

VLOGA TROMBOCITOV PRI NASTANKU ZASEVKOV RAKA: MEHANIZMI DELOVANJA IN POTENCIALNI TERAPEVTSKI PRISTOPI

THE ROLE OF PLATELETS IN CANCER METASTASIS: MECHANISMS OF ACTION AND POTENTIAL THERAPEUTIC APPROACHES

AVTORICI / AUTHORS:

asist. Lara Smrdel, mag. lab. biomed.
izr. prof. dr. Martina Gobec, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000, Ljubljana, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: martina.gobec@ffa.uni-lj.si



POVZETEK

Rak predstavlja heterogeno skupino bolezni, za katere je značilna nenadzorovana proliferacija in invazija celic. V zadnjem desetletju so raziskave pokazale, da trombociti poleg uravnavanja hemostaze, sodelujejo tudi pri interakciji s tumorskimi celicami in prispevajo k njihovemu preživetju v krvnem obtoku ter tako olajšajo kolonizacijo v sekundarnih organih. Interakcija trombocitov s tumorskimi celicami poteka preko neposrednih celičnih stikov in sproščanja bioaktivnih mediatorjev. Zaradi ključne vloge trombocitov pri zasevanju raka se proučuje terapevtske pristope, ki bi omejili interakcijo med trombociti in tumorskimi celicami. Možni pristopi vključujejo zaviralce trombocitne aktivacije, monoklonska protitelesa proti adhezijskim molekulam ter zaviralce angiogeneze. Vse te strategije sicer kažejo potencial za izboljšanje izidov pri zdravljenju raka, vendar so potrebne nadaljnje študije za potrditev morebitne implementacije v klinično prakso.

KLJUČNE BESEDE:

napredovanje raka, terapevtski pristopi, trombociti, zasevanje

ABSTRACT

Cancer represents a heterogeneous group of diseases characterized by uncontrolled cell proliferation and invasion. Over the past decade, research has shown that, in addition to regulating hemostasis, platelets interact with tumour cells, contributing to their survival in circulation and facilitating colonization in secondary organs. The interaction between platelets and tumour cells occurs through direct cell contacts and the release of bioactive mediators. Given the important role of platelets in cancer metastasis, therapeutic strategies targeting platelet-tumour cell interactions are being explored. Potential approaches include inhibitors of platelet activation, monoclonal antibodies against adhesion molecules, and angiogenesis inhibitors. While these strategies hold promise for improving the outcomes in cancer treatment, further research is needed for clinical implementation.

KEY WORDS:

cancer progression, metastasis, platelets, therapeutic approaches



1 UVOD

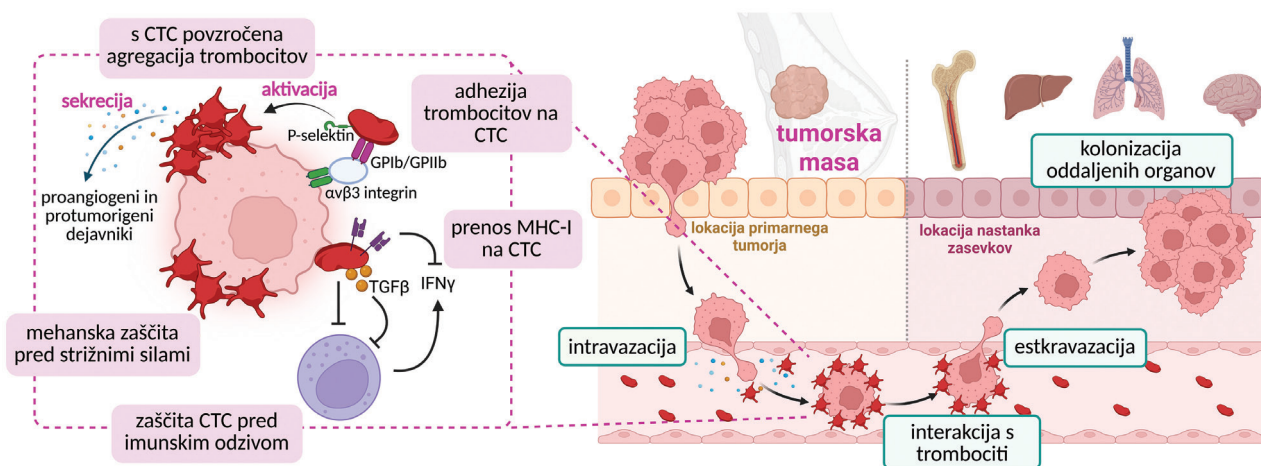
Rak predstavlja heterogeno skupino bolezni, za katere je značilna nenadzorovana proliferacija celic, izguba nadzora nad celičnim ciklom ter sposobnost invazije v okoliška tkiva. Napredovanje bolezni običajno spremlja več stopenj – od začetne transformacije normalnih celic v maligne, prek lokalne rasti in invazije, do širjenja v oddaljene organe. Nastajanje zasevkov v oddaljenih organih praviloma nastopi v zadnjem stadiju bolezni, takrat tumorske celice pridobijo lastnosti, ki omogočajo preživetje zunaj primarnega tumorja ter kolonizacijo (1, 2). Ti procesi niso pogojeni le z lastnostmi tumorskih celic, temveč nanje vpliva tudi tumorsko mikrookolje, ki ga sestavljajo stromalne in imunske celice ter zunajcelični matriks. Tumorsko mikrookolje sestavljajo tumorjem pridruženi makrofagi, ki spodbujajo angiogenezo, invazijo in imunosupresijo, ter fibroblasti, povezani s tumorjem, ki preoblikujejo zunajcelični matriks in izločajo rastne dejavnike, s čimer omogočajo migracijo tumorskih celic (3). K nastanku zasevkov prispevajo tudi mezenhimske matične celice, ki s sproščanjem eksosomov in signalnih molekul pospešijo epitelijsko-mezenhimijski prehod ter povečajo invazivnost tumorskih celic. Pomembno vlogo imajo prav tako nevtrofilci in mieloidne supresorske celice, ki s proteazami, angiogenimi dejavniki in imunosupresivnimi mehanizmi ustvarjajo okolje, ugodno za rast zasevkov (4, 5). Poleg tega endotelijske celice kljub hipoksiji tvorijo nove žile znotraj tumorja, kar omogoča njegovo rast ter olajša intravazacijo in ekstravazacijo tumorskih celic (6). Raziskave zadnjega desetletja so pokazale, da imajo pri napredovanju rakavih obolenj pomembno vlogo tudi trombociti (7). Trombociti so majhni, brezjedni delčki krvnih celic, ki izvirajo iz megakariocitov. Poleg tradicionalnih nalog, vezanih na strjevanje krvi in celjenje ran, sodelujejo tudi v imunskem odzivu in imajo pomembno vlogo pri ustvarjanju tumorskega mikrookolja (8). Preko sproščanja znotrajceličnih molekul trombociti nimajo le posredne vloge pri imunskem odzivu, ampak lahko tudi neposredno komunicirajo z drugimi celicami (7). Med njimi tudi s tumorskimi celicami, ki ob vstopu v krvni obtok tvorijo stike s trombociti, kar povzroči sproščanje številnih molekul, ki so shranjene v granulah trombocitov (9). Tako lahko trombocitni rastni faktorji inducirajo proliferacijo tumorskih celic, angiogenezo in spodbujajo prehod tumorske celice iz epitelijskega v mezenhimijski fenotip, kar dodatno olajša tvorbo zasevkov v oddaljenih organih (8).

Vlogo trombocitov v razvoju rakavih obolenj potrjujejo tudi podatki, ki kažejo, da povišano število trombocitov pri bolnikih z rakom povečuje tveganje za nastanek zasevkov in je posledično povezano s slabšo prognozo (10).

2 VLOGA TROMBOCITOV PRI NAPREDOVANJU RAKA IN NASTANKU ZASEVKOV

Nastanek zasevkov lahko poteka preko limfatičnega ali krvožilnega obtoka. Pri slednjem so vpleteni tudi trombociti, in sicer od trenutka, ko tumorske celice vstopijo v krvni obtok skozi žilni endotelij, pa vse do njihovega izstopa in kolonizacije v oddaljenih organih (slika 1) (11).

Rakave celice se lahko od primarnega tumorja odcepijo in preidejo v krvni obtok preko epitelijsko-mezenhimskega prehoda in razgradnje bazalne membrane z matričnimi metalo-proteinazami. Krožeče tumorske celice (angl. *circulating tumor cells*; CTC), ki vstopijo v krvni obtok, so izpostavljene visokim strižnim silam in delovanju imunskega sistema (11). Ob tem prehodu CTC sproščajo topne mediatorje, kot sta adenosin difosfat in trombin (12), ki povzročijo delno aktivacijo in agregacijo trombocitov preko z G-proteinom sklopljenih receptorjev (GPCR) (11–14). Aktivacija povzroči degranulacijo trombocitne citoplazme in sproščanje imunosupresivnih dejavnikov (npr. transformirajoči rastni dejavnik β , TGF- β), ki inducirajo diferenciacijo makrofagov v imunosupresivno obliko in zavirajo aktivacijo nevtrofilcev (13). Poleg imunosupresivnih molekul trombociti v krvi sproščajo tudi pro-tumorigene citokine in kemokine, ki dodatno podpirajo rast tumorja (13, 15). Na svoji površini CTC izražajo molekule, ki lahko aktivirajo imunske receptorje s tirozinskim aktivacijskim motivom (ITAM). Slednji se nahajajo tudi na trombocitih, kar vodi v njihovo aktivacijo in hkrati omogoča tvorbo agregatov s CTC. Neposredna interakcija med CTC in trombociti poteka preko P-selektina in integrina (11, 16), kar vodi v nastanek skupkov rakavih celic s trombociti, pri čemer le-ti mehansko zaščitijo rakave celice tako pred strižnimi silami v krvnem obtoku kot tudi pred imunskim odzivom (17). Nedavne študije kažejo, da trombociti tumorske celice zaščitijo pred lizo, posredovano preko delovanja celic naravnih ubijalk (NK), in sicer na več ravneh: (i) prekrijejo tumorske celice in jih fizično zaščitijo pred celicami NK; (ii) izločajo TGF- β , ki pomaga ohranjati imunosupresivno tumorsko mikrookolje preko zaviranja efektorskih funkcij limfocitov T in z zmanjšanjem



Slika 1: Shematski prikaz zasevanja celic raka in podrobnejši prikaz interakcije CTC s trombociti (13, 20). (CTC – krožeče tumorske celice, TGF β – transformirajoči rastni dejavnik β , IFN γ – interferon γ , GPIIb/GPIIb – glikoprotein Ib/IIb). Ustvarjeno s programom Biorender (<https://BioRender.com/d3hndws>).

Figure 1: Schematic representation of cancer cell invasion and a more detailed representation of the CTC interaction with platelets (13, 20). (CTC – circulating tumour cells, TGF β – tumour growth factor β , IFN γ – interferon γ , GPIIb/GPIIb – glycoprotein Ib/IIb). Created in Biorender (<https://BioRender.com/d3hndws>).

izražanja receptorjev aktivacije na celicah NK; in (iii) preprečijo izločanje interferona- γ (IFN- γ) iz celic NK, kar dodatno zavira proti-rakavo aktivnost celic NK (17, 18). Raziskave kažejo, da trombociti tekom agregacije prenesejo svoje molekule MHC I na tumorske celice, kar vodi do psevdo-normalnega fenotipa rakavih celic, s čimer so le-te še dodatno zakrite pred delovanjem celic imunskega sistema (19).

Interakcija trombocitov in tumorskih celic ne vodi zgolj do supresije imunskih celic, temveč povzroči tudi prehod malignih celic iz epitelijskega v mezenhimski fenotip in tako dodatno zagotavlja idealno mikrookolje za nastanek zasevkov (18). Aktivirani trombociti namreč izločajo rastne faktorje, kot so TGF- β , vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF) in iz trombocitov izhajajoči rastni faktor (PDGF) (21). Ti dejavniki inducirajo epitelijsko-mezenhimski prehod, čemur sledi povečana invazivnost tumorskih celic ter olajšan prehod CTC skozi endotelijsko pregrado. Adhezijske molekule, kot so P-selektin, E-selektin in integrini, omogočijo vezavo CTC na endotelij krvnih žil in olajšajo ekstravazacijo. Pri tem ima pomembno vlogo adenosin trifosfat, ki oslabi celične stike endotelija. Na mestih, kjer nastajajo zasevki, trombociti s sproščanjem pro-angiogenih dejavnikov (npr. VEGF) spodbujajo nastanek novih krvnih žil in proliferacijo tumorskih celic ter tako dodatno pospešujejo rast tumorjev v oddaljenih organih (15).

3 MOŽNE TERAPEVTSKE TARČE PRI ZDRAVLJENJU RAKA Z UPOŠTEVANJEM VLOGE TROMBOCITOV

Glede na pomembno vlogo trombocitov pri napredovanju raka, se v predkliničnih študijah in na živalskih modelih *in vivo* proučujejo različni terapevtski pristopi, ki bi preprečili interakcije med trombociti in tumorskimi celicami. Strategije vključujejo zaviralce trombocitne aktivacije in razvoj monoklonskih protiteles proti specifičnim receptorjem na trombocitih (slika 2). Nekateri izmed njih so vključeni v klinična preskušanja kot dodatna terapija za omejevanje zasevkov, pri čemer se v klinični praksi že uporabljajo za druge indikacije. Večinoma pa so učinkovine, ki ciljajo na interakcije med trombociti in CTC, še v začetnih fazah raziskav na živalskih modelih. Njihov cilj je zmanjšati zaščito tumorskih celic v krvnem obtoku, omejiti njihovo ekstravazacijo in posledično zmanjšati nastanek zasevkov. V nadaljevanju je predstavljen nekaj potencialnih terapevtskih tarč.

3.1 CIKLOOKSIGENAZE

Trombociti po aktivaciji izločajo tromboksan A₂ (TxA₂), ki omogoča njihovo agregacijo, tvorbo trombov ter posreduje različne parakrine učinke na sosednje celice. TxA₂ nastaja

pri presnovi arahidonske kisline, pri čemer sodelujejo tudi ciklooksigenaze (COX). Študije so pokazale, da uporaba zaviralcev COX, npr. acetilsalicilne kisline, vodi v znižano sproščanje VEGF iz trombocitov, zmanjšano proliferacijo tumorskih celic in omeji migracijo CTC. Posledično pride do zmanjšane rasti tumorja in upada nastanka zasevkov ter nižje stopnje umrljivosti (13, 22, 23). Kljub ugodnim učinkom pa dolgotrajna uporaba acetilsalicilne kisline poveča tveganje za krvavitve v prebavilih, kar omejuje njeno široko uporabo pri onkoloških bolnikih. Poleg tega se učinkovitost zdravljenja med posamezniki močno razlikuje, proti-tumorni učinki pa se pogosto pojavijo šele pri odmerkih, višjih od tistih, ki se običajno uporabljajo za preprečevanje trombotičnih zapletov (13, 14). Zaradi teh omejitev se intenzivno raziskujejo drugi tarčni pristopi.

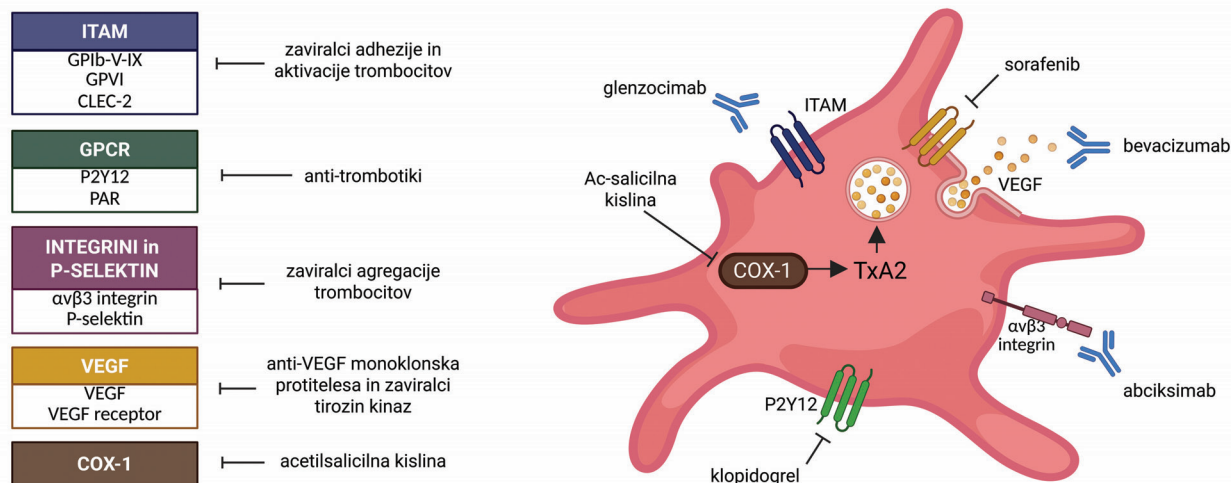
3.2 VASKULARNI ENDOTELIJSKI RASTNI DEJAVNIK

Rast tumorja zahteva porabo kisika in hranil, ki presega zmogljivost obstoječega žilja. Nenehno sproščanje pro-angiogenih faktorjev s strani rakavih in stromalnih celic

omogoča tvorbo novih krvnih žil. Eden od mehanizmov, ki prispevajo k povečani sprostitvi pro-angiogenih faktorjev, je interakcija trombocitov s CTC, pri čemer trombociti ob stiku sproščajo tudi VEGF. Zniževanje procesa angiogeneze preko preprečevanja delovanja VEGF ali zaviranja receptorja VEGF se je v klinični praksi izkazala kot ključna strategija za zaustavitev rasti tumorja in znižanje pojavnosti zasevkov (24). Terapevtski pristopi temeljijo na monoklonskih protitelesih (npr. bevacizumab) (25) in zaviralcih tirozin kinaz, npr. sunitinib, sorafenib (26). Kljub njihovi učinkovitosti so zaviralci VEGF povezani z resnimi neželenimi učinki, kot so hipertenzija, tromboembolični zapleti in oslABLJENO celjenje ran. Poleg neželenih učinkov omejuje njihovo dolgotrajno uporabo tudi pojav odpornosti, saj se sčasoma njihova učinkovitost zmanjša (24–26).

3.3 Z G-PROTEINOM SKLOPLJENI RECEPTORJI

Med možnimi tarčami za omejevanje aktivacije trombocitov v interakciji s CTC so tudi zaviralci receptorjev sklopljenih s proteinom G (GPCR), ki so že uveljavljeni v klinični praksi kot



Slika 2: Razdelitev receptorjev in drugih možnih prijemališč, ki bi lahko služila kot tarče za zdravljenje raka, po skupinah ter shematski prikaz le-teh. (ITAM – imunoreceptorji s tirozinskim aktivacijskim motivom, GPIb-V-IX – glikoprotein Ib-V-IX, GPVI – glikoprotein VI, CLEC-2 – lektinu podoben receptor C-tipa 2, GPCR – receptorji sklopljeni s proteinom G, P2Y12 – purinergični receptor P2Y12, PAR1 – s proteazami aktivirani receptor 1, VEGF – vaskularni endotelijski rastni faktor, COX-1 – ciklooksigenaza 1, TxA2 – tromboksan A2). Ustvarjeno s programom Biorender (<https://BioRender.com/r7ux86v>).

Figure 2: Classification of receptors and other possible binding sites that could serve as targets for breast cancer treatment, and schematic representation of them. (ITAM – immunoreceptor tyrosine-based activation motif, GPIb-V-IX – glycoprotein Ib-V-IX, GPVI – glycoprotein VI, CLEC-2 – C-type lectin-like receptor 2, GPCR – G protein coupled receptors, P2Y12 – purinergic receptor P2Y12, PAR1 – protease activated receptor 1, VEGF – vascular endothelial growth factor, COX-1 – cyclooxygenase 1, TxA2 – thromboxane A2). Created in Biorender (<https://BioRender.com/r7ux86v>).

antitrombotiki. Med njimi so zaviralci receptorja P2Y₁₂, kot so klopido­grel, prasugrel in tikagrelor, ki preprečujejo z ade­nozin difosfatom posredovano aktivacijo trombocitov (27). V mišjem modelu raka doj­k so pokazali, da uporaba tikagrelorja zavira nastanek zasevkov v plju­čih in jetrih ter poviša preži­vetje. Učinkovina je uspešno zavrla agregacijo trombocitov ter njihovo aktivacijo, ki jo spro­žijo CTC (28). Kljub obetavnim rezultatom v predkliničnih študijah pa njihova dolgotrajna uporaba povečuje tveganje za krvavitve, kar je bilo opaženo v kasnejših kliničnih študijah, zlasti pri bolnikih z nagnjenostjo k trombocitopeniji, kar omejuje njihovo širšo klinično uporabo (29). Predklinične študije zaviralcev s proteazami aktiviranih receptorjev 1 (PAR1), ki prav tako sodijo v družino GPCR, nakazujejo na potencialno ugodnejši varnostni profil, saj je pojav krvavitev manj verjeten. Zaviralci PAR omejujejo s trombinom posredovano aktivacijo trombocitov, zaradi česar se pričakuje podobne učinke v kontekstu interakcij med trombo­citi in CTC kot pri ostalih prej omenjenih učinkovinah, ven­dar z bolj omejenim vplivom na hemostazo (30).

3.4 INTEGRIN α IIb β 3 IN P-SELEKTIN

Ključne molekule, ki omogočajo agregacijo trombocitov in njihovo interakcijo z okoljem, so integrini in P-selektin. Ob aktivaciji trombocitov pride do konformacijske spremembe integrinskih receptorjev – med pomembnejšimi je α IIb β 3, s čimer se poviša njihova afiniteta za vezavo ligandov, npr. fibrinogena, von Willebrandovega faktorja. Ta proces ojača aktivacijo trombocitov in omogoči degranulacijo ter sproš­čanje angiogenih in pro-onkogenih dejavnikov (13, 14). Študije so pokazale, da abci­ksimab, zaviralec integrina α IIb β 3, v mišjih modelih zavira rast rakavih celic, zmanjša angiogenezo in nastanek zasevkov (31, 32). Izzivi pri mo­rebitni uporabi zaviralcev integrinov v praksi so povezani predvsem z visoko stopnjo tveganja za nastanek krvavitev (31–33). Med pomembnejšimi molekulami, ki omogočajo interakcijo trombocitov z okoljem, je P-selektin (34). V ra­ziskavi, pri kateri so uporabili heparan sulfat, ki zavra delo­vanje P-selektina, so ugotovili, da le-ta znatno zmanjša pojav zasevkov v mišjem modelu karcinoma debelega čre­vesa, ker moti interakcije med trombociti in tumorskimi ce­licami (35). Zaradi vpetosti P-selektina v številne druge procese, povezane z imunskim odzivom, npr. adhezija in mobilizacija levkocitov, aktivacija makrofagov, lahko njegovo zaviranje povzroči številne neželene učinke, vezane na imunski odziv (34, 35). Zato so v bodoče potrebne dodatne študije, ki bi opredelile, ali ti učinki pozitivno ali negativno vplivajo na potek rakavih obolenj.

3.5 IMUNSKI RECEPTORJI S TIROZINSKIM AKTIVACIJSKIM MOTIVOM

Pri zgoraj naštetih tarčah je najpogostejši neželen učinek pojav krvavitev, kar je pričakovano, saj so vse omenjene tarče neposredno vpletene v proces hemostaze. Novejše študije so zato usmerjene v proučevanje trombocitnih mo­lekul, ki sodelujejo le pri napredovanju raka in imajo pri vzdrževanju hemostaze zanemarljivo vlogo (13). Takšne molekule so receptorji ITAM, ki zajemajo heterogeno sku­pino molekul, med katerimi so najbolj proučevani kompleks GPIb-V-IX, GPVI in lektinu podoben receptor C-tipa 2 (CLEC-2) (13, 14). Razvoj zaviralcev za te receptorje pri­marno ni namenjen proti-tumorni terapiji, temveč ukrepanju pri akutnih kardiovaskularnih stanjih, kot je infarkt. Trenutno so najbolj uspešni v razvoju zaviralcev GPVI, ki so že v kli­ničnih preskušanjih, in sicer glenzocimab v fazi Ib/IIa (36) in revacept v fazi II (37). Delujejo tako, da prekinajo s ko­lagenom povzročeno aktivacijo trombocitov, zmanjšajo njihovo agregacijo in zavirajo aktivacijo endotelija (14, 36–38). Med obetavnimi tarčami je receptor CLEC-2, katerega aktivira podoplanin, ki se izraža na površini nekaterih vrst tumorskih celic. Študije na miših so pokazale, da interakcije CLEC-2–podoplanin spodbujajo progresijo raka, saj po­večujejo gostoto funkcionalnih žil v tumorju, s čimer se iz­boljša njihova oskrba s kisikom in hranili, kar posredno spodbuja proliferacijo tumorja in intravazacijo (39).

4 SKLEP

Trombociti imajo pomembno vlogo pri napredovanju raka, saj ob interakciji s tumorskimi celicami olajšajo njihov vstop v krvni obtok, jih zaščitijo pred imunskim odzivom ter omo­gočijo kasnejšo kolonizacijo oddaljenih organov. Trombociti se zaradi teh dognanj in podatkov, pridobljenih na živalskih modelih ter kliničnih študijah, ponujajo kot obetavno prije­mališče za razvoj novih strategij, ki bi omejile napredovanje agresivnih oblik raka. Ciljanje molekul, ki sodelujejo pri in­terakcijah med trombociti in CTC, bi tako lahko omogočilo bolj učinkovite terapevtske pristope. Kljub napredku pa ostajajo številni izzivi, kot so heterogenost trombocitov in tumorskih celic ter tveganje za neželene učinke, med ka­terimi so najpogostejše in najbolj resne motnje hemostaze.

V bodoče so zato potrebne raziskave, ki bodo omogočile identifikacijo tarčnih terapij, usmerjenih v trombocitne mehanizme, ne da bi pri tem ogrozili njihovo ključno vlogo pri hemostazi in celjenju ran.

5 LITERATURA

- Gupta GP, Massagué J. *Cancer Metastasis: Building a Framework*. Cell. 2006 Nov 17;127(4):679–95.
- Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. *Emerging biological principles of metastasis*. Cell. 2017 Feb 9;168(4):670–91.
- Quail D, Joyce J. *Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis*. Nat Med. 2013 Nov;19(11):1423–37.
- Peinado H, Zhang H, Matei IR, Costa-Silva B, Hoshino A, Rodrigues G, et al. *Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases*. Nat Rev Cancer. 2017 May;17(5):302–17.
- Giese MA, Hind LE, Huttenlocher A. *Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment*. Blood. 2019 May 16;133(20):2159–67.
- Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646–74.
- Labelle M, Begum S, Hynes RO. *Platelets guide the formation of early metastatic niches*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Jul 29;111(30):E3053–61.
- Franco AT, Corken A, Ware J. *Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer*. Blood. 2015 Jul 30;126(5):582–8.
- Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski KL. *Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells*. Blood. 2014 May 1;123(18):2759–67.
- Liu S, Fang J, Jiao D, Liu Z. *Elevated Platelet Count Predicts Poor Prognosis in Breast Cancer Patients with Supraclavicular Lymph Node Metastasis*. Cancer Manag Res. 2020;12:6069–75.
- Lal I, Dittus K, Holmes CE. *Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression*. Breast Cancer Res. 2013 Jul 31;15(4):207.
- Plantureux L, Mège D, Crescence L, Dignat-George F, Dubois C, Panicot-Dubois L. *Impacts of Cancer on Platelet Production, Activation and Education and Mechanisms of Cancer-Associated Thrombosis*. Cancers. 2018 Nov;10(11):441.
- Li S, Lu Z, Wu S, Chu T, Li B, Qi F, et al. *The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications*. Nat Rev Cancer. 2024 Jan;24(1):72–87.
- Braun A, Anders HJ, Gudermann T, Mammadova-Bach E. *Platelet-Cancer Interplay: Molecular Mechanisms and New Therapeutic Avenues*. Front Oncol. 2021 Jul 12;11:665534.
- Mendoza-Almanza G, Burciaga-Hernández L, Maldonado V, Melendez-Zajgla J, Olmos J. *Role of platelets and breast cancer stem cells in metastasis*. World J Stem Cells. 2020 Nov 26;12(11):1237–54.
- Schlesinger M. *Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis*. J Hematol Oncol. 2018 Oct 11;11:125.
- Maurer S, Kropp KN, Klein G, Steinle A, Haen SP, Walz JS, et al. *Platelet-mediated shedding of NKG2D ligands impairs NK cell immune-surveillance of tumor cells*. Oncoimmunology. 2018;7(2):e1364827.
- Labelle M, Begum S, Hynes RO. *Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis*. Cancer Cell. 2011 Nov 15;20(5):576–90.
- Chapman LM, Aggrey AA, Field DJ, Srivastava K, Ture S, Yui K, et al. *Platelets present antigen in the context of MHC class I*. J Immunol. 2012 Jul 15;189(2):916–23.
- Gaertner F, Massberg S. *Patrolling the vascular borders: platelets in immunity to infection and cancer*. Nat Rev Immunol. 2019 Dec;19(12):747–60.
- Wei CK, Chang FR, Hsieh PW, Wu CC. *Inhibition of the interactions between metastatic human breast cancer cells and platelets by β -nitrostyrene derivatives*. Life Sci. 2015 Dec 15;143:147–55.
- Huang R, Yu J, Zhang B, Li X, Liu H, Wang Y. *Emerging COX-2 inhibitors-based nanotherapeutics for cancer diagnosis and treatment*. Biomaterials. 2025 Apr 1;315:122954.
- Flausino LE, Ferreira IN, Tuan WJ, Estevez-Diz MDP, Chammas R. *Association of COX-inhibitors with cancer patients' survival under chemotherapy and radiotherapy regimens: a real-world data retrospective cohort analysis*. Front Oncol. 2024 Sep 13;14:1433497.
- El-Tanani M, Al Khatib AO, Al-Najjar BO, Shakya AK, El-Tanani Y, Lee YF, Serrano-Aroca Á, Mishra V, Mishra Y, Aljabali AA, Goyal R, Negi P, Farani MR, Binabaj MM, Gholami A, Binabaj MM, Charbe NB, Tambuwala MM. *Cellular and molecular basis of therapeutic approaches to breast cancer*. Cell Signal. 2023 Jan;101:110492.
- Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, Chinot OL. *Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook*. Cancer Treat Rev. 2020 Jun;86:102017.
- Deng H, Liu W, He T, Hong Z, Yi F, Wei Y, et al. *Comparative Efficacy, Safety, and Costs of Sorafenib vs. Sunitinib as First-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Front Oncol. 2019 Jun 21;9:479.
- Huang CL, Tsao TP, Yin WH, Huang WB, Jen HL, Lin CC, et al. *Comprehensive comparative efficacy and safety of potent P2Y12 inhibitors in patients undergoing coronary intervention: A systematic review and meta-analysis*. IJC Heart & Vasculture. 2024 Apr 1;51:101359.
- Gebremeskel S, LeVatte T, Liwski RS, Johnston B, Bezuhly M. *The reversible P2Y12 inhibitor ticagrelor inhibits metastasis and improves survival in mouse models of cancer*. International Journal of Cancer. 2015;136(1):234–40.
- Leonardi S, Becker RC. *PAR-1 inhibitors: a novel class of antiplatelet agents for the treatment of patients with atherothrombosis*. Handb Exp Pharmacol. 2012;(210):239–60.
- Covic L, Kuliopulos A. *Protease-Activated Receptor 1 as Therapeutic Target in Breast, Lung, and Ovarian Cancer: Pepducin Approach*. International Journal of Molecular Sciences. 2018 Aug;19(8):2237.
- Moser M, Bertram U, Peter K, Bode C, Ruef J. *Abciximab, eptifibatide, and tirofiban exhibit dose-dependent potencies to dissolve platelet aggregates*. J Cardiovasc Pharmacol. 2003 Apr;41(4):586–92.
- Mas-Moruno C, Rechenmacher F, Kessler H. *Cilengitide: The First Anti-Angiogenic Small Molecule Drug Candidate. Design, Synthesis and Clinical Evaluation*. Anticancer Agents Med Chem. 2010 Dec;10(10):753–68.
- Zhang W, Dang S, Hong T, Tang J, Fan J, Bu D, et al. *A humanized single-chain antibody against beta 3 integrin inhibits*

- pulmonary metastasis by preferentially fragmenting activated platelets in the tumor microenvironment. *Blood*. 2012 Oct 4;120(14):2889–98.
34. Zimmerman GA. Two by two: the pairings of P-selectin and P-selectin glycoprotein ligand 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Aug 28;98(18):10023–4.
 35. Silva CFS, Motta JM, Teixeira FCOB, Gomes AM, Vilanova E, Kozłowski EO, et al. Non-Anticoagulant Heparan Sulfate from the Ascidian *Phallusia nigra* Prevents Colon Carcinoma Metastasis in Mice by Disrupting Platelet-Tumor Cell Interaction. *Cancers*. 2020 Jun;12(6):1353.
 36. Mazighi M, Köhrmann M, Lemmens R, Lyrer PA, Molina CA, Richard S, et al. Safety and efficacy of platelet glycoprotein VI inhibition in acute ischaemic stroke (ACTIMIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b/2a trial. *Lancet Neurol*. 2024 Feb;23(2):157–67.
 37. Uphaus T, Richards T, Weimar C, Neugebauer H, Poli S, Weissenborn K, et al. Revacept, an Inhibitor of Platelet Adhesion in Symptomatic Carotid Stenosis: A Multicenter Randomized Phase II Trial. *Stroke*. 2022 Sep;53(9):2718–29.
 38. Billiald P, Slater A, Welin M, Clark JC, Loyau S, Pugnière M, et al. Targeting platelet GPVI with glenzocimab: a novel mechanism for inhibition. *Blood Adv*. 2022 Nov 16;7(7):1258–68.
 39. Shirai T, Inoue O, Tamura S, Tsukiji N, Sasaki T, Endo H, et al. C-type lectin-like receptor 2 promotes hematogenous tumor metastasis and prothrombotic state in tumor-bearing mice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017 Mar 1;15(3):513–25.

