπεταλίων που στοχεύουν στον υποδοχέα CLEC-2, όπως το 2CP και η αιματοπορφυρίνη κοβαλτίου βρέθηκε ότι αναστέλλουν την αλληλεπίδραση ποδοπλανίνης - CLEC-2 καθώς και τη θρόμβωση και τη μετάσταση χωρίς να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.^{123,124}

Η χρήση αναστολέων κινάσης της τυροσίνης (TKIs) σε αντικαρκινικές θεραπείες έχει βρεθεί ότι μειώνουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων καθώς και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.⁴⁶

Ο αποκλεισμός του GPVI με το αντίσωμα JAQ1 F(Ab')₂ παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα καρκινικά κύτταρα και αναστέλλει τη μετάσταση στους πνεύμονες στα ποντίκια.⁷⁴ (Εικόνα 18) Με τη χρήση του αντισώματος JAQ1 F(Ab')₂ προκαλείται αιμορραγία στον όγκο και μειώνεται η ανάπτυξη του όγκου χωρίς όμως να δημιουργούνται συστηματικές αιμορραγικές επιπλοκές και ως εκ τούτου αυξάνεται η αποδοτικότητα των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στο εσωτερικό των όγκων.¹²⁵ Η έγχυση του αντισώματος JAQ1 F(Ab')₂ δεν επάγει σοβαρή θρομβοπενία και η απορρέουσα έλλειψη του GPVI δεν έχει σοβαρή επίδραση στη φυσιολογική αιμόσταση. Στους ανθρώπους, η έλλειψη GPVI προκαλεί μια ήπια διάθεση για αιμορραγία.⁷⁴

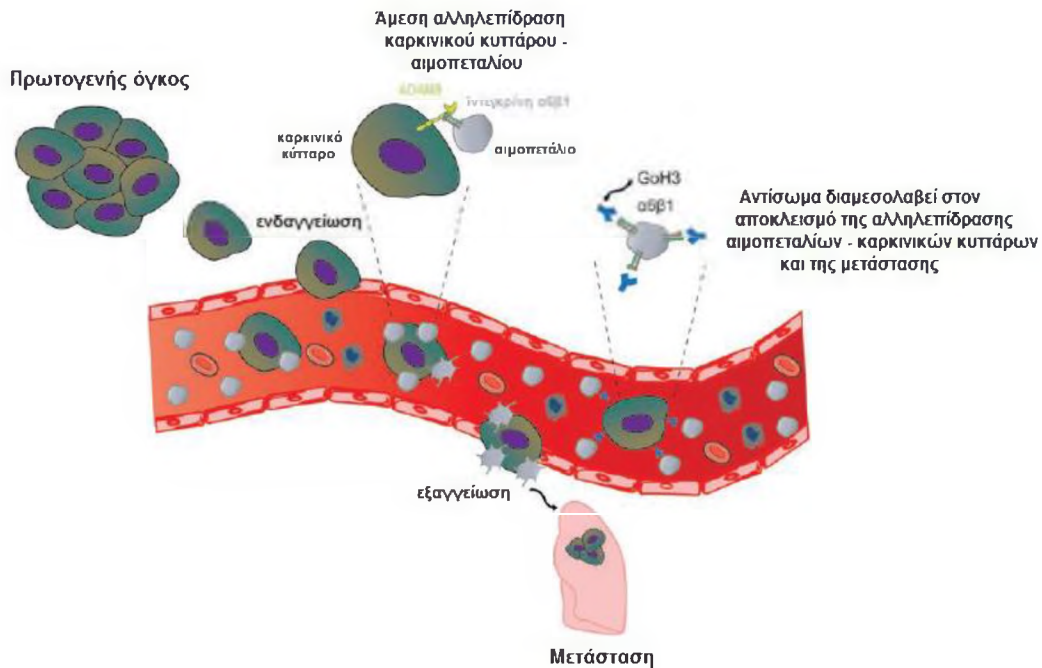
Ο συνδυασμός ασπιρίνης και αντισώματος JAQ1 F(Ab')₂ ανέστειλε ισχυρά τη μετάσταση γιατί ο υποδοχέας GPVI αναστέλλει την πρόιμη φάση της μετάστασης, όπου σημειώνεται η αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα καρκινικά κύτταρα, ενώ

η θεραπεία με την ασπιρίνη δρα και στην πρόωμη και στην ύστερη φάση της μετάστασης.⁷⁴ Η χρήση όμως της ασπιρίνης, όπως και άλλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, έχει σημαντικές επιδράσεις στην αιμόσταση.⁴⁹ Συγκεκριμένα, στη θεραπεία με το συνδυασμό αντισώματος JAQ1 F(Ab')₂ και ασπιρίνης παρουσιάστηκαν αξιοσημείωτες παρατεταμένες αιμορραγίες.⁷⁴



Εικόνα 18. Ο ανοσολογικός αποκλεισμός του GPVI αναστέλλει τη μετάσταση του όγκου.⁷⁴

Τα αιμοπετάλια με την ιντεγκρίνη αββ1 στρατολογούν τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα μέσω της άμεσης αλληλεπίδρασή της με τον ADAM9 των καρκινικών κυττάρων και ευνοούν με αυτόν τον τρόπο, την εξαγγείωση των καρκινικών κυττάρων και τη μετάσταση.⁶⁷ Ο λειτουργικός αποκλεισμός της ιντεγκρίνης αββ1 μέσω του αντισώματος GoH3 εξασθενεί την εμφάνιση των μεταστάσεων με αποτροπή της αλληλεπίδρασης αιμοπεταλίων-καρκινικών κυττάρων.⁶⁷ (Εικόνα 19)



Εικόνα 19. Σχηματική απεικόνιση του ρόλου της ιντεγκρίνης α5β1 των αιμοπεταλίων στη μετάσταση του όγκου.⁶⁷

Τα απταμερή είναι μικρά μόρια DNA ή RNA που έχουν μεγάλη αναγνωριστική ικανότητα, μικρή ανοσογονικότητα και τοξικότητα, μπορούν να δεσμευτούν σε στόχους με υψηλή ειδικότητα και αγγιστεία.¹²⁶ Απταμερές μπορεί να ρυθμίσει τη σύνδεση μεταξύ PDGF και του υποδοχέα PDGFR και να επηρεάσει τη διείσδυση και τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων.¹²⁶

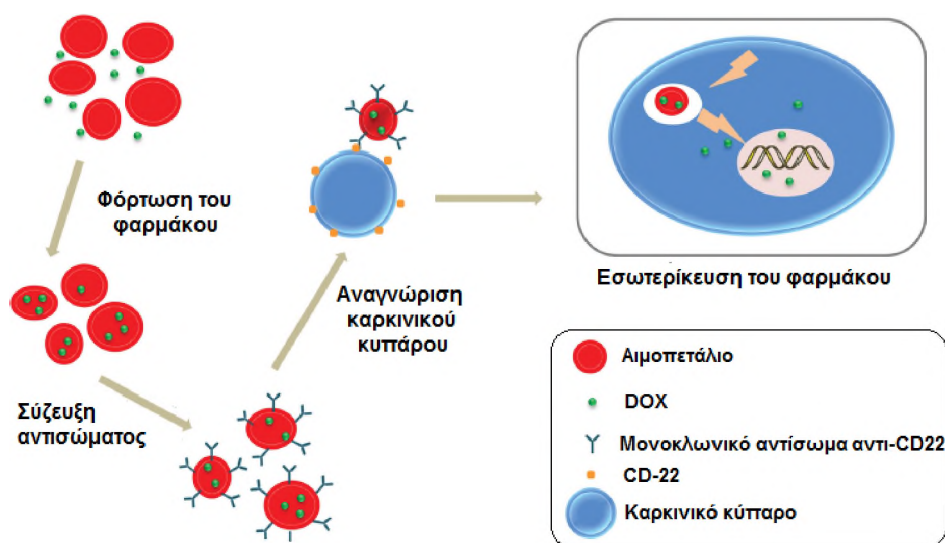
Σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP) η χορήγηση σελεκοξίμπης που αναστέλλει την COX-2 οδήγησε σε σημαντική μείωση των αδενωμάτων.¹²⁷ Η αναστολή της COX-2 δεν σχετίζεται με παρενέργειες όπως γαστρική διάβρωση και πεπτικό έλκος που μπορεί να εμφανίζεται σε άλλα Μ.Σ.Α.Φ. κατά την αναστολή της COX-1.¹²⁷

Το OKY-046 (Ozagrel) είναι αναστολέας της συνθάσης του θρομβοξανίου (TXAS), αναστέλλει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, την TCIPA και την ηπατική μετάσταση.⁷³

Τα αιμοπετάλια αποτελούν εξαιρετική επιλογή για να χρησιμοποιηθούν ως σύστημα χορήγησης φαρμάκων λόγω της βιοδιαθεσιμότητάς τους, περιορισμένη ανοσολογική απόκριση που οφείλεται σε περιορισμένη έκφραση των αντιγόνων ABO και απουσία έκφρασης του αντιγόνου Rhesus.⁴⁸ Τα αιμοπετάλια έχουν τη δυνατότητα να μεταφέρουν χημειοθεραπευτικά φάρμακα στα καρκινικά κύτταρα στο μικροπεριβάλλον του όγκου αλλά και στην κυκλοφορία του αίματος και να λειτουργήσουν με αυτόν τον τρόπο ως φορείς χορήγησης χημειοθεραπευτικών

φαρμάκων.⁴⁸ Σε μελέτη, η υδροχλωρική δοξορουβικίνη (DOX) αφού ενσωματώθηκε αρχικά στα αιμοπετάλια μεταφέρθηκε στα καρκινικά κύτταρα.¹²⁸ Η απόδοση του φαρμάκου με τη χρήση των αιμοπεταλίων ως φορείς του φαρμάκου ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με την απλή χορήγηση του φαρμάκου.¹²⁸

Σε αιμοπετάλια ενσωματώθηκαν αντισώματα αντι-PD-1 για τη θεραπεία της οξείας μυελογενής λευχαιμίας.¹²⁹ Ο ανοσοανασταλτικός συνυποδοχέας προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1) εκφράζεται σε μια ποικιλία κυττάρων όπως τα T - λεμφοκύτταρα, τα B - λεμφοκύτταρα και τα NK κύτταρα.¹²⁹ Όταν δεσμεύεται από τους προσδέτες του, τον PD-L1 που εκφράζεται ευρέως σε αιμοποιητικά κύτταρα και κύτταρα του παρεγχύματος ή τον PD-L2 που εκφράζεται σε μακροφάγα και σε DC κύτταρα, αναστέλλει την απόκριση των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων.^{129,130} Τα καρκινικά κύτταρα ρυθμίζουν θετικά την έκφραση του PD-L1 με αποτέλεσμα να καταστέλλουν την ανοσοαπόκριση έναντι του όγκου.¹³¹ Τα μονοκλωνικά αντισώματα αντι-PD-1 (aPD-1) μειώνουν τη δέσμευση μεταξύ PD-1 και PD-L1, αναστέλλουν την ανοσοκαταστολή που προκαλείται από τον όγκο, προάγοντας μία αντικαρκινική ανοσοαπόκριση και βελτιώνουν τα αποτελέσματα της θεραπείας σε μια ποικιλία καρκίνων.¹²⁹



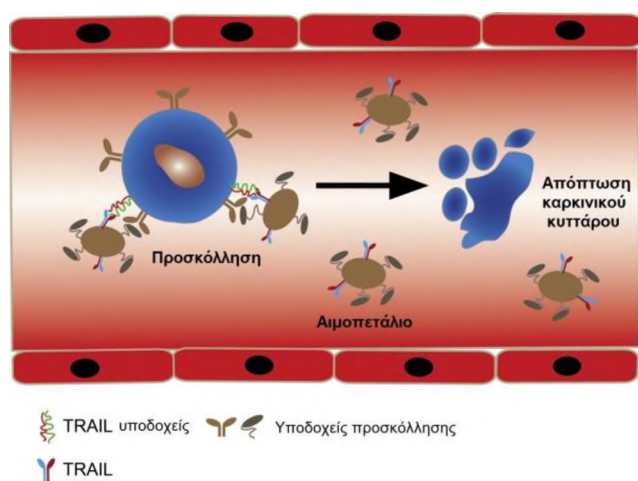
Εικόνα 20. Σχηματική απεικόνιση της δημιουργίας του συμπλόκου DOX-αιμοπεταλίου-CD22 και του μηχανισμού ενίσχυσης της αντικαρκινικής δραστηριότητας.¹³²

Η δοξορουβικίνη (DOX) είναι ένα απαραίτητο φάρμακο για τη θεραπεία του λεμφώματος μη Hodgkin.¹³² Σε μελέτη, τα αιμοπετάλια φορτωμένα με DOX τροποποιήθηκαν με σύζευξη των μονοκλωνικών αντισωμάτων αντι-CD22 (mAbs) στη πλασματική τους μεμβράνη για την αντιμετώπιση του λεμφώματος.¹³² Τα

επισημασμένα με αντι-CD22 mAb αιμοπετάλια μπορούν να αποδώσουν με ακρίβεια τη DOX στα καρκινικά κύτταρα.¹³² (Εικόνα 20) Τα αποτελέσματα έδειξαν ενισχυμένη αντικαρκινική δραστηριότητα.¹³²

Μία ενδεχόμενη στρατηγική για την επίδοση αντικαρκινικών παραγόντων στα CTCs βασίζεται στη δημιουργία τεχνητών σωματιδίων παρομοίων με τα αιμοπετάλια.¹³³ Σε μελέτη έχουν πακεταριστεί επιτυχώς κυτταροτοξικοί παράγοντες όπως η δοξορουβικίνη σε νανοσωματίδια μίμησης των αιμοπεταλίων μειώνοντας το μεταστατικό φορτίο *in vivo* σε πειραματόζωα μέσω αλληλεπίδρασης της P-σελεκτίνης των νανοσωματιδίων με το CD44 των καρκινικών κυττάρων με συνέπεια τη σύλληψη και την εξουδετέρωση των CTCs στη κυκλοφορία του αίματος και στη λεμφική κυκλοφορία.¹³⁴ Προτείνεται από μελέτες ότι η λειτουργικότητα των πλασματικών μεμβρανών με κυτταροτοξικά φάρμακα είναι περισσότερο αποδοτική στη νέκρωση των CTCs και στη μείωση της μετάστασης του όγκου σε σχέση με τη φόρτωση του κυτταροτοξικού φαρμάκου μέσα στα αιμοπετάλια.¹³³

Τα αιμοπετάλια έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την παροχή TRAIL (συνδέτης που προκαλεί απόπτωση που σχετίζεται με τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)) που μπορεί να εκφράζεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων για τη στόχευση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων και την παρεμπόδιση της μετάστασης μέσω τροποποίησης των αιμοπεταλίων *in situ*.¹³³ (Εικόνα 21) Αυτή η διαμεσολαβούμενη μεταφορά TRAIL από τα αιμοπετάλια μείωσε σημαντικά τη βιωσιμότητα των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου και του μαστού που βρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος υπό συνθήκες φυσιολογικής διάτμησης.¹³³ Η διαδικασία αυτή πραγματοποιήθηκε με σύζευξη του συνδέτη TRAIL σε λιποσώματα τα οποία συνδέονται στα αιμοπετάλια.¹³³



Εικόνα 21. Μηχανισμός TRAIL.¹³⁵

Σύνοψη Διατριβής

Συμπερασματικά, τα αιμοπετάλια έχουν πολλές λειτουργίες μέσα στον οργανισμό. Βασικές λειτουργίες των αιμοπεταλίων είναι η αιμόσταση, η ακεραιότητα των αιμοφόρων αγγείων, η διακοπή της αιμορραγίας σε περίπτωση τραυματισμού, η φλεγμονή, η ανοσολογική απόκριση και η νεοαγγείωση. Παθολογικές λειτουργίες των αιμοπεταλίων είναι η συμμετοχή τους στη θρόμβωση και στον καρκίνο. Τα αιμοπετάλια συμβάλλουν στην ανάπτυξη του πρωτογενούς όγκου είτε μέσω της άμεσης/έμμεσης αλληλεπίδρασης με τα καρκινικά κύτταρα είτε ρυθμίζοντας το μικροπεριβάλλον του όγκου με απελευθέρωση μικροσωματιδίων που περιέχουν πολυάριθμους παράγοντες (αυξητικούς παράγοντες, χυμοκίνες, κυτοκίνες). Τα αιμοπετάλια συμβάλλουν στην εξέλιξη και στη μετάσταση του πρωτογενούς όγκου, με συμμετοχή στην αγγειογένεση του όγκου και στη λεμφαγγειογένεση, στην προστασία των καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος, στην καρκινική κυτταρο-επαγόμενη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στην πρόκληση της επιθηλιακής-μεσεγχυματικής μετάπτωσης των κυττάρων του όγκου. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και τα φάρμακα αποκλεισμού της αλληλεπίδρασης των καρκινικών κυττάρων με τα αιμοπετάλια θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την επιτυχή στόχευση των καρκινικών κυττάρων και να αποτελέσουν μια υποσχόμενη συνοδή θεραπεία για την καταπολέμηση του καρκίνου.

Βιβλιογραφία

- [1]. **Πάγκαλης Γ.** Αιματολογία στην Κλινική Πράξη. 2008, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
- [2]. **Junqueira LC., Carneiro J.** Basic Histology. 2003, ελληνική μετάφραση **Κίττας Χ.** Βασική ιστολογία Ι. 2004, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
- [3]. **Twomey L., Wallace R., Cummins P., Degryse B., Sheridan S., Harrison M., Moyna N. Meade-Murphy G., Navasiolava N., Custaud M.A., Murphy R.** Platelets: from formation to function. chapter 5, Homeostasis - An Integrated Vision. 2018, IntechOpen
- [4]. **Gitz E.** Glycoprotein Iba clustering in platelet storage and function, chapter 1 general introduction, the role of platelets in hemostasis and Thrombosis, 2013, Uitgeverij BOXPress, 's-Hertogenbosch
- [5]. **Yeung J, Li W, Holinstat M., associate editor Isom L.** Platelet Signaling and Disease: Targeted Therapy for Thrombosis and Other Related Diseases, *Pharmacological Reviews*, 2018;70:526-548
- [6]. **Τριανταφυλλίδης Κ., Κουβάτση Α.** Γενετική ανθρώπου. 1987, Εκδ. οίκος Αδελφών Κυριακίδη
- [7]. **Murray R., Botham K., Rodwell V., Bender D., Kenelly P., Weil P.A.** Harper's Illustrated Biochemistry. 2009, ελληνική μετάφραση **Παπαβασιλείου Α.** Harper's εικονογραφημένη Βιολογική Χημεία. 2011, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
- [8]. **Machlus KR, Italiano JEJ.** The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *The Journal of Cell Biology*, 2013;201(6):785-796
- [9]. **Hoffbrand AV., Pettit J.** Color Atlas of Clinical Hematology. ελληνική μετάφραση **Πάγκαλης Γ., Σταματόπουλος Κ.** Έγχρωμος Άτλας Κλινικής Αιματολογίας. 2005, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
- [10]. **Ibrahim H. Kleiman N.** Platelet pathophysiology, pharmacology, and function in coronary artery disease. *Coronary Artery Disease*, 2017:00:00
- [11]. **Stenberg PE., Levin J.** Mechanisms of platelet production. *Blood Cells*, 1989;15:23-47

- [12]. **Pryzdial E., Lee F., Lin B., Carter R., Tegegn T., Belletrutti M.** Blood coagulation dissected. *Transfusion and Apheresis Science*, 2018;57(4):449-457
- [13]. **McFadyen JD., Kaplan ZS.** Platelets are not just for clots. *Transfusion Medicine Reviews*, 2015;29(2):110-119
- [14]. **Maurer-Spurej1 E., Brown K., Labrie A., Marziali A., Glatter O.** Portable dynamic light scattering instrument and method for the measurement of blood platelet suspensions. *Physics in Medicine and Biology*, 2006;51:3747–3758
- [15]. **Cimmino G, Golino P.** Platelet biology and receptor pathways. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2013;6(3):299-309
- [16]. **Nording H., Seizer P., Langer H.** Platelets in inflammation and atherogenesis. *Frontiers in Immunology*, 2015;6:98
- [17]. **Koupenova M., Clancy L., Corkrey H., Freedman J.** Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. *Circulation research*, 2018;122:337-351
- [18]. **O'Donnell J., O'Sullivan J., Preston R.** Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *British Journal of Haematology*, 2019;186(1):24-36
- [19]. **Longo D.** Harrison's hematology and oncology. 2010, ελληνική μετάφραση **Συρίγος Κ.** Harrison Αιματολογία και ογκολογία. 2011, Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε.
- [20]. **Karin M., Clevers H.** Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration. *Nature*, 2016;529(7586):307-315
- [21]. **Quintanilla M., Montero-Montero L., Renart J., Martín-Villar E.** Podoplanin in Inflammation and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019;20:707
- [22]. **Ghoshal K., Bhattacharyya M.** Overview of platelet physiology Its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *Hindawi the scientific world journal*, 2014:781857
- [23]. **Gremmel T, Frelinger A., Michelson A.** Platelet Physiology (Platelet Function in Thrombosis and Hemostasis). *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2016;42:191-204

- [24]. **Langer H., Daub K., Braun G., Schönberger T., May A., Schaller M., Stein G., Stellos K., Buelmann A., et al.** Platelets recruit human dendritic cells via Mac-1/JAM-C interaction and modulate dendritic cell function in vitro. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2007;27(6):1463-1470
- [25]. **Angelou A., Antoniou E. Garpis N. et al.** The role of soluble CD40L ligand in human carcinogenesis. *Anticancer Research*, 2018;38:3199-3201
- [26]. **Mackman N.** Science in medicine: New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 2012:122
- [27]. **Libby P., Pasterkamp G., Crea F., Jang IK.** Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes The “Vulnerable Plaque” and Superficial Erosion. *Circulation Research*, 2019;124:150-160
- [28]. **Olie R., Meijden P., Cate H.** The coagulation system in atherothrombosis: Implications for new therapeutic strategies. *Research Practice in Thrombosis Haemostasis*, 2018;2:188–198
- [29]. **Simon D.** Inflammation and Vascular Injury – Basic Discovery to Drug Development. *Circulation Journal*, 2012;76(8):1811–1818
- [30]. **Koupenova M., Kehrel B., Corkrey H., Freedman J.** Thrombosis and platelets: an update. *European Heart Journal*, 2017;38:785–791
- [31]. **Owens AP 3rd., Mackman N.** Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circulation research*, 2011;108(10):1284–1297
- [32]. **György B., Szabó TG., Pásztói M., et al.** Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2011;68(16): 2667-2688
- [33]. **Geddings J., Mackman N.** Tumor-derived tissue factor–positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*, 2013;122(11):1873-1880
- [34]. **Pan Y., Wang Y., Wang Y., Xu s., et al.** Platelet-derived microvesicles (PMVs) in cancer progression and clinical applications. *Clinical and Translational Oncology*, 2022;(4):873-881

- [35]. **Liang H., Yan X., Pan Y., Wang Y., Wang N., Li L., Liu Y., Chen X., Zhang C.U., Gu H., Zen K.** MicroRNA-223 delivered by platelet-derived microvesicles promotes lung cancer cell invasion via targeting tumor suppressor EPB41L3. *Molecular Cancer*, 2015:14:58
- [36]. **Italiano Jr J., Mairuhu A., Flaumenhaft R.** Clinical Relevance of Microparticles from Platelets and Megakaryocytes. *Current Opinion in Hematology*, 2010:17(6):578-584
- [37]. **Heijnen H., Schiel A., Fijnheer R., Geuze H., Sixma J.** Activated Platelets Release Two Types of Membrane Vesicles: Microvesicles by Surface Shedding and Exosomes Derived From Exocytosis of Multivesicular Bodies and α -Granules. *Blood*, 1999:94:11:3791-3799
- [38]. **F. Lovisolo F., Carton F., Gino S. Migliario M., Reno F.** Platelet rich plasma-derived microvesicles increased in vitro wound healing. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020:24:9658-9664
- [39]. **Lazar S., Goldfinger L.** Platelet microparticles and miRNA transfer in cancer progression: many targets, modes of action, and effects across cancer stages. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2018:5:13.
- [40]. **Michael J., Wurtzel J., Mao G.F., Koneti A., Kolpakov M., Sabri A., Hoffman N., Rajan S., Tomar D., Madesh M., Nieman M., Yu J., Edelstein L., Rowley J., Weyrich A., Goldfinger I.** Platelet microparticles infiltrating solid tumors transfer miRNAs that suppress tumor growth. *Platelets and Thrombopoiesis - BLOOD*, 2017:130:5
- [41]. **Franco A., Corken A., Ware J.** Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood First Edition paper*, 2015:126:5
- [42]. **Jurasz P., Alonso-Escolano D., Radomski M.W.** Platelet–cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation. *British Journal of Pharmacology*, 2004:143:819–826
- [43]. **Sabrkhany S., Kuijpers M., Griffioen A., Egbrink M.** Platelets: the holy grail in cancer blood biomarker research? *Angiogenesis*, 2019:22:1–2

- [44]. **Sabrkhany S., et al.** The role of blood platelets in tumor angiogenesis. *Biochimica et biophysica acta*, 2011:1815(2):189-196
- [45]. **Bambace N., Holmes C.** The platelet contribution to cancer progression. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011:9:237-249
- [46]. **Sabrkhany S., Kuijpers M., Egbrink M., Griffioen A.** Platelets as messengers of early-stage cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2021:40:563–573
- [47]. **Pyo J.S., Sohn J.H., Kang G.** Diagnostic and prognostic roles of the mean platelet volume in malignant tumors: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*, 2016:27(8):722–728
- [48]. **Morris K., Schnoor B., Papa A.L.** Platelet cancer cell interplay as a new therapeutic target. *BBA - Reviews on Cancer*, 2022:188770
- [49]. **Shi Q., Ji T., Tang X., Guo W.** The role of tumor-platelet interplay and micro tumor thrombi during hematogenous tumor metastasis. *Cellular Oncology*, 2023:46:521–532
- [50]. **Souza-Schorey C., Clancy J.** Tumor-derived microvesicles: shedding light on novel microenvironment modulators and prospective cancer biomarkers. *Genes & Development*, 2012:26:1287–1299
- [51]. **Al-Nedawi K., Meehan B., Micallef J., Lhotak V., May L., Guha A., Rak J.** Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells. *Nature Cell Biology*, 2008:10(5):619–624
- [52]. **Skog J., et al.** Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nature Cell Biology*, 2008:10(12):1470–1476
- [53]. **Wang C-C., Tseng C-C., Chang H-C., Huang K-T., Fang W-F., Chen Y-M., et al.** Circulating microparticles are prognostic biomarkers in advanced non-small cell lung cancer patients. *Oncotarget*, 2017:8(44):75952
- [54]. **Davila M., Amirkhosravi A., Coll E.** Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells: impact on coagulation activation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2008:6(9):1517–1524

- [55]. **Kim H., Song K., Park Y., Kang Y., Lee Y., Lee K., et al.** Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. *European Journal of Cancer*, 2003;39(2):184–191
- [56]. **Geddings J., Hisada Y., Boulaftali Y., et al.** Tissue factor-positive tumor microvesicles activate platelets and enhance thrombosis in mice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2016;14(1):153-166
- [57]. **Khorana A., Connolly G.** Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009;27(29):4839-4847
- [58]. **Schlesinger M.** Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *Journal of Hematology & Oncology*, 2018;11:125
- [59]. **Nakazawa Y., Sato S., Naito M., Kato Y., Mishima K., Arai H., Tsuruo T., Fujita N.** Tetraspanin family member CD9 inhibits Aggrus/podoplanin-induced platelet aggregation and suppresses pulmonary metastasis. *Blood*, 2008;112:1730–1739
- [60]. **Dang Q., Liu J., Li J., Sun Y.** Podoplanin: a novel regulator of tumor invasion and metastasis. *Medical Oncology*, 2014;31:24
- [61]. **Takemoto A., Okitaka M., Takagi S., Takami M., Sato S., Nishio M., et al.** A critical role of platelet TGF- β release in podoplanin-mediated tumour invasion and metastasis. *Scientific Reports*, 2017;7:42186
- [62]. **Sankiewicz A., Guszcz T., Mena-Hortelano R., Zukowski K., Gorodkiewicz E.** Podoplanin serum and urine concentration in transitional bladder cancer. *Cancer Biomark*, 2016;16(3):343–350
- [63]. **Zhao X., Pan Y., Ren W., et al.** Plasma soluble podoplanin is a novel marker for the diagnosis of tumor occurrence and metastasis. *Cancer Science*, 109(2):403-411
- [64]. **Riedl J., Preusser M., et al.** Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood*, 2017;129(13):1831–1839

- [65]. **Dunne E., Spring C., Reheman A., Jin W., Berndt M., Newman D., Newman P., Ni H., Kenny D.** Cadherin 6 has a functional role in platelet aggregation and thrombus formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2012;32(7):1724-1731
- [66]. **Plantureux L., Mege D., Crescence L., Carminita E., Robert S. et al.** The interaction of platelets with colorectal cancer cells inhibits tumor growth but promotes metastasis, *Cancer Research*, 2020;80(2):291–303
- [67]. **Mammadova-Bach E., Gachet C., Mangin P.H.** Platelet integrin $\alpha 6\beta 1$ controls lung metastasis through direct binding to cancer cell-derived ADAM9. *JCI Insight*, 2016;1(14): e88245
- [68]. **Gay L., Felding-Habermann B.** Contribution of Platelets to Tumor Metastasis. *Nature Reviews. Cancer*, 2011;11(2):123–134
- [69]. **Alves C., Burdick M., Thomas S., Pawar P., Konstantopoulos K.** The dual role of CD44 as a functional P-selectin ligand and fibrin receptor in colon carcinoma cell adhesion. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 2008;294:C907–C916
- [70]. **Felding-Habermann B., Habermann R., Saldivar E., Ruggeri Z.** Role of $\beta 3$ integrins in melanoma cell adhesion to activated platelets under flow. *The Journal of Biological Chemistry*, 1996;271(10):5892–5900
- [71]. **Ward Y., Lake R., Faraji F., Sperger J., Martin P., Gilliard C., Ku K., Rodems T., Niles D., Tillman H., Yin J., Hunter K., Sowalsky A., Lang J., Kelly K.** Platelets Promote Metastasis via Binding Tumor CD97 Leading to Bidirectional Signaling that Coordinates Transendothelial Migration. *Cell Reports*, 2018;23(3):808–822
- [72]. **Ward Y., Lake R., Yin J.J., Heger C., Raffeld M., Goldsmith P.K., Merino M., Kelly K.** LPA receptor heterodimerizes with CD97 to amplify LPA initiated Rho-dependent signaling and invasion in prostate cancer cells. *Cancer Research*, 2011;71(23):7301-7311
- [73]. **Kanikarla-Marie P., Kopetz S., Hawk E., Millward S., Sood A., et al.** Bioactive lipid metabolism in platelet "first responder" and cancer biology. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2018;37:439–454

- [74]. **Mammadova-Bach E., Gil-Pulido J., Sarukhanyan E., Burkard P., Shityakov S, et al.** Platelet glycoprotein VI promotes metastasis through interaction with cancer cell-derived galectin-3, *Blood*, 2020:135:14
- [75]. **Zhi Z., Jooss N., Sun Y., Colicchia M., Slater A., Moran L., et al.** Galectin-9 activates platelet ITAM receptors glycoprotein VI and C-type lectin-like receptor-2. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2022:20:936–950
- [76]. **Fujita K., Iwama H., Oura K., et al.** Cancer therapy due to apoptosis: galectin- 9. *Internal Journal of Molecular Sciences*, 2017:18:74
- [77]. **Xiong G., Chen J., et al.** Hsp47 promotes cancer metastasis by enhancing collagen-dependent cancer cell-platelet interaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2020:117(7):3748–3758
- [78]. **Lavergne M., Janus-Bell E., Schaff M., Gachet C., Mangin P.** Platelet Integrins in Tumor Metastasis: Do They Represent a Therapeutic Target? *Cancers*, 2017:9:133
- [79]. **Zutter M., Santoro S.** Widespread histologic distribution of the alpha 2 beta 1 integrin cell-surface collagen receptor. *The american journal of pathology*, 1990:137(1):113-120
- [80]. **Zuo X., Yang Y., Zhang Y., Zhang Z., Wang X., Shi Y.** Platelets promote breast cancer cell MCF-7 metastasis by direct interaction: surface integrin $\alpha 2\beta 1$ -contacting-mediated activation of Wnt- β -catenin pathway. *Cell Communication and Signaling*, 2019:17:142
- [81]. **Crescente M., Menke L., Chan M., Armstrong P., Warner T.** Eicosanoids in platelets and the effect of their modulation by aspirin in the cardiovascular system (and beyond). *British Journal of Pharmacology*, 2019:176:988-999
- [82]. **Menter D., Harkins C., Onoda J., Riorden W., Sloane B., Taylor J., Honn K.** Inhibition of tumor cell induced platelet aggregation by prostacyclin and carbacyclin: an ultrastructural study. *Invasion Metastasis*, 1987:7(2):109-128
- [83]. **Teleanu R., Chircov C., Grumezescu A.M., Teleanu D.M.** Tumor Angiogenesis and Anti-Angiogenic Strategies for Cancer Treatment. *Journal of Clinical Medicine*, 2019:9(1):84

- [84]. **Xie S., Wang Y., Huang Y., Yang B.** Mechanisms of the antiangiogenic effects of aspirin in cancer. *European Journal of Pharmacology*, 2021:898:173989
- [85]. **Wojtukiewicz M., et al.** Platelets and cancer angiogenesis nexus. *Cancer Metastasis Reviews*, 2017:36(2):249–262
- [86]. **Battinelli E., Markens B., Italiano Jr J.** Release of angiogenesis regulatory proteins from platelet alpha granules: modulation of physiologic and pathologic angiogenesis. *Blood*, 2011:118(5):1359–1369
- [87]. **Ponert J.M., Schwarz S., Haschemi R., et al.** The mechanisms how heparin affects the tumor cell induced VEGF and chemokine release from platelets to attenuate the early metastatic niche formation. *PLoS One*, 2018:13(1):e0191303
- [88]. **Kari Alitalo K., Tammela T., Petrova T.** Lymphangiogenesis in development and human disease. *Insight Review NATURE*, 2005:438
- [89]. **Gonzalez H., Hagerling C., WerbRoles Z.** Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes & Development*, 2018:32:1267–1284
- [90]. **Haribhai D., Luo X., Chen J. , Jia S.** TGF- β 1 along with other platelet contents augments Treg cells to suppress anti-FVIII immune responses in hemophilia A mice. *Blood advances*, 2016:1(2):139-151
- [91]. **Rachidi S., Metelli A., Riesenber B., Wu B.** Platelets subvert T cell immunity against cancer via GARP-TGF β axis. *Science immunology*, 2017:2(11):eaai7911
- [92]. **Wojtukiewicz M.Z., Zacharski L.R., Memoli V.A., Kisiel W., Kudryk B.J., Rousseau S.M., Stump D.C.** Fibrinogen-fibrin transformation in situ inrenal cell carcinoma. *Anticancer Research*, 1990:10:579–582
- [93]. **Zacharski L.R., Memoli V.A., Ornstein D.L., Rousseau S.M., Kisiel W., Kudryk B.J.** Tumor cell procoagulant and urokinase expression in carcinoma of the ovary. *Journal of the National Cancer Institute*, 1993:85(15):1225-1230

- [94]. **Wojtukiewicz M.Z., Zacharski L.R., Memoli V.A., Kisiel W., Kudryk B.J., Rousseau S.M., Stump D.C.** Malignant melanoma. Interaction with coagulation and fibrinolysis pathways in situ . *American Journal of Clinical Pathology*, 1990;93(4):516-521
- [95]. **Miao S., et al.** Cancer cell-derived immunoglobulin G activates platelets by binding to platelet FcγRIIIa. *Cell Death and Disease*, 2019;10:87
- [96]. **Labelle M., Begum S., Hynes R.** Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer cell*, 2011;20(5):576-590
- [97]. **Bakir B., Chiarella A., Pitarresi J., Rustgi A.** EMT, MET, plasticity and tumor metastasis. *Trends in Cell Biology*, 2020;30(10):764–776
- [98]. **Lai X., Li Q., Wu F., et al.** Epithelial-Mesenchymal Transition and Metabolic Switching in Cancer: Lessons From Somatic Cell Reprogramming. *Frontiers in Cell and Development Biology*, 2020;8:760
- [99]. **Guo Y., Cui W., Pei Y., Xu D.** Platelets promote invasion and induce epithelial to mesenchymal transition in ovarian cancer cells by TGF-beta signaling pathway. *Gynecologic Oncology*, 2019;153(3):639–650
- [100]. **Zhang Y., et al.** TANK-binding kinase 1 is a mediator of platelet- induced EMT in mammary carcinoma cells. *FASEB Journal*, 2019;33(7):7822–7832
- [101]. **Jolly M., Boareto M., Huang B., Jia D., Lu M., Ben-Jacob E., Onuchic J., Levine H.** Implications of the hybrid epithelial/mesenchymal phenotype in metastasis. *Frontiers in Oncology*, 2015;5:155
- [102]. **Nieto M.A.** Epithelial plasticity: a common theme in embryonic and cancer cells. *Science*, 2013;342(6159):1234850
- [103]. **Kim K., et al.** Arsenic May Act as a Pro-Metastatic Carcinogen Through Promoting Tumor Cell-Induced Platelet Aggregation. *Toxicological sciences*, 2019;168(1):18–27

- [104]. **Najmeh S. et al.** Neutrophil Extracellular Traps sequester circulating tumor cells via beta1-integrin mediated interactions. *International Journal of Cancer*, 2017;140(10):2321–2330
- [105]. **Albregues J., Shields M., Ng D., et al.** Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science*, 2018;361(6409)
- [106]. **Tao D., Yunga S.T., Williams C., McCarty O.** Aspirin and antiplatelet treatments in cancer. *Blood*, 2021;137(23):3201-3211
- [107]. **Shtivelband M., Juneja H., Lee S., Wu K.** Aspirin and salicylate inhibit colon cancer medium- and VEGF-induced endothelial tube formation: correlation with suppression of cyclooxygenase-2 expression. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2003;1(10):2225–2233
- [108]. **Patrignani P., Patrono C.** Aspirin and Cancer. *Journal of the American college of Cardiology*, 2016;68:9
- [109]. **Thun M., Henley SJ., Patrono C.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *Journal of the National Cancer Institute*, 2002;94:252–266
- [110]. **Rothwell P., Fowkes FG., Belch J., et al.** Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 2011;377:31–41
- [111]. **Rauzi F., Kirkby N., Edin M., Whiteford J., Zeldin D., Mitchell J., Warner T.** Aspirin inhibits the production of proangiogenic 15(S)-HETE by platelet cyclooxygenase-1. *Faseb. Journal*, 2016;30(12):4256–4266
- [112]. **Etulain J., Fondevila C., Negrotto S., Schattner M.** Platelet-mediated angiogenesis is independent of VEGF and fully inhibited by aspirin. *British Journal of Pharmacology*, 2013;170(2):255–265
- [113]. **Rajabi M., Mousa S.** The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicines*, 2017;5:34
- [114]. **Eberhart C., Coffey R., Radhika A., et al.** Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*, 1994;107(4):1183–1188

- [115]. **Algra A., Rothwell P.** Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systemic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *The Lancet Oncology*, 2012;13:518–527
- [116]. **McNeil J., et al.** Effect of Aspirin on Cancer Incidence and Mortality in Older Adults. *Journal of the National Cancer Institute*, 2021;113(3):258–265
- [117]. **Servais L., Wéra O., DibatoEpoh J., Delierneux C., Bouznad N., Rahmouni S., et al.** Platelets contribute to the initiation of colitis associated cancer by promoting immunosuppression. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2018;16(4):762–77
- [118]. **Denslow A., Switalska M., Jarosz J.** Clopidogrel in a combined therapy with anticancer drugs- effect on tumor growth, metastasis, and treatment toxicity: Studies in animal models. *Plos One*, 2017;12(12):e0188740
- [119]. **Schomig A.** Ticagrelor -- is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *The New England Journal of Medicine*, 2009;361(11):1108-1111
- [120]. **Wright J., Chauhan M., et al.** The TICONC (Ticagrelor-Oncology) Study: Implications of P2Y₁₂ Inhibition for Metastasis and Cancer-Associated Thrombosis. *JACC CardioOncology*, 2020;2(2):236-250
- [121]. **Meng X., et al.** Ticagrelor prevents tumor metastasis via inhibiting cell proliferation and promoting platelet apoptosis. *Anticancer Drugs*, 2020;31(10):1012-1017
- [122]. **Horlocker T.** Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. *British Journal of Anaesthesia*, 2011;107:(S1):i96–i106
- [123]. **Chang Y.W., Hsieh P.W., Chang Y.T., Lu M.H. et al.** Identification of a novel platelet antagonist that binds to CLEC-2 and suppresses podoplanin-induced platelet aggregation and cancer metastasis. *Oncotarget*, 2015;6:40:42733–42748
- [124]. **Tsukiji N., Osada M., Sasaki T., Shirai T., Satoh K., Inoue O., Umetani N. et al.** Cobalt hematoporphyrin inhibits CLEC-2-podoplanin interaction, tumor metastasis, and arterial/venous thrombosis in mice. *Blood Advances*, 2018;2:17:2214–2225

- [125]. **Volz J., Mammadova-Bach E., Gil-Pulido J., et al.** Inhibition of platelet GPVI induces intratumor hemorrhage and increases efficacy of chemotherapy in mice. *Blood*, 2019;133(25):2696-2706
- [126]. **Sae-Lim S., Soontornworajit B., Rotkrua P.** Inhibition of Colorectal Cancer Cell Proliferation by Regulating Platelet-Derived Growth Factor B Signaling with a DNA Aptamer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2019;20(2):487-494
- [127]. **Phillips R., Wallace M., Lynch P., Hawk E., Gordon G., Saunders B., et al.** A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut*, 2002;50:857–860
- [128]. **Sarkar S., et al.** Drug delivery using platelet cancer cell interaction. *Pharmaceutical Research*, 2013;30(11):2785–2794
- [129]. **Hu Q., et al.** Conjugation of haematopoietic stem cells and platelets decorated with anti-PD-1 antibodies augments antileukaemia efficacy. *Nature Biomedical Engineering*, 2018;2(11):831–840
- [130]. **Keir M., et al.** Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *The Journal of Experimental Medicine*, 2006;203(4):883–895
- [131]. **Tumeh P., et al.** PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*, 2014;515(7528):568–571
- [132]. **Xu P., Zuo H., et al.** Doxorubicin-loaded platelets conjugated with anti-CD22 MAbs: a novel targeted delivery system for lymphoma treatment with cardiopulmonary avoidance. *Oncotarget*, 2017;8(35):58322–58337
- [133]. **Ortiz-Otero N., Marshall J., Lash B., King M.** Platelet mediated TRAIL delivery for efficiently targeting circulating tumor cells, *Nanoscale Advances*, 2020;2(9):3942–3953
- [134]. **Ye H., Wang K., Wang M., et al.** Bioinspired Nanoplatelets for Chemo-Photothermal Therapy of Breast Cancer Metastasis Inhibition, *Biomaterials*, 2019;206:1–12
- [135]. **Li J., Sharkey C., Wun B., Liesveld J., King M.** Genetic engineering of platelets to neutralize circulating tumor cells. *Journal of Controlled Release*, 2016;228:38-47