



FUNCIÓN DE LAS PLAQUETAS EN EL DESARROLLO TUMORAL

Moisés Juárez Melchor

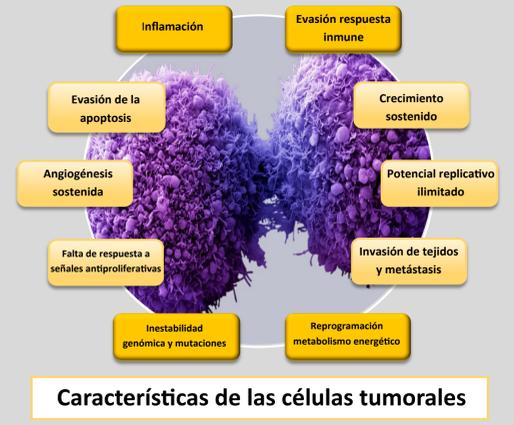
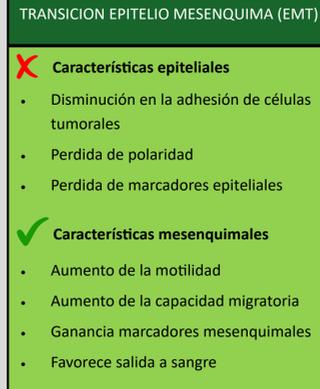
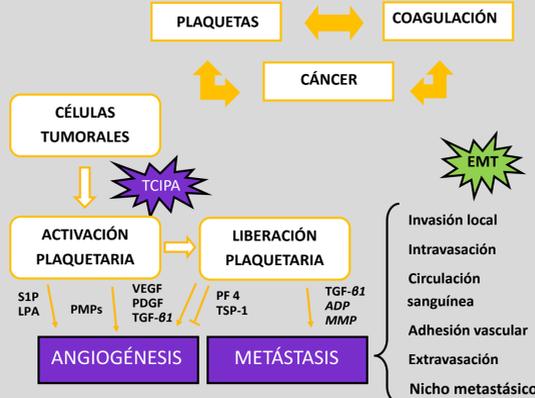
Trabajo Fin De Grado. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Introducción y antecedentes

PLAQUETAS

Las plaquetas son fragmentos anucleados obtenidos de la escisión de megacariocitos procedentes de la médula ósea. En su interior contienen diferentes tipos de gránulos entre los que destacan los gránulos α y gránulos densos. Una vez activadas las plaquetas liberan numerosas moléculas bioactivas contenidas en sus gránulos como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o el factor de crecimiento transformante de tipo β ($TGF-\beta$), citoquinas proinflamatorias, serotonina, ADP y ATP, entre otros.

Presentan diferentes funciones extra-homeostáticas, como favorecer la angiogénesis y metástasis contribuyendo al desarrollo tumoral.



Objetivos

- Determinar la influencia directa de las plaquetas sobre la angiogénesis y la generación de metástasis en el cáncer de mama.
- Estudiar la participación de las mismas en la generación de resistencia a fármacos durante el tratamiento antitumoral.

Material y métodos

Revisión bibliográfica de artículos procedentes de bases de datos como Pubmed (NCBI), MedlinePlus (NIH), revistas científicas internacionales y libros de ámbito científico.



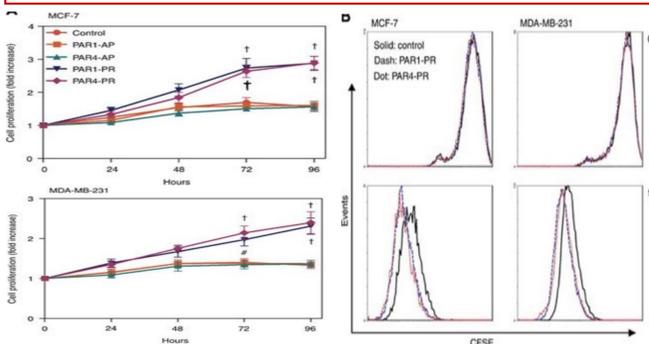
Resultados y discusión

PLAQUETAS Y SU INFLUENCIA EN EL CÁNCER DE MAMA

ANGIOGÉNESIS

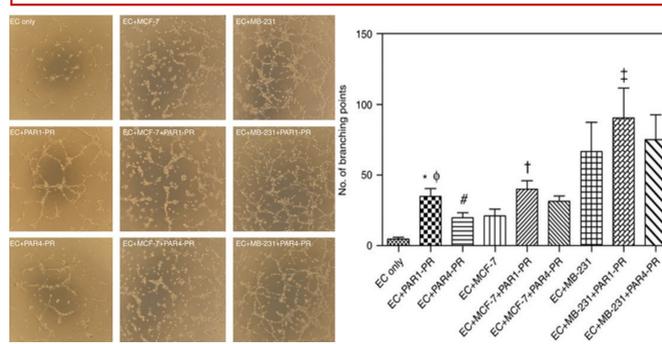
1 Los factores liberados por plaquetas contribuyen en la proliferación y división de células tumorales de mama

La estimulación de los receptores PAR1 y PAR4 por factores liberados por plaquetas provocaron un mayor aumento en la proliferación y división celular en células tumorales que la estimulación de los mismos receptores con péptidos activadores. El empleo de técnicas fluorométricas mediante tinción CFSE arrojó una disminución en las señales de fluorescencia en las células tratadas con los factores plaquetarios lo que se tradujo en una mayor proliferación celular.



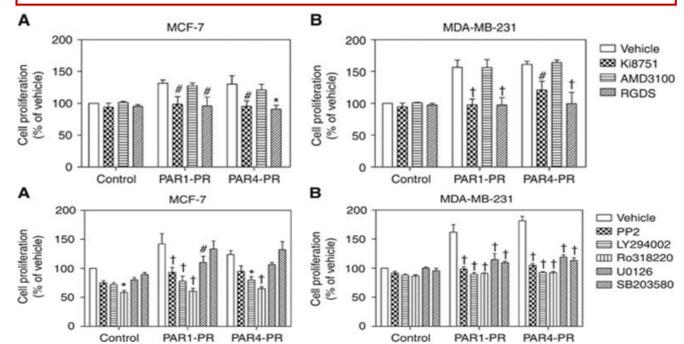
2 Los factores plaquetarios contribuyen a la angiogénesis

El cultivo de células tumorales de mama con los factores liberados por plaquetas, PAR1-PR y PAR4-PR en presencia de HUVEC promovió la formación de tubos capilares de forma significativa frente al cultivo en ausencia del liberado plaquetario. Dicho aumento fue más destacado en cultivos por estimulación de PAR1-PR frente a PAR4-PR. La cuantificación de la actividad angiogénica en base a los puntos de ramificación de la red capilar confirmó este hecho.



3 Identificación de VEGF e integrinas y activación de PI3K y PKC

La inhibición del receptor VEGFR2 mediante el inhibidor Ki8751, así como de integrinas plaquetarias por el péptido bloqueante de RGD, presente en integrinas, causó una atenuación importante en la proliferación de las células MCF-7 y MDA-MB-231. El bloqueo de la vía PI3K y PKC mediante los inhibidores LY294002 y Ro318220 respectivamente, mostró un crecimiento en las células neoplásicas similar al cultivo celular tratado con vehículo.



Los factores liberados por plaquetas mediante la estimulación de los receptores PAR1 y PAR4 favorecen la división y proliferación celular en células MCF-7 y MB-MDA-231. Además, presentan un papel clave en la angiogénesis tumoral al potenciar la formación de nuevos vasos tras el contacto con dichas células, siendo este hecho más destacado tras la estimulación de PAR1-PR, lo que sugiere una mayor liberación de moléculas angiogénicas tras su estimulación. La acción conjunta de VEGF e integrinas plaquetarias parecen ser las encargadas de propiciar dichos eventos a través de la activación de las vías de señalización PI3K y PKC.

FUNCIÓN DE LAS PLAQUETAS EN LA GENERACIÓN DE RESISTENCIA FRENTE A LOS TRATAMIENTO ANTITUMORALES

La trombocitosis se relaciona con un peor pronóstico en el tratamiento de pacientes con cáncer



Las plaquetas son capaces de aumentar la supervivencia de células cancerígenas en presencia de agentes antitumorales. Por tanto, contrarrestan su efecto antiproliferativo lo que deriva en la generación de resistencia frente a los tratamiento antitumorales.

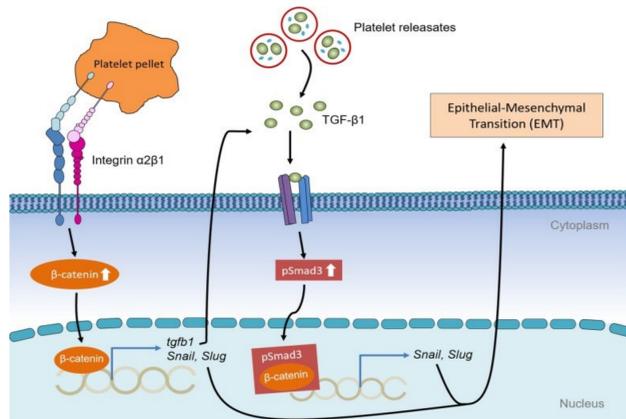
METÁSTASIS

- Grupo 1: Control (Vehículo)
- Grupo 2: Plaquetas activadas procedentes de sangre humana
- Grupo 3: Componentes activos procedentes de plaquetas activas (factores liberados por plaquetas)
- Grupo 4: Membranas plaquetarias sin componentes activos (gránulos)

Aumento en la capacidad invasiva de células tumorales MCF-7 en presencia de plaquetas y gránulos. El liberado plaquetario no influyó de forma significativa, arrojando datos similares al grupo control.

Aumento significativo en la expresión de mRNA de factores de transcripción relacionados con EMT como Slug y Snail, así como la disminución del marcador mesenquimal, E-cadherina, tras el contacto de células tumorales con plaquetas y gránulos con respecto al liberado plaquetario.

Los niveles de proteínas de remodelación de ECM también mostraron valores más altos en el cultivo de las células neoplásicas con plaquetas y gránulos que con el liberado de plaquetas.



Las plaquetas y los gránulos plaquetarios facilitan la adquisición de un fenotipo invasivo y promueven la metástasis en células tumorales de mama al favorecer un aumento o disminución en la expresión de mRNA asociados a proteínas claves en la EMT, así como de proteínas implicadas en la degradación de la matriz extracelular, que favorecen la migración e invasión.

Las células tumorales MCF-7 interactúan con las plaquetas a través de la integrina $\alpha_2\beta_1$, tras dicha interacción, se activa la vía WNT/ β -catenina, que promueve la activación de la vía $TGF-\beta_1$ /Smad3 de forma autocrina. Tanto el β -catenina como la interacción de P-Smad3 con β -catenina son capaces de promover la expresión de factores de transcripción como Snail y Slug, por lo que, presentan una influencia directa en la transición epitelio mesénquima (EMT), y, por lo tanto, sobre la capacidad metastásica de las células MCF-7.

Bibliografía

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Vol. 144, Cell. Elsevier; 2011. p. 646-74.
- Jiang L, Luan Y, Miao X, Sun C, Li K, Huang Z, et al. Platelet releasate promotes breast cancer growth and angiogenesis via VEGF-integrin cooperative signalling. Br J Cancer. 2017 Aug 22;117(5):695-703
- Zuo XX, Yang Y, Zhang Y, Zhang ZG, Wang XF, Shi YG. 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 Commun Signal. 2019 Nov 7;17
- Radziwon-Balicka A, Medina C, O'Driscoll L, Treumann A, Bazou D, Inkieliewicz-Stepniak I, et al. Platelets increase survival of adenocarcinoma cells challenged with anticancer drugs: mechanisms and implications for chemoresistance. Br J Pharmacol



Conclusiones

- En el cáncer de mama, la liberación de moléculas como $TGF-\beta$ o VEGF contenidas en plaquetas tras su activación, desencadena el inicio de diferentes rutas bioquímicas que están implicadas de forma directa en la angiogénesis y en etapas claves metastásicas como es la EMT, todo ello, contribuye al desarrollo y progresión tumoral.
- Las plaquetas no solo favorecen el desarrollo tumoral, sino que, además, disminuyen la acción de los tratamientos antitumorales al evitar la destrucción de sus células, y, por consiguiente, aumentar su supervivencia lo que favorece aún más su progresión. Esto lo consiguen a través de diversos mecanismos como:
 - La regulación de genes relacionados con procesos apoptóticos.
 - El aumento en la expresión de proteínas relacionadas con el ciclo celular y la reparación del ADN.
 - La liberación de moléculas bioactivas contenidas en sus gránulos.