

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-185-190

# Роль тромбоцитов в распространении опухолевых метастазов

А.А. Якушева, А.А. Филькова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва  
ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Тромбоциты – это небольшие безъядерные клетки, основная функция которых – обеспечивать остановку кровотечений. Помимо выполнения гемостатической функции тромбоциты также задействованы в иммунных и воспалительных процессах. Обширные экспериментальные данные показывают, что тромбоциты поддерживают метастазирование опухолей и их активация играет решающую роль в прогрессировании рака. В системе кровообращения тромбоциты защищают опухолевые клетки от иммунной элиминации и способствуют их задержке в эндотелии, поддерживая образование вторичных поражений. За счет серьезного вклада тромбоцитов в выживаемость и распространение опухолевых клеток антитромботические препараты рассматриваются как новый метод борьбы с метастазированием опухолей. В этой статье авторы поставили перед собой цель обобщить и актуализировать существующие на данный момент знания о молекулярных механизмах взаимодействия тромбоцитов с опухолевыми клетками и роли данного процесса, а также обсудить возможность лечения онкологических заболеваний на основе антитромботической терапии.

**Ключевые слова:** опухолевые клетки, тромбоциты, метастазирование, интегрины, гликопротеин VI, CLEC-2, экстравазация

Якушева А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 185–190. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-185-190

## The role of platelets in tumor cell metastasis

А.А. Yakusheva, A.A. Filkova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow  
Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Platelets are small, nuclear-free cells whose main function is to stop bleeding. In addition to performing a hemostatic function, platelets are also involved in immune and inflammatory processes. Extensive experimental data suggest that platelets support tumor metastasis and their activation plays a critical role in cancer progression. In the circulatory system, platelets protect tumor cells from immune elimination and promote their arrest at the endothelium, supporting the formation of secondary lesions. Due to the significant contribution of platelets to tumor cells survival and propagation, antithrombotic drugs are considered as a novel anti-metastasis approach. In this article, the authors set a goal to summarize and update the currently existing knowledge about the molecular mechanisms and the role of platelets-tumor cells interaction, as well as to discuss the possibility of platelets receptors as anti-metastasis targets.

**Key words:** tumor cells, platelets, metastasis, integrins, glycoprotein VI, CLEC-2, extravasation

Yakusheva A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 185–190.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-185-190

Тромбоциты представляют собой небольшие фрагменты безъядерных клеток, которые образуются из мегакариоцитов. Они являются основными участниками гемостаза, представляющего собой физиологический процесс, который предотвращает спонтанное кровотечение и ведет к остановке кровопотери [1]. После повреждения сосуда тромбоциты прикрепляются к адгезивным белкам субэндотелия через связывание гликопротеинового комплекса Ib-IX-V с фактором фон Виллебранда [2]. Интегрины  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ ,  $\alpha\text{V}\beta_3$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$  и  $\alpha_6\beta_1$  связываются с фибриногеном, витронектином, коллагеном, фибронектином и ламинином соответственно [3], способствуя прикреплению тромбоцитов к месту повреждения, а также инициируя их активацию [4]. После адгезии происходит взаимодействие гликопротеина VI (GPVI) с коллагеном [5], которое инициирует внутриклеточный сигнальный

каскад, приводящий к высвобождению содержимого  $\alpha$ -гранул, включая аденозиндифосфат, аденозинтрифосфат (АТФ) [6] и серотонин, а также к синтезу тромбоксана A<sub>2</sub>. Эти растворимые агонисты вместе с тромбином, образующимся в месте повреждения, усиливают активацию тромбоцитов [7], поддерживая тем самым образование тромбоцитарного агрегата, который закрывает повреждение и останавливает кровопотерю [8].

Помимо основной роли тромбоцитов в гемостазе они также участвуют в негемостатических функциях, включая заживление ран, воспаление, ангиогенез и канцерогенез [9, 10]. В 1865 г. клинически признали связь между онкологическим заболеванием и нарушениями гемостаза после сообщения о случаях тромбоза у пациентов с диагностированным раком [11]. В 1968 г. было продемонстрировано, что способ-

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 21.06.2021  
Принята к печати 15.07.2021

### Контактная информация:

Якушева Александра Антоновна, младший научный сотрудник лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: aa.yakusheva@physics.msu.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 21.06.2021  
Accepted 15.07.2021

### Correspondence:

Alexandra A. Yakusheva, a junior researcher at the Laboratory of Primary Hemostasis and Thrombosis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia  
E-mail: aa.yakusheva@physics.msu.ru

ность опухолевых клеток колонизировать легкие была заметно снижена у мышей с тромбоцитопенией [12]. Помимо экспериментальной работы в клинических исследованиях также было выдвинуто предположение, что тромбоциты могут участвовать в метастазировании опухоли. Это в основном является результатом мета-анализа крупных клинических испытаний пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, подчеркнувших положительный эффект ежедневного приема антитромбоцитарного препарата – аспирина, который уменьшил частоту метастазов при аденокарциномах и раке груди [13, 14], а также значительно снизил смертность от рака прямой кишки и желудочно-кишечного тракта [15].

В многочисленных исследованиях были предприняты попытки определить роль тромбоцитов в метастазировании опухоли. Тромбоциты являются одними из первых клеток крови, которые взаимодействуют с опухолевыми клетками при интраваскации. Тромбоцитарные рецепторы, такие как лектин-подобный рецептор 2 С-типа (CLEC-2) [16], Р-селектин [17], GPVI [18] и интегрины  $\alpha 6 \beta 1$  и  $\alpha \text{IIb} \beta 3$  [19], поддерживают взаимодействие с опухолевой клеткой посредством связывания подопланина, гликопротеинового лиганда-1, Р-селектина, галектина-3, белка 9, содержащего дезинтегрин и металлопротеиназный домен (ADAM-9), и фибриногена соответственно. В то время как роль тромбоцитов в метастазировании опухолей давно признана и подробно рассмотрена [10], лежащие в основе молекулярные механизмы остаются в значительной степени неизвестными.

В этой статье авторы поставили перед собой цель обобщить и актуализировать существующие на данный момент знания о молекулярных механизмах, обуславливающих взаимодействие тромбоцитов с опухолевыми клетками, и обсудить вопрос использования антитромботических препаратов в качестве новой антиметастатической мишени. Также будут суммированы полученные экспериментальные данные об участии тромбоцитов в физическом и функциональном взаимодействии с опухолевыми клетками и описана их предполагаемая роль в экспериментальном метастазировании опухоли.

### **Молекулярные механизмы взаимодействия опухолевых клеток с тромбоцитами**

#### ***Участие рецептора CLEC-2 в подопланин-опосредованной активации тромбоцитов раковыми клетками***

CLEC-2 представляет собой трансмембранный гликопротеиновый рецептор типа II, который способствует активации тромбоцитов. Он экспрессируется на тромбоцитах человека, эндотелиальных клетках и клетках Купфера печени, а также в меньших количествах на моноцитах, дендритных клетках, грануло-

цитах, естественных клетках-киллерах (NK-клетки) и миелоидных клетках [20]. Человеческий и мышинный CLEC-2 имеют 62% идентичности аминокислотной последовательности [20].

CLEC-2, по-видимому, не играет ключевой роли в гемостазе, поскольку время кровотечения у мышей с дефицитом CLEC-2 не увеличивается [16]. Однако 1 исследование с использованием мышинного антитела против CLEC-2 показало увеличенное время кровотечения из хвоста [21]. Эксперименты, проводимые нашими сотрудниками, показали отсутствие различий тромбообразования между контрольной группой и мышами, дефицитными по рецептору CLEC-2.

Первым идентифицированным лигандом CLEC-2 является подопланин – трансмембранный гликопротеин типа I [22]. В нормальных условиях подопланин экспрессируется на лимфатических эндотелиальных клетках, почечных подоцитах, альвеолярных клетках I типа и сосудистом сплетении, но не в сосудистой сети [23]. Экспрессия подопланина повышается при ряде различных видов рака человека, включая плоскоклеточный рак полости рта, гортани, легких, шейки матки, пищевода и кожи, при дисгерминах яичников, в мезотелиомах и опухолях центральной нервной системы [24]. До недавнего времени опухоли считались чисто анапластическими клеточными массами без тканеподобной организации [25]. Однако было показано, что примерно в 80% плоскоклеточных карцином человека (легкие, гортань, шейка матки, кожа и пищевод) подопланин экспрессируется часто в одноклеточном слое на инвазивном крае опухолей [24].

Помимо роли подопланина в формировании лимфатических сосудов [26] и прогрессировании опухоли [27] в ряде исследований показано, что на поверхности опухолевых клеток он индуцирует агрегацию тромбоцитов, взаимодействуя с CLEC-2. Более того, антитело против подопланина подавляет легочную колонизацию аденокарциномы толстой кишки [28]. В результате можно заключить, что активация тромбоцитов, индуцированная подопланином посредством CLEC-2, является одним из механизмов метастазирования опухоли. Таким образом, ингибирование взаимодействия между CLEC-2 и подопланином может быть хорошей терапевтической мишенью для предотвращения роста опухоли и метастазирования.

#### ***Роль рецептора тромбоцитов GPVI в метастазировании раковых клеток***

GPVI представляет собой рецептор активации тромбоцитов, который экспрессируется на их поверхности в мономерной форме, но даже слабой активации тромбоцитов достаточно для его димеризации.

Несколько лет назад GPVI был предложен в качестве рецептора к коллагену, поскольку он

отсутствовал у пациентов с аутоиммунной тромбоцитопенией, тромбоциты которых не активировались на коллагеновой подложке. В 2015 г. 2 независимые группы сообщили о фибрине в качестве лиганда для GPVI, но физиологическая роль взаимодействия GPVI и фибрина подверглась сомнению [29]. Кроме того, A. Bultmann и соавт. предположили, что GPVI является потенциальным рецептором фибронектина [30].

GPVI по-разному участвует в артериальном тромбозе и гемостазе. На сегодняшний день зарегистрировано лишь несколько случаев наследственной недостаточности GPVI у человека, при этом большинство из них проявляют лишь легкую тенденцию к кровотечениям, в основном в виде носовых кровотечений, легких синяков, кровоточивости десен. В мышиных моделях дефицит рецепторов GPVI на поверхности тромбоцитов значительно уменьшал размер тромба при ультразвуковом тромбозе или при механическом разрыве атеросклеротической бляшки [31].

Роль этого рецептора во взаимодействии тромбоцитов с опухолевыми клетками практически не исследована, и только в последние годы удалось установить молекулярную природу данного процесса. Интересно, что наблюдение различий в метастазировании между нокаутной и контрольной линией зависело от типа опухоли. Например, индукция первичных опухолей на дорсальной боковой поверхности мышей не выявила различий между мышами дикого типа и мышами с дефицитом GPVI по размеру и количеству микрососудов опухоли [32]. Напротив, количество метастатических очагов в легких было значительно снижено для меланомы B16F10, а также для клеток карциномы легких Льюиса [32]. Эти эксперименты *in vivo* выявили вклад GPVI в метастатическое распространение различных линий опухолевых клеток. Позже *in vitro* было показано взаимодействие между GPVI на тромбоцитах и клетками рака толстой кишки, экспрессирующими галектин-3, который индуцировал высвобождение различных факторов роста из гранул тромбоцитов [33].

Галектины вызывают адгезию и агрегацию тромбоцитов [34] и повышение их уровня является признаком различных злокачественных новообразований [35]. В 2020 г. было показано, что галектин-3 является основным лигандом GPVI на опухолевых клетках, который индуцирует активацию тромбоцитов, способствующую метастазированию рака толстой кишки и молочной железы [18]. Активация тромбоцитов ведет к изменению их формы, дегрануляции и секреции АТФ, который действует на эндотелиальный пуриnergический рецептор P2Y<sub>2</sub>, тем самым увеличивая проницаемость сосудов, что дополнительно усиливает экстравазацию опухолевых клеток [36]. Эти данные подтверждают клинические наблюдения у людей,

согласно которым повышение уровня галектина-3 в солидных опухолях, включая меланому, карциному толстой кишки и молочной железы, коррелирует с плохим прогнозом и сокращением выживаемости и связано с увеличением количества метастазов в легких и печени [37]. В итоге ингибирование GPVI у людей может представлять собой новую антиметастатическую стратегию без значительного влияния на гемостаз.

### **Роль интегринов в их взаимодействии с опухолевыми клетками и в метастазировании опухолей**

Интегрины представляют собой гетеродимерные трансмембранные гликопротеины, которые экспрессируются на различных типах клеток и регулируют множество клеточных функций, включая адгезию, миграцию, дифференцировку, пролиферацию и апоптоз. Следовательно, они участвуют во многих физиологических процессах, включая эмбриогенез, заживление ран, формирование иммунитета и гемостаз. С другой стороны, их аномальный ответ может привести к патологическим последствиям, в частности к воспалительным заболеваниям, раку, кровотечению и тромбозу.

В тромбоцитах интегрины регулируют различные функции, включая адгезию, активацию и агрегацию. Тромбоциты экспрессируют на своей поверхности, по крайней мере, 5 различных интегринов, которые принадлежат к семейству  $\beta 1$  или  $\beta 3$ . Рецепторы  $\alpha 6 \beta 1$  и  $\alpha 1 \text{Ib} \beta 3$  поддерживают метастазирование опухоли [38].

Роль  $\alpha 6 \beta 1$  состоит в его способности напрямую взаимодействовать с различными типами опухолевых клеток посредством связывания ADAM-9 [39], что способствует активации тромбоцитов и последующей экстравазации опухолевых клеток, тем самым приводя к метастазированию в легкие [38]. Эти наблюдения согласуются с предыдущими исследованиями, в которых подавление ADAM-9 в клетках кистозной карциномы приводило к меньшему количеству метастазов в легких у мышей [40], а сверхэкспрессия ADAM-9 в клетках рака легких – к метастазам как в мозг, так и в легкие [41]. Все эти результаты согласуются с клиническими наблюдениями, указывающими на то, что экспрессия ADAM-9 коррелирует с сокращением выживаемости и плохим исходом онкологических больных и ассоциирована с возникновением отдаленных метастазов [42]. Более того, было показано, что сверхэкспрессия ADAM-9 связана с плохой дифференцировкой, агрессивностью опухоли и сокращением выживаемости у пациентов с опухолями поджелудочной железы [43]. На основе этих данных ингибирование  $\alpha 6 \beta 1$  может потенциально представлять интересную антиметастатическую стратегию для использования в сочетании с традиционными стратегиями.

Рецептор  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  обеспечивает прямое связывание тромбоцитов с опухолевыми клетками, что было показано при использовании блокирующих антител или RGD-содержащих пептидов [44]. Также использование тромбоцитов от пациентов с тромбастенией Гланцмана позволило подтвердить роль этого интегрина в прямом взаимодействии тромбоцитов с опухолевыми клетками при статическом анализе адгезии [45]. Дополнительные исследования показали, что тромбоцитарный интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  взаимодействует с опухолевыми клетками через  $\alpha\text{V}\beta 3$  с участием фибриногена, который может связывать оба интегрина [45]. Хотя очевидно, что связывание опухолевых клеток с тромбоцитами способствует активации последних, о чем свидетельствуют изменение их формы, секреция содержимого гранул или высвобождение тромбоксана  $\text{A}_2$  [46], довольно сложно оценить важность  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  в этом процессе по сравнению с другими тромбоцитарными рецепторами, связывающимися с опухолевыми клетками. Ингибирование интегрина  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  не может рассматриваться как антиметастатическая терапия, так как это ключевой рецептор, поддерживающий агрегацию тромбоцитов, и его блокировка приведет к серьезным гемостатическим осложнениям.

#### **Роль функционального взаимодействия тромбоцитов с опухолевыми клетками**

Циркулирующие опухолевые клетки существуют в микросреде, весьма отличной от микроокружения ткани солидной опухоли. Они отделены от матрикса и подвергаются воздействию иммунной системы и гемодинамических сил, поэтому взаимодействие с тромбоцитами может способствовать их защите от пагубного воздействия окружающей среды.

#### **Скорость сдвига как разрушительный фактор для структуры опухолевых клеток**

Неоднократно наблюдалось, что раковые клетки искажаются, когда попадают в микроциркуляцию, например, их можно наблюдать извилисто изогнутыми вокруг бифуркаций сосудов. Это привело к предположению, что летальная деформация раковых клеток внутри микрососудов может вносить значительный вклад в метастатическую неэффективность [47]. Считается, что быстрая деформация раковых клеток в микроциркуляторном русле заставляет их растягиваться, увеличивая площадь поверхности плазматической мембраны до некоторой критической точки, где она необратимо разрывается [48]. Поэтому было высказано предположение, что взаимодействие тромбоцитов с раковыми клетками образует физический щит, тем самым защищая их от пагубного воздействия сил сдвига [49]. Интересно, что долгое время этот механизм считался интуитивно понятным и принимался без оценки реальных сил, действующих на

раковые клетки. Только в 2020 г. было продемонстрировано, что мертвые и умирающие опухолевые клетки обладают механической хрупкостью в отличие от жизнеспособных циркулирующих опухолевых клеток, которые не разрушаются из-за величины и продолжительности воздействия сдвиговых напряжений жидкости [50]. Напротив, существуют механизмы в раковых клетках, придающие устойчивость к сдвиговому напряжению жидкости, которых нет в доброкачественных эпителиальных клетках. Важно подчеркнуть, что большая часть этих доказательств получена в результате изучения культивируемых линий раковых клеток как на моделях *in vivo*, так и на моделях *in vitro*, и еще предстоит определить, распространяются ли они на циркулирующие опухолевые клетки у онкологических больных. Однако, если это действительно так, можно предположить, что терапевтические стратегии, препятствующие внутренней устойчивости раковых клеток к скорости сдвига жидкости, могут, по сути, создать более серьезный барьер для гематогенных метастазов, а идея о физической защите опухолевых клеток со стороны тромбоцитов является ошибочной.

#### **Тромбоцитарная оболочка как защита опухолевой клетки от иммунной системы**

Во время гематогенной фазы метастазирования, когда опухолевые клетки находятся в крови, они напрямую сталкиваются с эффекторами иммунного ответа хозяина. Подавляющее большинство циркулирующих опухолевых клеток не выживают на этой стадии [51]. NK-клетки обеспечивают наиболее эффективную противоопухолевую активность в кровотоке. Например, метастазы более выражены у мышей, у которых есть NK-клетки с нарушенной литической активностью из-за генетического дефекта [52], а уменьшение количества NK-клеток приводит к сильному увеличению метастазов [53]. Точные механизмы, с помощью которых NK-клетки распознают и разрушают опухолевые клетки, полностью не изучены, но ясно, что оба процесса требуют прямого контакта с клеткой-мишенью [54]. Неизвестно, как некоторым опухолевым клеткам удается избежать контакта с NK-клетками. Одна из гипотез базируется на предположении, что тромбоциты защищают опухолевые клетки от иммунной системы [55, 56]. Предлагаемый механизм может основываться на способности тромбоцитов секретировать трансформирующий фактор роста, который подавляет экспрессию интегрального белка NKG2D на NK-клетках, снижая их цитотоксический эффект [57]. Дополнительный механизм может быть результатом способности тромбоцитов переносить главный комплекс гистосовместимости (МНС) I типа на опухолевые клетки для обеспечения собственного сигнала NK-клеткам, который подавляет их цитотоксическую активность [55]. Однако позднее

было показано, что тромбоциты от контрольной группы мышей и мышей с дефицитом b2-микроглобулина в равной степени ингибируют NK-клетки, говоря о том, что механизм ингибирования, зависящий от МНС класса I, маловероятен [56].

### **Роль тромбоцитов в экстравазации опухолевых клеток**

Помимо защитных функций обширные экспериментальные данные указывают на то, что совместная агрегация тромбоцитов с опухолевыми клетками дает им возможность прикрепляться к эндотелиальным клеткам через активированный интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  [45], а также трансэндотелиально мигрировать [49] благодаря активируемому опухолевыми клетками высвобождению АТФ тромбоцитами, который вызывает открытие эндотелиального барьера при связывании эндотелиального рецептора P2Y2 [36]. Также тромбоциты способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу, благодаря их способности высвобождать трансформирующий фактор роста- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), увеличивая распространение в отдаленные участки во время метастатических процессов [58]. У мышей, дефицитных по TGF- $\beta 1$  в тромбоцитах, экстравазация опухолевых клеток и метастазирование уменьшались, указывая на то, что высвобождение TGF- $\beta 1$  усиливает инвазивность и метастатическую активность [58]. Наконец, тромбоциты могут способствовать экстравазации опухолевых клеток после высвобождения матриксной металлопротеиназы (ММП), что разрушает внеклеточный матрикс. Этот эффект может быть прямым после высвобождения ММП-2 активированными тромбоцитами [59] или косвенным через способность тромбоцитов стимулировать секрецию ММП опухолевыми клетками [60].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Растущее количество доказательств указывает на то, что тромбоциты способствуют метастазированию

опухолей, оказывая сильное влияние на рост циркулирующих опухолевых клеток, выживаемость и инвазивность. В последние годы публикуется все больше статей, описывающих молекулярные механизмы взаимодействия раковых клеток с тромбоцитами, и исследуются сигнальные пути регуляции данного процесса. В результате такого взаимодействия тромбоциты оказывают влияние на опухолевые клетки посредством высвобождения растворимых белков, факторов роста, цитокинов, экспрессию рецепторов на поверхности клеток и модуляцию проницаемости сосудов. Кроме того, активированные тромбоциты могут влиять на развитие метастазов за счет адгезии к опухолевым клеткам, тем самым скрывая циркулирующие опухолевые клетки от лизиса иммунной системой. Нарушение взаимодействия тромбоцитов с опухолью может быть привлекательной терапевтической мишенью для ограничения метастатического потенциала опухолевой клетки за пределами первичного сайта. Однако проблема при разработке терапевтических средств, препятствующих взаимодействию тромбоцитов и раковых клеток, состоит в том, чтобы ингибировать тромбоцитарную мишень, которая играет роль в развитии рака при сохранении нормальной функции при гемостазе. Дальнейшее понимание взаимодействующих сигнальных путей между тромбоцитами и опухолевыми клетками поможет определить целевую терапевтическую стратегию для прерывания петли амплификации тромбоцитов и опухолевых клеток и уменьшения метастатических процессов.

### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта №19-34-90039.

### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### **ORCID**

Якушева А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-2312>

Филькова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0448-3981>

## **Литература**

1. Versteeg H.H., Heemskerk J.W., Levi M., Reitsma P.H. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev* 2013; 93 (1): 327–58.
2. Savage B., Saldivar E., Ruggeri Z.M. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell* 1996; 84 (2): 289–97.
3. Bergmeier W., Hynes R.O. Extracellular matrix proteins in hemostasis and thrombosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4 (2): a005132.
4. Reininger A.J. Platelet function under high shear conditions. *Hamostaseologie* 2009; 29 (1): 21–2, 24.
5. Nieswandt B., Watson S.P. Platelet-collagen interaction: is GPII the central receptor? *Blood* 2003; 102 (2): 449–61.
6. Hechler B., Gachet C. Purinergic Receptors in Thrombosis and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35 (11): 2307–15.
7. Shattil S.J., Newman P.J. Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood* 2004; 104 (6): 1606–15.
8. Jackson S.P., Nesbitt W.S., Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (7): 1602–12.
9. Nurden A.T. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2011; 105 Suppl 1: S13–33.
10. Leblanc R., Peyruchaud O. Metastasis: new functional implications of platelets and megakaryocytes. *Blood* 2016; 128 (1): 24–31.
11. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110 (6): 1723–9.
12. Gasic G.J., Gasic T.B., Stewart C.C. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1968; 61 (1): 46–52.
13. Rothwell P.M., Wilson M., Price J.F., Belch J.F., Meade T.W., Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379 (9826): 1591–601.
14. Shiao J., Thomas K.M., Rahimi A.S., Rao R., Yan J., Xie X.J., et al. Aspirin/



- antiplatelet agent use improves disease-free survival and reduces the risk of distant metastases in Stage II and III triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 161 (3): 463–71.
15. Rothwell P.M., Fowkes F.G., Belch J.F., Ogawa H., Warlow C.P., Meade T.W. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377 (9759): 31–41.
  16. Suzuki-Inoue K., Kato Y., Inoue O., Kaneko M.K., Mishima K., Yatomi Y., et al. Involvement of the snake toxin receptor CLEC-2, in podoplanin-mediated platelet activation, by cancer cells. *J Biol Chem* 2007; 282 (36): 25993–6001.
  17. Gong L., Cai Y., Zhou X., Yang H. Activated platelets interact with lung cancer cells through P-selectin glycoprotein ligand-1. *Pathol Oncol Res* 2012; 18 (4): 989–96.
  18. Mammadova-Bach E., Gil-Pulido J., Sarukhanyan E., Burkard P., Shityakov S., Schonhart C., et al. Platelet glycoprotein VI promotes metastasis through interaction with cancer cell-derived galectin-3. *Blood* 2020; 135 (14): 1146–60.
  19. Lavergne M., Janus-Bell E., Schaff M., Gachet C., Mangin P.H. Platelet Integrins in Tumor Metastasis: Do They Represent a Therapeutic Target? *Cancers (Basel)* 2017; 9 (10): 133.
  20. Colonna M., Samaridis J., Angman L. Molecular characterization of two novel C-type lectin-like receptors, one of which is selectively expressed in human dendritic cells. *Eur J Immunol* 2000; 30 (2): 697–704.
  21. May F., Hagedorn I., Pleines I., Bender M., Vogtle T., Eble J., et al. CLEC-2 is an essential platelet-activating receptor in hemostasis and thrombosis. *Blood* 2009; 114 (16): 3464–72.
  22. Christou C.M., Pearce A.C., Watson A.A., Mistry A.R., Pollitt A.Y., Fenton-May A.E., et al. Renal cells activate the platelet receptor CLEC-2 through podoplanin. *Biochem J* 2008; 411 (1): 133–40.
  23. Tomooka M., Kaji C., Kojima H., Sawa Y. Distribution of podoplanin-expressing cells in the mouse nervous systems. *Acta Histochem Cytochem* 2013; 46 (6): 171–7.
  24. Wicki A., Christofori G. The potential role of podoplanin in tumour invasion. *Br J Cancer* 2007; 96 (1): 1–5.
  25. Gavert N., Conacci-Sorrell M., Gast D., Schneider A., Altevogt P., Brabletz T., et al. L1, a novel target of beta-catenin signaling, transforms cells and is expressed at the invasive front of colon cancers. *J Cell Biol* 2005; 168 (4): 633–42.
  26. Bertozzi C.C., Schmaier A.A., Mericko P., Hess P.R., Zou Z., Chen M., et al. Platelets regulate lymphatic vascular development through CLEC-2-SLP-76 signaling. *Blood* 2010; 116 (4): 661–70.
  27. Christofori G. Cancer: division of labour. *Nature* 2007; 446 (7137): 735–6.
  28. Sugimoto Y., Watanabe M., Oh-hara T., Sato S., Isoe T., Tsuruo T. Suppression of experimental lung colonization of a metastatic variant of murine colon adenocarcinoma 26 by a monoclonal antibody 8F11 inhibiting tumor cell-induced platelet aggregation. *Cancer Res* 1991; 51 (3): 921–5.
  29. Ebrahi M., Jamasbi J., Adler K., Megens R.T.A., M'Bengue Y., Blanchet X., et al. Dimeric Glycoprotein VI Binds to Collagen but Not to Fibrin. *Thromb Haemost* 2018; 118 (2): 351–61.
  30. Bultmann A., Li Z., Wagner S., Peluso M., Schonberger T., Weis C., et al. Impact of glycoprotein VI and platelet adhesion on atherosclerosis – a possible role of fibronectin. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49 (3): 532–42.
  31. Hechler B., Gachet C. Comparison of two murine models of thrombosis induced by atherosclerotic plaque injury. *Thromb Haemost* 2011; 105 Suppl 1: S3–12.
  32. Jain S., Russell S., Ware J. Platelet glycoprotein VI facilitates experimental lung metastasis in syngenic mouse models. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (10): 1713–7.
  33. Dovizio M., Maier T.J., Alberti S., Di Francesco L., Marcantoni E., Munch G., et al. Pharmacological inhibition of platelet-tumor cell crosstalk prevents platelet-induced overexpression of cyclooxygenase-2 in HT29 human colon carcinoma cells. *Mol Pharmacol* 2013; 84 (1): 25–40.
  34. Schattner M. Platelets and galectins. *Ann Transl Med* 2014; 2 (9): 85.
  35. Thijssen V.L., Heusschen R., Caers J., Griffioen A.W. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1855 (2): 235–47.
  36. Schumacher D., Strilic B., Sivaraj K.K., Wettschureck N., Offermanns S. Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer Cell* 2013; 24 (1): 130–7.
  37. Zhang H., Luo M., Liang X., Wang D., Gu X., Duan C., et al. Galectin-3 as a marker and potential therapeutic target in breast cancer. *PLoS One* 2014; 9 (9): e103482.
  38. Mammadova-Bach E., Zigrino P., Brucker C., Bourdon C., Freund M., De Arcangelis A., et al. Platelet integrin alpha6beta1 controls lung metastasis through direct binding to cancer cell-derived ADAM9. *JCI Insight* 2016; 1 (14): e88245.
  39. Mahimkar R.M., Visaya O., Pollock A.S., Lovett D.H. The disintegrin domain of ADAM9: a ligand for multiple beta1 renal integrins. *Biochem J* 2005; 385 (Pt 2): 461–8.
  40. Xu Q., Liu X., Cai Y., Yu Y., Chen W. RNAi-mediated ADAM9 gene silencing inhibits metastasis of adenoid cystic carcinoma cells. *Tumour Biol* 2010; 31 (3): 217–24.
  41. Lin C.Y., Chen H.J., Huang C.C., Lai L.C., Lu T.P., Tseng G.C., et al. ADAM9 promotes lung cancer metastases to brain by a plasminogen activator-based pathway. *Cancer Res* 2014; 74 (18): 5229–43.
  42. Fritzsche F.R., Wassermann K., Jung M., Tolle A., Kristiansen I., Lein M., et al. ADAM9 is highly expressed in renal cell cancer and is associated with tumour progression. *BMC Cancer* 2008; 8: 179.
  43. Grutzmann R., Luttgies J., Sipos B., Ammerpohl O., Dobrowolski F., Alldinger I., et al. ADAM9 expression in pancreatic cancer is associated with tumour type and is a prognostic factor in ductal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2004; 90 (5): 1053–8.
  44. Boukerche H., Berthier-Vergnes O., Tabone E., Dore J.F., Leung L.L., McGre-
  - gor J.L. Platelet-melanoma cell interaction is mediated by the glycoprotein IIb-IIIa complex. *Blood* 1989; 74 (2): 658–63.
  45. Dardik R., Kaufmann Y., Savion N., Rosenberg N., Shenkman B., Varon D. Platelets mediate tumor cell adhesion to the subendothelium under flow conditions: involvement of platelet GPIIb-IIIa and tumor cell alpha(v) integrins. *Int J Cancer* 1997; 70 (2): 201–7.
  46. Jurasz P., Alonso-Escolano D., Radomski M.W. Platelet – cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation. *Br J Pharmacol* 2004; 143 (7): 819–26.
  47. Weiss L. Deformation-driven, lethal damage to cancer cells. Its contribution to metastatic inefficiency. *Cell Biophys* 1991; 18 (2): 73–9.
  48. Gay L.J., Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011; 11 (2): 123–34.
  49. Tesfamariam B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis. *Pharmacol Ther* 2016; 157: 112–9.
  50. Krog B.L., Henry M.D. Biomechanics of the Circulating Tumor Cell Microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1092: 209–33.
  51. Liotta L.A. Cancer cell invasion and metastasis. *Sci Am* 1992; 266 (2): 54–9, 62–3.
  52. Talmadge J.E., Meyers K.M., Prieur D.J., Starkey J.R. Role of NK cells in tumour growth and metastasis in beige mice. *Nature* 1980; 284 (5757): 622–4.
  53. Wiltout R.H., Herberman R.B., Zhang S.R., Chirigos M.A., Ortaldo J.R., Green K.M. Jr, et al. Role of organ-associated NK cells in decreased formation of experimental metastases in lung and liver. *J Immunol* 1985; 134 (6): 4267–75.
  54. Storkus W.J., Dawson J.R. Target structures involved in natural killing (NK): characteristics, distribution, and candidate molecules. *Crit Rev Immunol* 1991; 10 (5): 393–416.
  55. Placke T., Kopp H.G., Salih H.R. The wolf in sheep's clothing: Platelet-derived "pseudo self" impairs cancer cell "missing self" recognition by NK cells. *Oncoimmunology* 2012; 1 (4): 557–9.
  56. Nieswandt B., Hafner M., Echtenacher B., Mannel D.N. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res* 1999; 59 (6): 1295–300.
  57. Kopp H.G., Placke T., Salih H.R. Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity. *Cancer Res* 2009; 69 (19): 7775–83.
  58. Labelle M., Begum S., Hynes R.O. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell* 2011; 20 (5): 576–90.
  59. Sawicki G., Sanders E.J., Salas E., Wozniak M., Rodrigo J., Radomski M.W. Localization and translocation of MMP-2 during aggregation of human platelets. *Thromb Haemost* 1998; 80 (5): 836–9.
  60. Choi J.H., Kim H., Kim H.S., Um S.H., Choi J.W., Oh B.K. MMP-2 detectable silicon nanowire biosensor using enzymatic cleavage reaction. *J Biomed Nanotechnol* 2013; 9 (4): 732–5.