خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۹ شماره ۴ زمستان ۱۴۰۱ (۳۴۴-۳۲۹)

مقاله مروری

# نقش پلاکت در رگزایی در شرایط فیزیولوژیک، پاتولوژیک و تومورزایی

ماندانا شیردره[۱]، سید محمدپارسا خوانساری[۲]، فاطمه امیری[۳]، پریسا رکابی‌زاده[۴]

## چکیده

### سابقه و هدف

پلاکت‌ها به عنوان کوچکترین سلول‌های خونی با نقش کلیدی در هموستاز و انعقاد خون شناخته می‌شوند. امروزه با افزایش مطالعه‌های بالینی، نقش آن‌ها در فرآیند رگزایی و شرایط پاتولوژیک هم‌چون تومورزایی مورد توجه قرار گرفته است. هدف از این مطالعه، بررسی نقش پلاکت در رگزایی در شرایط فیزیولوژیک، پاتولوژیک و تومورزایی بود.

### مواد و روش‌ها

در این مقاله مروری ساده، مقالات در پایگاه Pub med ، Google scholar و جستجوگر Google با استفاده از کلمات کلیدی مناسب جستجو شدند. با بررسی ۱۲۱ مقاله مربوط به پلاکت ها، رگزایی و تومور در سال‌های اخیر، نقش پلاکت‌ها در فرآیند رگزایی و تومورزایی مورد ارزیابی قرار گرفت.

### یافته‌ها

پلاکت‌ها منبعی از وزیکول‌ها گرانول‌های پلاکتی و فاکتورهای رشد، مولکول‌های چسبندگی و گیرنده‌ها و میکروRNA هستند که به دنبال فعال شدن پلاکت آزاد می‌شوند. هم‌چنین پلاکت‌ها دارای هر دو نوع فاکتورهای رگزایی و ضد رگزایی می‌باشند که بسته به نوع محرک عمل می‌کنند. از طرفی این فاکتورها در شرایط استرس‌زای محیطی هم‌چون تشکیل تومور تغییر یافته و منجر به افزایش رشد و متاستاز تومور می‌شوند.

### نتیجه گیری

باتوجه به عملکرد گسترده پلاکت‌ها در فرآیندهای هموستاز، انعقاد، التهاب، ترمیم، رگزایی و تومورزایی و با درک مکانیسم‌های تنظیم‌کنندگی آن‌ها در تشکیل عروق و توسعه تومورها، می‌توان از آن‌ها در توسعه و بهبود روش‌های درمانی بیماری‌ها استفاده کرد.

**کلمات کلیدی:** پلاکت‌ها، تومورزایی، رگزایی فیزیولوژیک، گلیکوپروتئین

*تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۰۸*
*تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۰۹*

۱- آزمایشگاه پزشکی مرکزی ـ معاونت بهداشت عمومی دانشگاه علوم پزشکی همدان ـ همدان ـ ایران
۲- دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی ـ مرکز پژوهش دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی همدان ـ همدان ـ ایران
۳- مؤلف مسئول: PhD خونشناسی آزمایشگاهی و بانک خون ـ استادیار دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان ـ همدان ـ ایران ـ کد پستی: ۶۵۱۷۸۳۸۷۴۱
۴- کارشناس علوم آزمایشگاهی ـ واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان فاطمیه ـ دانشگاه علوم پزشکی همدان ـ همدان ـ ایران



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]

## مقدمه

پلاکت‌ها قطعات سلولی بدون هسته‌ای هستند که از مگاکاریوسیت‌ها در مغز استخوان مشتق شده و وارد سیستم گردش خون می‌شوند. تعداد پلاکت‌ها در یک فرد سالم بین ۱۵۰۰۰۰ تا ۴۵۰۰۰۰ سلول در هر میکرولیتر خون می‌باشد که نزدیک به ۷۰٪ از این تعداد سلول در گردش خون محیطی و ۳۰٪ در طحال ذخیره می‌شود(۱). مهم‌ترین عملکرد پلاکت‌ها در سیستم هموستاز، ترومبوز و فرآیند انعقاد خون می‌باشد. به دنبال آسیب عروق خونی، کلاژن لایه زیر اندوتلیال و فاکتور فون‌ویلبراند(*vWF*) به یکدیگر متصل می‌شوند. با اتصال فاکتور فون‌ویلبراند به رسپتور آن (گلیکو پروتئین Ibα)، پلاکت‌ها به محل آسیب فراخوانده شده و پس از فعال شدن عواملی چون ترومبوکسان A2 ، فسفولیپیدها، ADP و ترکیبات دیگری را آزاد می‌کنند (۲).علاوه بر این امروزه عملکردهای متنوعی برای پلاکت‌ها گزارش شده که از جمله آن‌ها می‌توان به نقش پلاکت‌ها در فرآیند رگزایی، واکنش‌های التهابی، تصلب شرایین، پاسخ‌های ایمنی و غیره اشاره کرد(۵-۳).

رگزایی به عنوان فرآیند تشکیل عروق خونی جدید از عروق خونی قدیمی شناخته می‌شود که در شرایط فیزیولوژیک در بهبود زخم‌ها، ترمیم بافت، تولید مثل و حاملگی نقش دارد(۷، ۶). در شرایط پاتولوژیکی هم‌چون تصلب شرایین، رشد تومور و متاستاز نیز رگزایی دخیل می‌باشد(۹، ۸). در شرایط طبیعی بدن تکثیر سلول‌های اندوتلیال، مهاجرت و تمایز آن‌ها منجر به جوانه زدن و شکل‌گیری عروق جدید از عروق خونی قبلی می‌شود(۱۰). این فرآیند به واسطه تاثیر متقابل القاکننده‌ها و مهارکننده‌ها تنظیم می‌شود در صورتی که تعادل بین فاکتورهای القاکننده و مهارکننده رگزایی برهم بخورد، شرایط برای بروز بیماری‌های متعددی به وجود می‌آید(۱۰).

همان طور که پیش‌تر هم گفته شد؛ با توجه به نقش گسترده پلاکت‌ها در فرآیندهای مختلف از جمله واکنش‌های التهابی، ترمیم بافت و سرطان‌ها و تأثیر رگزایی در رشد و گسترش سلول‌ها در زمینه بیماری‌های بدخیم، می‌توان به نقش پلاکت‌ها در فرآیند رگزایی اشاره نمود(۱۲، ۱۱). پلاکت‌ها محتوای طیف وسیعی از ترکیبات شامل سیتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و فاکتورهای رشد هستند. هم‌چنین دارای سه دسته گرانول‌ها شامل گرانول‌های متراکم، گرانول‌های آلفا و لیزوزم‌ها می‌باشند(۱۴، ۱۳). پلاکت‌ها می‌توانند به واسطه میکروپارتیکل‌ها، ترشحات گرانول‌های آلفا و برهمکنش‌های بین رسپتور و لیگاند، رگزایی را تحت تاثیر قرار دهند.

با توجه به مطالب ذکر شده و لزوم بررسی نقش پلاکت‌ها در فرآیند رگزایی به خصوص در شرایط تومورزایی، این مقاله مروری با هدف مرور نقش پلاکت در رگزایی فیزیولوژیکی، تبیین تاثیر عوامل پلاکتی از جمله میکروپارتیکل‌ها، گرانول‌ها، فسفولیپیدها، miRNA ها و لیزات پلاکتی بر این فرآیند و در نهایت نقش پلاکت‌ها در فرآیند تومورزایی تألیف گشته است.

## مواد و روش‌ها

در این مقاله مروری ساده، با استفاده از کلید واژه‌های انگلیسی و شاخص‌های مناسب و ترکیب آن‌ها، هم‌چون پلاکت و رگزایی، پلاکت و تومورزایی، میکروRNA پلاکتی و رگزایی، رگزایی فیزیولوژیک، گرانول‌های پلاکتی و رگزایی، مقالات مرتبط در پایگاه Pub med و Google scholar و جستجوگر Google جستجو شدند. پس از جستجو، مقالات از نظر ارتباط با موضوع، معتبر بودن و حتی‌الامکان جدید و به روز بودن بررسی شدند. خلاصه مقالات، مقالات غیر انگلیسی و چاپ شده در مجلات نامعتبر از مطالعه حذف شدند. در نهایت ۱۲۱ مقاله با همکاری نویسندگان انتخاب و با دقت بیشتر مطالعه و مرور شدند. با مرور این مقالات نقش پلاکت‌ها در فرآیند رگزایی و تومورزایی مورد ارزیابی قرار گرفت. از طرفی عوامل پلاکتی مؤثر در این فرآیندها تبیین گردید. پس از استخراج مطالب از مقالات مختلف، یافته‌ها و مطالب استنتاج شده به طور خلاصه دسته‌بندی گردید.

## یافته‌ها

*۱- اثر پلاکت‌ها و مکانیسم رگزایی فیزیولوژیک:*

واژه رگزایی به معنی تشکیل رگ‌های جدید(در اغلب موارد) از رگ‌های موجود می‌باشد. تشکیل رگ‌های جدید



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]

نیازمند برهمکنش بین سلول‌های اندوتلیال، ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های پیرامون آن‌ها است. به جز فاکتورهای مولکولی دخیل، محرک‌های مختلفی در فرآیند رگزایی دخیل هستند که مهم‌ترین آن‌ها شامل ایسکمی بافتی، هیپوکسی و التهاب است(۱۰). فرآیند رگزایی به دو شکل جوانه زدن و غیر جوانه زدن انجام می‌شود. جوانه زدن شامل شاخه‌دار شدن مویرگ جدید از مویرگ قبلی به واسطه تکثیر سلول‌های اندوتلیال است که به عنوان مکانیسم اصلی رگزایی در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک در نظر گرفته می‌شود(۱۱، ۱۰). غیر جوانه زدن با تقسیم طولی مویرگ و دو نیمه شدن مویرگ اولیه انجام می‌شود که در مقایسه با روش جوانه زدن نیاز کمتری به تکثیر سلول‌های اندوتلیال دارد(۱۱). در فرآیند رگزایی طبیعی، ابتدا سلول‌های عروق اولیه حرکت می‌کنند و تا حدودی ثبات کمتری دارند. در ادامه آنژیوپویتین-۲ سبب بی‌ثباتی عروق و در نهایت منجر به افزایش تکثیر سلول‌های اندوتلیال می‌شود. سپس VEGF ( Vascular endothelial growth factor) باعث افزایش نفوذپذیری در عروق شده و سلول‌های اندوتلیال شروع به تکثیر می‌کنند. در ادامه سلول‌های اندوتلیال مهاجرت کرده و در آخر ساختارهای لوله مانند تشکیل می‌شود(۷، ۶).

از آن جا که پلاکت‌ها دارای انواع محتویات و ترشحات سلولی می‌باشند، در فرآیندهای فیزیولوژیک هم‌چون رگزایی و ترمیم بافت نقش دارند(۱۴، ۱۳، ۵، ۲).

لیپیدهای موجود در پلاکت‌ها طی بر همکنش با سلول‌های اندوتلیال و در ارتباط مستقیم با میزان فاکتور رشد عروقی و اندوتلیالی منجر به جوانه زدن سلول‌های عروقی و تولید رگ جدید می‌شوند(۱۱، ۵). پلاکت‌ها و ساختار غشایی آن‌ها(گیرنده‌ها و گلیکوپروتئین‌های سطحی) با اتصال به سلول‌های اطراف من جمله سلول‌های اندوتلیال و تبادل محتویات خود به آن‌ها، سبب انتقال پیام‌های سلولی و تغییر بیان ژن‌ها و در نتیجه القای مهاجرت و تحرک می‌شوند. این فرآیندها به واسطه تعامل پلاکت با محیط اطراف و سلول‌های اندوتلیال رخ می‌دهد. جزئیات و مکانیسم عمل این فرآیندها و مشتقات پلاکتی دخیل در آن‌ها به تفکیک در ادامه ارائه خواهد شد.

*۲- اثر پلاکت‌ها در رگزایی در شرایط پاتولوژیک:*

هم‌چون سایر فرآیندهای بدن و در شرایط پاتولوژیک و عدم ثبات بافت و عروق، رگزایی و سطوح مختلف تنظیم آن نیز دچار اختلال می‌گردد. در صورت عدم تعادل بین عوامل القاکننده و مهارکننده رگزایی، شرایط جهت بروز بیماری‌های مختلف ایجاد می‌شود(۱۰). در مواردی هم‌چون تصلب شرایین، تومورزایی و متاستاز، مهاجرت و تمایز سلول‌های اندوتلیال و عوامل دخیل در آن مختل شده و منجر به شدیدتر شدن شرایط می‌گردد(۹، ۸). همان طور که پیش‌تر بیان شد، پلاکت‌ها و مشتقات مختلف آن‌ها در رگزایی دخیل می‌باشند. این سلول‌ها در شرایط پاتولوژیک نیز با مکانیسم دخیل در شرایط فیزیولوژیک، اما به صورت نابه‌جا و غیر متعادل، باعث تشدید اختلال می‌شوند(۵، ۳). پلاکت‌ها به واسطه تعامل/ ارتباط با محیط/ سلول‌های اطراف خود و اثرگذاری بر ریز ساختار موجود، در التهاب، سرطان و گسترش بیماری‌های سیستمی و بدخیم نقش دارند(۱۳-۱۱). یکی از مکانیسم‌های دخیل در ایجاد یا توسعه شرایط، رگزایی نابه‌جا و اثر پلاکت‌ها بر این موضوع می‌باشد. پلاکت‌ها به واسطه میکروپارتیکل‌ها، گرانول‌های آلفا و گیرنده‌های سطحی خود رگزایی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. در ادامه مشتقات مختلف پلاکتی و نحوه اثرگذاری آن‌ها در رگزایی و تومورزایی به تفکیک ارائه شده است.

*۳- مشتقات و محتویات پلاکتی دخیل در رگزایی:*

۱-۳- میکروپارتیکل‌های پلاکتی( Platelet microparticles: PMPs):

میکروپارتیکل‌ها قطعات کوچک(μm ۱-۰/۱) غشاء پلاسمایی هستند که از سلول‌های مختلف مانند پلاکت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و لکوسیت‌ها به درون جریان خون آزاد می‌شوند. در مطالعه‌ها و مقالات مختلف این ساختارها با نام‌های گوناگون مانند میکروویزیکول یا اکسوزم نیز نام برده می‌شوند. میکروپارتیکل‌ها در فرآیندهای بیولوژیک زیادی از جمله ترومبوز، هموستاز، التهاب و رگزایی نقش دارند. میکروپارتیکل‌های پلاکتی درصد بالایی(۹۰٪-۷۰٪) از میکروپارتیکل‌های موجود در جریان خون را تشکیل



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]

می‌دهند که به دنبال فعال شدن پلاکت‌ها وارد جریان خون می‌شوند(۱۶، ۱۵). منشاء هر میکروپارتیکل با آنتی‌ژن‌های سطحی آن تعیین می‌شود، مارکرهای CD41 و CD42b نشان‌دهنده منشاء پلاکتی میکروپارتیکل‌ها هستند(۱۵).

هر چند میکروپارتیکل‌های پلاکتی در خون افراد سالم هم دیده می‌شوند اما افزایش سطح آن‌ها در شرایط پاتولوژیک هم مشاهده شده است(۱۷). افزایش سطح میکروپارتیکل‌های پلاکتی با بیماری‌های زیادی از جمله تصلب شرایین، ترومبوز شریانی، آرتریت روماتوئید، پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک و سرطان مرتبط است(۱۵).

اولین بار ارتباط بین میکروپارتیکل‌های پلاکتی و رگزایی در بیماران مبتلا به سرطان گوارشی گزارش شد. در این افراد سطح پلاسمایی میکروپارتیکل‌های پلاکتی به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته بود که نشان‌دهنده یک ارتباط مؤثر با سطح فاکتورهای پیش رگزایی مانند VEGF بود. نقش میکروپارتیکل‌های پلاکتی در توسعه عروق خونی توسط کیم و همکارانش شناخته شد. آن‌ها در تحقیقات خود به نقش لیپیدهای موجود در غشای میکروپارتیکل‌های پلاکتی در تکثیر، بقا، مهاجرت و شکل‌گیری عروق خونی اشاره نمودند(۱۸). هم‌چنین بریل و همکاران در تحقیقات خود نشان دادند که میکروپارتیکل‌های پلاکتی به واسطه ترکیبات لیپیدی خود باعث جوانه زدن و تهاجم سلول‌های اندوتلیال در فرآیندهای وابسته به حضور bFGF, VEGF (basic fibroblast growth factor) و PDGF (Platelet-derived growth factor) می‌شود(۱۶). میکروپارتیکل‌های پلاکتی حاوی سیتوپلاسم، پروتئین و RNA مشتق از سلول مادری خود هستند که بعد از اتصال به سلول هدف، محتویات خود را به آن سلول منتقل کرده و به این ترتیب عملکرد سلول هدف را تحت تاثیر قرار می‌دهند(۱۹).

آن‌ها با برهمکنش با سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال باعث تحریک رگزایی می‌شوند. این پدیده به واسطه بیان P-selectin و گلیکوپروتئین IIb/IIIa (GP) و Ib روی سطح میکروپارتیکل‌های پلاکتی، توسعه و تمایز سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال، تغییر بافت و احیاء عروق پس از القا آسیب انجام می‌گیرد(۲۱، ۲۰). علاوه بر این‌ها مطالعه‌ها نشان داده است که RANTES (Regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted) مشتق شده از پلاکت‌ها، در شرایط ایسکمی موجب تقویت پتانسیل چسبندگی و ساخت عروق جدید در سلول‌های مولد رگزایی می‌شود(۲۲).

*۳-۲- گرانول‌های آلفا:*

پلاکت‌ها دارای گرانول ترشحی هم‌چون لیزوزم‌ها، گرانول‌های متراکم و گرانول‌های آلفا می‌باشند. گرانول‌های آلفا بیشترین درصد گرانول پلاکتی را به خود اختصاص داده‌اند(۲۳). این گرانول‌ها دارای هر دو نوع فاکتورهای پیش رگزایی و فاکتورهای ضد رگزایی هستند(۲۴). مولکول‌های محلول زیادی از گرانول‌های آلفا ترشح می‌شوند که بر فرآیند انعقاد، ترمیم و رگزایی مؤثر هستند (۲۵، ۲۳).

فاکتورهای پیش‌رگزایی شامل: VEGF ، PDGF ، FGF، bFGF ، EGF (Epidermal growth factor)، HGF (Hepatocyte growth factor)، IGF (Insulin like growth factor) می‌باشند(۲۷، ۲۶، ۱۴). این فاکتورها توسط سلول‌های التهابی مختلف ترشح می‌شوند اما به دلیل حضور سریع پلاکت‌ها در محل آسیب عروقی، می‌توان پلاکت‌ها را منبع مهمی برای این فاکتورها دانست(۲۸). تحقیقات آزمایشگاهی و بالینی نشان می‌دهد که VEGF و TGF β (Tumor growth factor-β) برای تشکیل عروق خونی ضروری هستند(۲۹). این فاکتورها انواع مختلفی از سلول‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند. برای مثال TGF-β باعث تحریک تمایز فیبروبلاست‌ها و تولید کلاژن ۱ و ۳ در آن‌ها می‌شود(۳۰).

هم‌چنین تحریک سلول‌های پیش‌ساز استئوبلاستی، ساخت کلاژن در مغز استخوان و کاهش آپوپتوز استئوکلاست‌ها از دیگر اثرات آن می‌باشد(۳۱). به دنبال آسیب عروقی و در دقایق ابتدایی تشکیل پلاک، غلظت VEGF افزایش پیدا می‌کند(۲۸). از طرفی فاکتورهای پیش رگزایی دیگری مانند آنژیوپوئیتین، CXCL12 (SDF-1alpha)، MMP-1,2,-9 (Matrix Metalloproteinase) در



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]

گرانول‌های آلفا وجود دارند(۲۳). گرانول‌های آلفا دارای عوامل مهارکننده رگزایی همانند Thrombospondin 1 (TSP-1) می‌باشند که بیشترین جزء تشکیل‌دهنده گرانول‌های آلفاست. TSP-1 مهارکننده تمایز سلول‌های اندوتلیال و محرک آپوپتوز در این سلول‌ها می‌باشد(۳۲). علاوه بر این گرانول‌های آلفا دارای فاکتورهای رگزایی آنژیواستاتین، اندوستاتین، مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئیناز و فاکتور چهار پلاکتی می‌باشند(۳۳، ۲۳).

*۳-۳ ـ فسفولیپیدهای پلاکتی:*

پلاکت‌های فعال شده حاوی فسفولیپیدهای زیادی هستند که از میان آن‌ها لیزوفسفاتیدیک اسید( LPA: Lysophosphatidic acid)، فسفاتیدیک اسید( PA: Phosphatidic acid) و S1P( Sphingosine-1-phosphate) به تنظیم پاسخ‌های رگزایی کمک می‌کنند؛ در واقع این مولکول‌ها به عنوان لیگاندهایی برای طیف وسیعی از گیرنده‌ها عمل می‌کنند(۳۴). این مولکول‌ها میل ترکیبی زیادی به EDG (Endothelial differentiation gene) متصل به G پروتئین دارند. گیرنده‌های EDG بر روی سلول‌های پستانداران بیان می‌شوند و نقش مهمی در رشد و تکثیر، بقا و سازماندهی اسکلت سلولی دارند(۳۷-۳۴). در مطالعه‌های زیادی اثرات تحریکی S1P بر روی تکثیر، مهاجرت سلولی و تشکیل مویرگ‌های خونی جدید اثبات شده است(۴۰-۳۸). فسفولیپیدهای آزاد شده از پلاکت‌های فعال، نقش اساسی در رگزایی اولیه دارند. از آن جا که پاسخ رگزایی بهینه در شراط بالینی در حضور FGF (Fibroblast growth factor) ایجاد می‌شوند، مولکول S1P به عنوان کوفاکتور رگزایی برای سایر فاکتورهای رشد مطرح شده است(۴۰).

*۳-۴- MicroRNA پلاکتی:*

RNAهای غیرکد کننده مانند RNA سنجاق سری کوتاه (shRNA) ، RNA مداخله‌گر کوچک(siRNA) و میکرو RNA (MicroRNA) توجه بسیاری از دانشمندان و بیوتکنولوژیست‌ها را در زمینه تنظیم بیان ژن، ژن درمانی و شخصی‌سازی درمان سرطان به خود جلب کرده‌اند(۴۱).

میکرو RNAها، RNAهای غیر کدکننده‌ای با طول ۲۴-۲۰ نوکلئوتید هستند که به UTR3 (ناحیه ترجمه نشده) mRNA های هدف متصل می‌شوند. میکرو RNAها به دلیل توانایی‌شان در مشارکت تنظیم بیان ژن تحت شرایط مختلف فیزیولوژیکی مورد توجه قرار گرفته‌اند(۴۲). میکرو RNAها می‌توانند بیان چندین mRNA را تنظیم کنند و در فرآیندهای زیستی مهم و زیادی نقش داشته باشند(۴۱).

پلاکت‌ها می‌توانند میکروRNAها را در قالب کمپلکس‌های ریبونوکلئوپروتئین بدون وزیکول، درون لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا، یا در اگزوزوم‌ها، وزیکول‌های در حال ریزش، اجسام آپوپتوتیک و PMPs در گردش خون آزاد کنند(۴۳). بیان میکروRNA ها در پلاکت‌ها و مگاکاریوسیت‌ها بر نقش‌شان در بررسی عملکرد پلاکت تأکید می‌کند(۴۴). از این رو تحقیقات اساسی در مورد نقش میکروRNAها در رگزایی در دهه گذشته افزایش یافته است(۴۵). در پژوهشی میائو و همکارانش به این نتیجه رسیدند که تحریک فعالیت پلاکت با ترومبین در شرایط آزمایشگاهی، سطوح miR-27b پلاکتی را کاهش می‌دهد و سنتز ترومبوسپوندین-۱ را افزایش می‌دهد. با القاء افزایش بیان miR-27b پلاکتی، سنتز ترومبوسپوندین-۱مهار شده و متعاقباً فعالیت رگزایی پلاکت افزایش می‌یابد. از این رو کاهش سطح miR-27b وابسته به فعال شدن پلاکت، می‌تواند مکانیسم تنظیمی منفی رگزایی باشد(۴۶). miR-378 ، miR-296 و خوشه miR-17~92 به رگزایی کمک می‌کنند(۴۷). نکته درخور توجه این است که مهار miR-15 تأثیر مثبتی بر نورگزایی دارد(۴۸). از طرفی چندین میکروRNA دارای خواص ضد رگزایی، با هدف قرار دادن عوامل کلیدی رگزایی از جمله VEGF ، EGF ، FGF ، PDGF هم چنین سیگنالینگ MAPK (Mitogen activated protein kinase)، PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) و TGF-β تأثیرات خود را اعمال می‌کنند(۴۵). لی و همکارانش به این نتیجه رسیدند که miR-326-5p می‌تواند به طور قابل توجهی ظرفیت رگزایی EPC ها (Endothelial progenitor cell) را افزایش دهد(۴۹). دانگ و همکارانش نشان دادند که سطح کنترل



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]

شده miR-155 برای رگزایی مناسب ضروری است(۵۰). در تحقیق دیگری آنن و همکارانش بر نقش Let-7a در رگزایی تأکید نموده و مکانیسم القاء تشکیل توبول توسط PMP را ارائه دادند. مطالعه آن‌ها رگزایی مبتنی بر میکرو RNA ها را به عنوان درمان مؤثر بیماری‌های قلبی- عروقی و متاستاتیک معرفی می‌کند(۵۱).

از طرفی miRNA های پلاکتی به عنوان نشانگرهای زیستی درالتهاب عروق و تصلب شرایین هستند، اگر چه نقش آن‌ها به خوبی مشخص نشده است(۵۲). برخی میکرو RNAهای مهارکننده‌های رگزایی به عنوان درمان نوین و شیمی درمانی جهت مهار رشد تومور و متاستاز استفاده می‌شوند(۴۵).

*۵-۳- ساختارهای غشای پلاکتی:*

پلاکت‌ها با اتصال به دیواره عروق خونی باعث جذب لکوسیت‌ها به محل و سپس نفوذ آن ها به دیواره عروق و بافت‌های ملتهب می‌شوند(۵۳). برهمکنش این سلول‌ها، با اتصال مولکول PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand) به P-selectin و به دنبال آن اتصال محکم Mac-1 به GpIb صورت می‌پذیرد(۵۴). هم‌چنین سایر رسپتورهای غشای پلاکتی شامل JAM-C و ICAM-2 هم می‌توانند در این برهمکنش نقش داشته باشند(۵۶، ۵۵). به دنبال این فرآیندهای چسبندگی، آبشارهای التهابی در داخل لکوسیت‌ها فعال می‌شود که به پیشرفت بیماری‌ها از جمله ایجاد پلاک در قشر داخلی دیواره سرخرگ‌ها کمک می‌کند(۵۷).

پلاکت‌ها پس از فعال شدن، به واسطه گیرنده‌های چسبندگی اختصاصی مانند P-selectin و خانواده اینتگرین‌های ۱ و ۲ ، به سلول‌های پیش‌ساز $CD34^+$ متصل می‌شوند(۶۰-۵۸). پس از اتصال اولیه به اندوتلیوم، سلول‌های $CD34^+$ با سلول‌های اندوتلیال بیان‌کننده فاکتور بافتی اتصال محکمی برقرار می‌کنند. این لخته‌ها باعث افزایش مهاجرت سلول‌های بنیادی به محل آسیب دیواره عروق خونی می‌شوند که به دنبال آن، تمایز به سلول‌های اندوتلیال نیز اتفاق می‌افتد. در این جا نقش VEGF بسیار مهم می‌باشد، VEGF عملکرد سلول‌های اندوتلیال را تحت تأثیر قرار می‌دهد، هم چنین به عنوان تنظیم‌کننده مهاجرت سلول‌های پیش‌ساز خونی عمل می‌کند(۶۱). پلاکت‌ها با دو روش می توانند سلول‌های پیش‌ساز را تحت تاثیر قرار دهند، یک روش به واسطه اتصال مستقیم لیگاند و گیرنده که بالاتر به آن اشاره شد و دیگری به واسطه اثرات پاراکرین. به عنوان مثال؛ CXCL12 که یکی از محتویات گرانول‌های پلاکتی است، باعث تحریک جذب سلول‌های پیش‌ساز $CD34^+$ به محل لخته‌های خونی و تقویت تمایز سلول‌های $CD34^+$ کشت شده در شرایط آزمایشگاهی، به سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال می‌شود(۶۲-۵۹). در فرآیند ترمیم زخم، پلاکت‌ها از طریق فاکتور ۴ پلاکتی خود در تعامل با سلول‌های بنیادی خونساز هستند و چسبندگی آن-ها را تقویت می‌کنند(۶۳، ۶۲). علاوه بر این‌ها میکروپارتیکل‌های پلاکتی هم می‌توانند نقش مهمی در تعامل بین پلاکت‌ها و سلول‌های پیش‌ساز داشته باشند(۶۲). شواهد مبین آن است که سلول‌های $CD34^+$ انسانی پوشانده شده با میکروپارتیکل‌های پلاکتی، چسبندگی بیشتری به سلول‌های اندوتلیال دارند(۶۴).

*۶-۳- لیزات پلاکتی(PL: Platelet lysate):*

همان طور که تا این جا گفته شد، پلاکت‌ها علاوه بر هموستاز و ترومبوز، به عنوان تنظیم‌کننده‌های اصلی رگزایی به شمار می‌آیند. پلاکت‌ها دارای مجموعه ترکیبات ترشحی منحصر به فردی با نقش دوگانه در فرآیندهای رگزایی و ضد رگزایی هستند. این ترکیبات شامل فاکتورهای رشد، سیتوکاین‌ها، microRNAها، مولکول‌های کوچک محلول، پروتئین‌های اسکلت سلولی، پروتئین‌های چسبندگی، پروتئین‌های التهابی و دخیل در تعامل با ماتریکس خارج سلولی هستند(۶۵).

وزیکول‌های خارج سلولی را می‌توان به عنوان نشانگرهای زیستی پیش‌بینی کننده برای اختلالات هموستاتیک و التهابی دانست(۶۶). شواهد قوی مبنی بر توانایی وزیکول‌های خارج سلولی پلاکتی در حمایت از فرآیند رگزایی مشاهده شده است(۶۸، ۶۷). همان طور که پلاکت‌ها می‌توانند در تنظیم فرآیند رگزایی نقش کلیدی داشته باشند، محصولات مشتق از آن‌ها مانند ژل پلاکتی و



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]

**جدول ۱: محتویات میکروپارتیکل پلاکتی و مشتقات دخیل در رگزایی**

| محتویات میکروپارتیکل‌ها/ مارکرهای سطحی پلاکتی | اثر | نوع اثرگذاری بر رگزایی | منبع |
|---|---|---|---|
| Mir-27b | مهار ساخت TSP-1 | افزایش رگزایی | (۴۶) |
| Mir-223 | تنظیم بیان گیرنده P2Y12 در پلاکت‌ها | افزایش رگزایی | (۴۳) |
| Mir-326-5p | افزایش ظرفیت رگزایی EPC ها | افزایش رگزایی | (۴۹) |
| Mir-145 | اتصال به DANCR در مسیر بیان VEGF و رگزایی | افزایش رگزایی | (۷۵) |
| Mir-150 | همکاری با SNHG12 و VEGF | افزایش رگزایی | (۷۶) |
| CD62P (P-Selectin) | برهمکنش میکروپارتیکل‌ها با سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال | افزایش رگزایی | (۲۰، ۲۱) |
| VEGF | تاثیر بر عملکرد سلول‌های اندوتلیال/ تنظیم‌کننده مهاجرت سلول‌های پیش‌ساز خونی | افزایش رگزایی | (۶۱) |
| S1P | تشکیل مویرگ‌های خونی جدید در سلول‌های اندوتلیال | افزایش رگزایی | (۳۸–۴۰) |
| TGFβ | تاثیر در مهاجرت سلول‌های اندوتلیال، تکثیر و تمایز و ارتباط سلول‌های اندوتلیال با سلول(با تعامل و اثرات ترکیبی بین فاکتورهای رشد) | افزایش رگزایی | (۲۹ ،۷۷) |
| FGFs | اثر بر ماتریکس خارج سلولی اطراف عروقی و تاثیر در مهاجرت سلول‌های اندوتلیال | افزایش رگزایی | (۷۸) |
| TSP-1 | اتصال به گیرنده‌های خود و فعال کردن آن‌ها(CD36) | مهار رگزایی | (۳۲ ،۷۹) |
| CCL2, CXCL12 | اتصال مستقیم به گیرنده خود (CCR2, CXCR4) | افزایش رگزایی | (۸۰) |
| CXCL4 | تعدیل عملکرد سلول‌های اندوتلیال (مهاجرت از طریق اینتگرین) | مهار رگزایی | (۸۱) |
| IL8 (CXCL8) | تاثیر بر سلول‌های اندوتلیال از طریق تعامل با گیرنده‌های خود (CXCR1, CXCR2) | افزایش رگزایی | (۸۲) |
| IL6 | مؤثر در تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال | افزایش رگزایی | (۸۳) |

TSP-1: ترومبوسپوندین-۱. EPC : پیش‌سازهای سلول‌های اندوتلیال Endothelial Progenitor Cells. DANCR: Differentiation Antagonizing Non-Protein Coding RNA. VEGF: فاکتور رشد اندوتلیال و عروق Vascular endothelial growth factor. SNHG12: Small Nucleolar RNA Host Gene 12.



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]

پلاسمای غنی از پلاکت نیز می‌توانند رگزایی را تقویت کنند. از این رو لیزات پلاکتی به عنوان عصاره سلولی مشتق از پلاکت‌ها حاوی محتویات سلولی از جمله فاکتورهای رشد، پروتئین‌های سلولی و microRNA ، وزیکول‌های سلولی مورد توجه قرار گرفته است و کارآیی بالینی آن بیشتر از سایر مشتقات پلاکت‌ها است(۶۹). توانایی رگزایی لیزات پلاکتی مرتبط با عوامل بسیاری است که در این عصاره سلولی حضور دارند. برای تولید لیزات پلاکتی، پلاکت‌ها را به طور مکرر لیز می‌کنند بنابراین این لیزات سرشار از وزیکول‌ها و گرانول‌هایی است که خود منبعی برای رگزایی به شمار می‌آیند. هم‌چنین لیزات پلاکتی حاوی ترکیبات محلول بسیاری است که عملکرد رگزایی دارند(۷۳-۷۰). لیزات پلاکتی غنی از وزیکول‌های خارج سلولی است که این وزیکول‌ها از نظر بیولوژیکی فعال هستند و به طور مؤثری منجر به حفظ فرآیند رگزایی در سلول‌های اندوتلیال می‌شوند(۷۴). هم‌چنین می‌توان از لیزات برای ترمیم زخم‌های مزمن، حفظ تکثیر سلولی، رگزایی و تمایز اولیه عروق قلبی نیز استفاده کرد(۷۳-۷۰، ۶۵). با این حال تحقیقات بیشتری برای نشان دادن مکانیسم اثرات لیزات پلاکتی مورد نیاز است(جدول ۱).

*۴- تومورزایی:*

بیش از یک قرن است که دانشمندان مختلف در حال مطالعه و پژوهش بر روی ارتباط بین پلاکت‌ها و رگزایی در تومورها هستند. مطالعه‌ها نشان داده است که برهمکنش بین پلاکت‌ها و سلول‌های سرطانی باعث تقویت فعال شدن متقابل هر دو سلول و کمک به پیشرفت و گسترش سلول‌های تومور می‌شود. هم‌چنین افزایش تعداد پلاکت‌ها با بقای ضعیف سرطان‌ها مرتبط است(۸۴). یکی از مکانیسم‌های اصلی که پلاکت‌ها باعث تقویت گسترش تومورها می‌شوند، به واسطه فرآیند رگزایی می‌باشد(۸۵). تکثیر سلول‌های توموری نیازمند تشکیل عروق خونی جدید برای خون‌رسانی بهینه به تومور در حال رشد به منظور دریافت مواد مغذی، اکسیژن و هم‌چنین حذف مواد زائد از محیط می‌باشد(۸۶). رگزایی نه تنها تحت تاثیر فاکتورهای پیش‌رگزایی می‌باشد بلکه ریز محیط تومور، سلول‌های استرومایی و ماکروفاژهای مرتبط با تومور نیز در آن نقش دارند. علاوه بر این تعامل متقابل بین سلول‌های توموری و غشای خارج سلولی نیز به تشکیل عروق خونی جدید کمک می‌کند. فرضیه نقش داشتن پلاکت‌ها در رگزایی در سال ۱۹۹۸ توسط پینتو و همکارانش مطرح شده است(۸۷). در ریز محیط تومور پلاکت با ارائه تنظیم‌کننده‌های رگزایی، باعث تحریک تکثیر سلول‌های اندوتلیال، کموتاکسی و تشکیل مویرگ‌های جدید و در نهایت تشکیل عروق خونی جدید برای سلول‌های سرطانی می‌شود(۸۸).

اتصال سلول‌های سرطانی به پلاکت‌ها از طریق p-selectin موجود بر روی غشای پلاکت‌ها صورت می‌گیرد. سلول‌های توموری نیز از طریق بیان موسین، توانایی اتصال به p-selectin را دارند و به این ترتیب باعث جذب پلاکت‌ها به محل ایجاد عروق خونی جدید، تحریک ترشح گرانول‌های پلاکتی، ترشح سروتونین و ترومبوکسان از پلاکت‌ها و در نهایت افزایش رشد خود می‌شوند(۹۰، ۸۹). سروتونین دارای نقش تحریک‌کننده برای سلول‌های توموری است و ترومبوکسان باعث تحریک تکثیر سلول‌ها و مهار آپوپتوز در آن‌ها می‌شود(۹۰).

پلاکت‌ها علاوه بر افزایش رشد و حمایت از سلول‌های توموری، می‌توانند در جهت فرار از سیستم ایمنی و متاستاز نیز به سلول‌های توموری کمک کنند(۹۲، ۹۱). متاستاز تومورها وابسته به فعالیت پلاکت‌ها است و توانایی فرار سلول‌های تومور از سیستم ایمنی با تشکیل توده‌های متراکم پلاکتی مرتبط است(۹۴، ۹۳). آزاد شدن محتویات گرانولی پلاکت‌ها به واسطه ایجاد مانع فیزیکی و هم‌چنین قرار دادن مولکول MHC کلاس یک در اطراف سطح سلول‌های توموری، از سلول‌های تومور در برابر سلول‌های کشنده طبیعی(Natural killer cells = NK) محافظت می‌کند که در نهایت منجر به در امان ماندن سلول‌های تومور از دسترس سیستم ایمنی می‌شود(۹۶، ۹۵، ۸۵).

سلول‌های توموری توانایی بیان گالکتین زیادی را دارند که دارای فعالیت رگزایی می‌باشد(۹۷). گالکتین‌ها هم‌چنین فعال‌کننده‌های قوی پلاکت‌ها هستند(۹۸). بنابراین می‌توان گفت بیان بیش از حد گالکتین‌ها در سلول‌های توموری،



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]

محرکی قوی برای فعال شدن پلاکت‌ها، آزادسازی محتویات گرانول‌های آلفا، افزایش فاکتورهای رشد، تقویت پیشرفت تومور و رگزایی می‌باشد(۹۹).

پلاکت‌ها هم‌چنین می‌توانند به واسطه PMP ، رگزایی در سرطان را تحریک کنند(۱۰۰). PMP ها هم‌چنین می‌توانند باعث القای فعال شدن سلول‌های اندوتلیال شوند که این سلول‌ها نیز باعث تقویت جذب و چسبندگی سلول‌های سرطانی به اندوتلیوم و بازسازی ماتریکس خارج سلولی از طریق افزایش فعالیت MMP( Matrix metalloproteinase) می‌شوند(۱۰۲، ۱۰۱).

مشاهدات بالینی نشان داده اند که افزایش سطح سرمی ترکیبات مشتق از پلاکت‌ها مانند VEGF، PDGF ، IL-6 در بیماران سرطانی نشان‌دهنده ارتباط بین فاکتورهای محلول پلاکتی با فنوتیپ پیش آنژیوژنیک است(۱۰۳).

هم‌چنین افزایش ترشحات پلاکتی موجود در گردش خون مانند ترشحات گرانول‌های آلفا و بتا ترومبوگلوبولین همسو با افزایش بیان مولکول‌های چسبنده پلاکتی(مانند CD62, CD63, P-selectin)، منعکس‌کننده فعال شدن پلاکت‌ها در بسیاری از سرطان‌ها از جمله پروستات، سینه، ریه، معده و روده بزرگ می‌باشد. مشاهده شده است که سطح بتا ترومبوگلوبولین به طور قابل ملاحظه‌ای در مراحل پیشرفته بیماری افزایش می‌یابد(۱۰۵، ۱۰۴). از طرفی چسبیدن پلاکت‌ها به ماتریکس خارج سلولی پیش نیازی برای فعال شدن موضعی پلاکت‌ها و ترشحات پلاکتی است. از این رو مکانیسم افزایش تمایل چسبندگی پلاکت‌ها اهمیت بالایی در چسبندگی آن‌ها در عروق خونی تومور یا محیط‌های شبه توموری دارد. به طوری که چسبندگی پلاکت‌ها به غشای خارج سلولی پس از تحریک با VEGF به مقدار ۲/۵ برابر افزایش می‌یابد(۱۰۶).

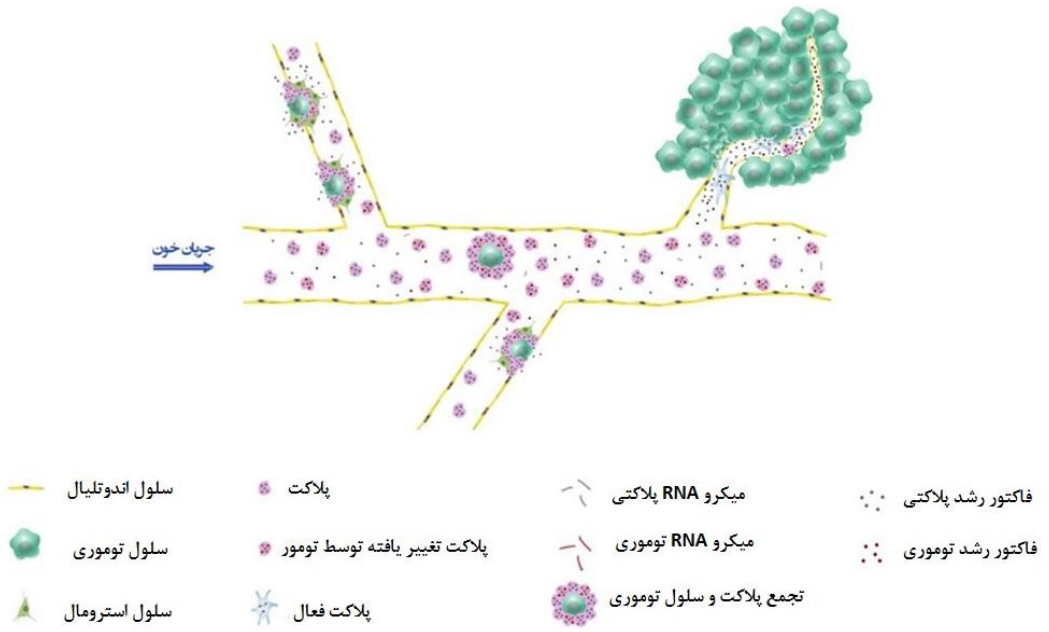
سلول‌های توموری از طریق مکانیسم‌های مستقیم و غیر مستقیم باعث تحریک فعال شدن پلاکت‌ها و تجمعات بعدی آن‌ها می‌شوند(۱۰۸، ۱۰۷). ترشحات محلول سلول‌های توموری و هم‌چنین مولکول‌های سطحی تومورها باعث فعال شدن پلاکت‌ها می‌شوند(۱۰۸، ۱۰۷). تجمع پلاکتی در پاسخ به تحریک سلول‌های تومور به عنوان تجمع پلاکتی ناشی از سلول‌های تومور TCIPA (Tumor cell-induced platelet aggregation) شناخته می‌شود(۱۰۸). فعال شدن غیر مستقیم پلاکت‌ها به واسطه سلول‌های سرطانی از طریق فعال شدن فرآیند انعقاد توسط فاکتور بافتی موجود در سلول‌های سرطانی، ماکروفاژهای نفوذکننده به تومورها و ترکیبات خارج سلولی تومورها القا می‌شود(۱۱۰، ۱۰۹، ۱۰۴). در ایجاد TCIPA ترومبین نقش اصلی را ایفا می‌کند. سلول‌های سرطانی توانایی ترشح میکروپارتیکل‌های پیش انعقادی که باعث تولید ترومبین می‌شوند را دارند(۱۱۰).

سلول‌های توموری آگونیست‌های پلاکتی تولید می‌کنند که واسطه برهمکنش پلاکت با سلول‌های توموری هستند و توانایی چسبندگی پلاکت و سلول‌های توموری را تحت تاثیر قرار می‌دهند. افزایش بیان مولکول‌های چسبندگی موجود بر سطح پلاکت‌ها منجر به تشدید ترشح واسطه‌های ثانویه و جذب پلاکت‌های بیشتری به محل برهمکنش می‌شود(۱۰۸). خاصیت چسبندگی سلول‌های توموری، مسئول تعاملات مستقیم بین پلاکت و سلول‌های توموری می‌باشد(۱۱۱). به همین ترتیب اینتگرین، GPIIb-IIIa و GPIb موجود بر روی غشای پلاکت‌ها نقش مهمی در واکنش چسبندگی با سلول‌های توموری و فرآیند تجمع پلاکتی دارند(۱۰۵). اتصال فیزیکی سلول‌های توموری و وزیکول‌های غشای پلاسمایی این سلول‌ها با پلاکت‌ها، تجمع پلاکتی را تحریک می‌کند. پلاکت‌ها می‌توانند از طریق شبکه DNA خارج سلولی نوتروفیل‌ها ( Neutrophil extracellular traps) که سلول‌های سرطانی باعث تحریک تشکیل آن‌ها می‌شوند، فعال شده و به این ترتیب منجر به تجمع پلاکتی و تشکیل لخته شود(۱۱۲).

هم‌چنین گرانول آلفای پلاکت بیماران سرطانی حاوی سطح بالایی از VEGF و آنژیوپویتین می‌باشد. در حالی که سطح SP-1 در پلاکت‌ها کاهش می‌یابد (۱۱۵-۱۱۳). همان طور که گفته شد، VEGF یکی از محتویات گرانول‌های پلاکتی است که محرک قوی برای رگزایی به شمار می‌آید. هم‌چنین فیبرین به عنوان یک محصول انعقادی، مرتباً در تومورها یافت می‌شود و با ایجاد یک ماتریکس موقت، باعث افزایش حرکت سلول‌های اندوتلیال و تقویت فرآیند رگزایی می‌شود و در عین حال می‌تواند



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]




**شکل ۱: افزایش رگزایی و تثبیت توموری توسط پلاکت‌ها. پلاکت‌های فعال شده و پلاکت‌های تغییر یافته توسط تومور منجر به تحریک رشد تومور اولیه می‌شود(۱۱۹).**

پلاکت‌های بیشتری را هم فراخوان کند(۱۱۶).

به طور کلی تومور به عنوان یک فرآیند بیماری‌زای مزمن یا غیر التیام شونده که باعث درگیری مداوم پلاکت‌ها می‌شود، مطرح است(۱۱۸، ۱۱۷). شکل ۱ به طور مختصر تعامل و برهمکنش پلاکت و سلول‌های توموری در جریان خون و ریزمحیط تومور را نشان می‌دهد.

## بحث

با توجه به عملکرد بیولوژیک پلاکت‌ها و نقش گسترده آن‌ها در فرآیندهای هموستاز و انعقاد، این سلول‌ها همواره مورد توجه محققان بوده‌اند تا برای بهبود اثر بخشی درمان بیماران مبتلا به اختلالات خونریزی‌دهنده یا عوارض انعقادی هم‌چون انفارکتوس میوکارد یا سکته مغزی مورد استفاده قرار بگیرند. با این حال، در چند دهه اخیر نقش‌های عملکردی دیگری مانند نقش آن‌ها در زمینه‌هایی هم‌چون التهاب، ترمیم بافت، سرطان‌ها و رگزایی نیز شناخته شده است. گرانول‌های آلفای پلاکت دارای مخزن اصلی مجموعه‌ای از فاکتورهای رشد، کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبندگی می‌باشد که به دنبال فعال شدن پلاکت‌ها آزاد می‌شوند و به عنوان مکانیسم اصلی در تشکیل عروق خونی به واسطه پلاکت‌ها عمل می‌کنند.

پلاکت‌ها می‌توانند با توجه به نوع محرک، تنظیم‌کننده‌های پیش رگزایی و یا ضد رگزایی را آزاد کنند. بنابراین می‌توان با درک مکانیسم‌های اثر این تنظیم‌کننده‌ها، سرنخ‌های ارزشمندی برای عملکرد کنترلی پلاکت‌ها بر روی فرآیند رگزایی ارائه داد. علاوه بر این ارزیابی پروتئوم رگزایی پلاکت‌ها به عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه در توسعه اولیه تومورها، تشخیص و مداخله درمانی زود هنگام، تأثیر زیادی در مدیریت بیماران سرطانی خواهد داشت. با توجه به اهمیت این فرآیند در پیشروی سرطان-ها، می‌توان مهار فاکتورهای پیش التهابی رگزایی مشتق از پلاکت‌ها را به عنوان یک راه درمان برای سرطان‌ها مورد استفاده قرارداد.

علی‌رغم آگاهی از پروتئین‌های متعدد تعدیل‌کننده رگزایی، بیشتر داده‌های بالینی مبین آن است که استفاده از مهارکننده‌های رگزایی در روش‌های درمانی، تا به امروز موفقیت چندانی نداشته‌اند، که احتمالاً به دلیل حضور تعداد زیاد عوامل تنظیم‌کننده رگزایی می‌باشد. در حالی که استفاده از این مهارکننده‌ها در کنار عوامل دیگر تاثیرگذاری بیشتری به دنبال دارد(۱۲۱، ۱۲۰). پلاکت‌ها به دلیل ظرفیت



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]

انتشار طیف وسیعی از ترکیبات ضد رگزایی یا پیش رگزایی مورد توجه هستند. از این رو کسب بینش عمیق در مورد هریک از این فرآیندهای جدید رگزایی به واسطه پلاکت‌ها برای توسعه استراتژی‌های درمانی در بیماری‌های مختلف مرتبط با رگزایی بسیار حائز اهمیت است. با این همه مطالعه‌های بیشتری در این زمینه باید انجام گیرد.

## نتیجه‌گیری

امروزه ضمن در نظر گرفتن نقش پلاکت در انعقاد، نقش این سلول‌ها در التهاب و رگزایی مورد توجه است. پلاکت قادر به انتشار طیف وسیعی از ترکیبات ضد رگزایی یا پیش رگزایی می‌باشد. از این رو کسب بینش عمیق در مورد رگزایی به واسطه پلاکت‌ها برای توسعه استراتژی‌های درمانی در بیماری‌های مختلف مرتبط با رگزایی بسیار حائز اهمیت است. در این زمینه شناخت عوامل و ترشحات مختلف پلاکتی و مکانیسم‌های درگیر در این موضوع مفید فایده خواهد بود. این امر با انجام مطالعه‌های بیشتر و با کیفیت مناسب میسر خواهد شد.

## تشکر و قدردانی

این پژوهش به شماره طرح ۱۴۰۱۰۱۱۱۶۱۹۵ و با کد اخلاق IR.UMSHA.REC.1400.968 در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان مورد تصویب قرار گرفته است. بدین وسیله نویسندگان مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان سپاسگزاری می‌نمایند.

## References:

1- Holinstat M. Normal platelet function. Cancer Metastasis Rev 2017; 36(2): 195-8.
2- Gremmel T, Frelinger AL 3rd, Michelson AD. Platelet Physiology. Semin Thromb Hemost 2016; 42(3): 191-204.
3- Mohammadi Dahj M, Amiri F, Deyhim MR, Nikoogoftar Zarif M. The evaluation of oxidative stress in platelet during storage of platelet concentrate. Research in Medicine 2020; 44(4): 587-93.
4- von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. Circ Res 2007; 100(1): 27-40.
5- Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. Thromb Haemost 2011; 105(S 06): S13-S33.
6- Honnegowda TM, Kumar P, Udupa EGP, Kumar S, Kumar U, Rao P. Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing. Plastic and Aesthetic Research 2015; 2: 243-9.
7- Chen Db, Zheng J. Regulation of placental angiogenesis. Microcirculation 2014; 21(1): 15-25.
8- Camaré C, Pucelle M, Nègre-Salvayre A, Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. Redox Biol 2017; 12: 18-34.
9- Cao J, Liu X, Yang Y, Wei B, Li Q, Mao G, *et al*. Decylubiquinone suppresses breast cancer growth and metastasis by inhibiting angiogenesis via the ROS/p53/BAI1 signaling pathway. Angiogenesis 2020; 23(3): 325-38.
10- Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. Nature 2005; 438(7070): 932-6.
11- Langer HF, Daub K, Braun G, Schonberger T, May AE, Schaller M, *et al*. Platelets recruit human dendritic cells via Mac-1/JAM-C interaction and modulate dendritic cell function in vitro. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27(6): 1463-70.
12- Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. Nat Rev Cancer 2011; 11(2): 123-34.
13- Stellos K, Kopf S, Paul A, Marquardt JU, Gawaz M, Huard J, *et al*. Platelets in regeneration. Semin Thromb Hemost 2010; 36(2): 175-84.
14- Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. Platelets 2001; 12(5): 261-73.
15- Italiano Jr JE, Mairuhu AT, Flaumenhaft R. Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes. Curr Opin Hematol 2010; 17(6): 578-84.
16- Brill A, Dashevsky O, Rivo J, Gozal Y, Varon D. Platelet-derived microparticles induce angiogenesis and stimulate post-ischemic revascularization. Cardiovasc Res 2005; 67(1): 30-8.
17- Flaumenhaft R. Formation and fate of platelet microparticles. Blood Cells Mol Dis 2006; 36(2): 182-7.
18- Kim HK, Song KS, Chung JH, Lee KR, Lee SN. Platelet microparticles induce angiogenesis in vitro. Br J Haematol 2004; 124(3): 376-84.
19- Ratajczak J, Wysoczynski M, Hayek F, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak M. Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication. Leukemia 2006; 20(9): 1487-95.
20- Mause SF, Ritzel E, Liehn EA, Hristov M, Bidzhekov K, Muller-Newen G, *et al*. Platelet microparticles enhance the vasoregenerative potential of angiogenic early outgrowth cells after vascular injury. Circulation 2010; 122(5): 495-506.
21- Prokopi M, Pula G, Mayr U, Devue C, Gallagher J, Xiao Q, *et al*. Proteomic analysis reveals presence of platelet microparticles in endothelial progenitor cell



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]

cultures. Blood 2009; 114(3): 723-32.
22- Ohtsuka M, Sasaki K-i, Ueno T, Seki R, Nakayoshi T, Koiwaya H, *et al*. Platelet-derived microparticles augment the adhesion and neovascularization capacities of circulating angiogenic cells obtained from atherosclerotic patients. Atherosclerosis 2013; 227(2): 275-82.
23- Blair P, Flaumenhaft R. Platelet α-granules: Basic biology and clinical correlates. Blood Rev 2009; 23(4): 177-89.
24- Italiano Jr JE, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, *et al*. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro-and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet α granules and differentially released. Blood 2008; 111(3): 1227-33.
25- Qiao J, Gardiner EE. Introduction to a review series" Biomarkers of Platelet Activation". Platelets 2022; 33(4): 489-90.
26- Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. Front Biosci 2008; 13(9): 3532-48.
27- Pintucci G, Froum S, Pinnell J, Mignatti P, Rafii S, Green D. Trophic effects of platelets on cultured endothelial cells are mediated by platelet-associated fibroblast growth factor-2 (FGF-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF). Thromb Haemost 2002; 88(11): 834-42.
28- Weltermann A, Wolzt M, Petersmann K, Czerni C, Graselli U, Lechner K, *et al*. Large amounts of vascular endothelial growth factor at the site of hemostatic plug formation *in vivo*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19(7): 1757-60.
29- Brill A, Elinav H, Varon D. Differential role of platelet granular mediators in angiogenesis. Cardiovasc Res 2004; 63(2): 226-35.
30- Kisucka J, Butterfield CE, Duda DG, Eichenberger SC, Saffaripour S, Ware J, *et al*. Platelets and platelet adhesion support angiogenesis while preventing excessive hemorrhage. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(4): 855-60.
31- Franzén L, Dahlquist C. The effect of transforming growth factor-β on fibroblast cell proliferation in intact connective tissue in vitro. In Vitro Cell Dev Biol Anim 1994; 30(7): 460-3.
32- Garside SA, Harlow CR, Hillier SG, Fraser HM, Thomas FH. Thrombospondin-1 inhibits angiogenesis and promotes follicular atresia in a novel in vitro angiogenesis assay. Endocrinology 2010; 151(3): 1280-9.
33- Wang Z, Huang H. Platelet factor-4 (CXCL4/PF-4): an angiostatic chemokine for cancer therapy. Cancer Lett 2013; 331(2): 147-53.
34- Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, *et al*. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. Circulation 2000; 101(8): 841-3.
35- English D, Garcia JG, Brindley D. Platelet-released phospholipids link haemostasis and angiogenesis. Cardiovasc Res 2001; 49(3): 588-99.
36- Beer MS, Stanton JA, Salim K, Rigby M, Heavens RP, Smith D, *et al*. EDG receptors as a therapeutic target in the nervous system. Ann N Y Acad Sci 2000; 905(1): 118-31.
37- Kluk MJ, Hla T. Role of the sphingosine 1-phosphate receptor EDG-1 in vascular smooth muscle cell proliferation and migration. Circ Res 2001; 89(6): 496-502.
38- Kimura T, Watanabe T, Sato K, Kon J, Tomura H, Tamma K, *et al*. Sphingosine 1-phosphate stimulates proliferation and migration of human endothelial cells possibly through the lipid receptors, Edg-1 and Edg-3. Biochem J 2000; 348(1): 71-6.
39- Takuwa Y, Du W, Qi X, Okamoto Y, Takuwa N, Yoshioka K. Roles of sphingosine-1-phosphate signaling in angiogenesis. World J Biol Chem 2010; 1(10): 298-306.
40- English D, Welch Z, Kovala AT, Harvey K, Volpert OV, Brindley DN, *et al*. Sphingosine 1-phosphate released from platelets during clotting accounts for the potent endothelial cell chemotactic activity of blood serum and provides a novel link between hemostasis and angiogenesis. FASEB J 2000; 14(14): 2255-65.
41- Asgarpour K, Shojaei Z, Amiri F, Ai J, Mahjoubin-Tehran M, Ghasemi F, *et al*. Exosomal microRNAs derived from mesenchymal stem cells: cell-to-cell messages. Cell Commun Signal 2020; 18(1): 1-16.
42- Goodarzi A, Valikhani M, Amiri F, Safari A. The mechanisms of mutual relationship between malignant hematologic cells and mesenchymal stem cells: Does it contradict the nursing role of mesenchymal stem cells? Cell Commun Signal 2022; 20(1): 21.
43- Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Hempel D, Tucker SC, Honn KV. Platelets and cancer angiogenesis nexus. Cancer Metastasis Rev 2017; 36(2): 249-62.
44- Dangwal S, Thum T. MicroRNAs in platelet biogenesis and function. Thromb Haemost 2012; 108(10): 599-604.
45- Salinas-Vera YM, Marchat LA, Gallardo-Rincón D, Ruiz-García E, Echavarría-Zepeda R, López-Camarillo C. AngiomiRs: MicroRNAs driving angiogenesis in cancer. Int J Mol Med 2019; 43(2): 657-70.
46- Miao X, Rahman MU, Jiang L, Min Y, Tan S, Xie H, et al. Thrombin-reduced miR-27b attenuates platelet angiogenic activities in vitro via enhancing platelet synthesis of anti-angiogenic thrombospondin-1. J Thromb Haemost 2018; 16(4): 791-801.
47- Wang S, Olson EN. AngiomiRs--key regulators of angiogenesis. Curr Opin Genet Dev 2009; 19(3): 205-11.
48- Zimta AA, Baru O, Badea M, Buduru SD, Berindan-Neagoe I. The role of angiogenesis and pro-angiogenic exosomes in regenerative dentistry. Int J Mol Sci 2019; 20(2): 406.
49- Li X, Xue X, Sun Y, Chen L, Zhao T, Yang W, et al. MicroRNA-326-5p enhances therapeutic potential of endothelial progenitor cells for myocardial infarction. Stem Cell Res Ther 2019; 10(1): 1-12.
50- Dong Y, Alonso F, Jahjah T, Fremaux I, Grosset CF, Génot E. miR-155 regulates physiological angiogenesis but an miR-155-rich microenvironment disrupts the process by promoting unproductive endothelial sprouting. Cell Mol Life Sci 2022; 79(4): 1-23.
51- Anene C, Graham AM, Boyne J, Roberts W. Platelet microparticle delivered microRNA-Let-7a promotes the angiogenic switch. Platelet microparticle delivered



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]

microRNA-Let-7a promotes the angiogenic switch. Biochimica et Biophysica Acta 2018; 1864(8): 2633-43.
52- Stakos DA, Gatsiou A, Stamatelopoulos K, Tselepis AD, Stellos K. Platelet microRNAs: From platelet biology to possible disease biomarkers and therapeutic targets. Platelets 2013; 24(8): 579-89.
53- Langer HF, Chavakis T. Leukocyte–endothelial interactions in inflammation. J Cell Mol Med 2009; 13(7): 1211-20.
54- Simon DI, Chen Z, Xu H, Li CQ, Dong JF, McIntire LV, *et al*. Platelet glycoprotein Ibα is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18). The J Exp Med 2000; 192(2): 193-204.
55- Santoso S, Sachs UJ, Kroll H, Linder M, Ruf A, Preissner KT, *et al*. The junctional adhesion molecule 3 (JAM-3) on human platelets is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1. J Exp Med 2002; 196(5): 679-91.
56- Diacovo TG, deFougerolles AR, Bainton DF, Springer TA. A functional integrin ligand on the surface of platelets: intercellular adhesion molecule-2. J Clin Invest 1994; 94(3): 1243-51.
57- Totani L, Evangelista V. Platelet–leukocyte interactions in cardiovascular disease and beyond. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30(12): 2357-61.
58- Langer H, May AE, Daub K, Heinzmann U, Lang P, Schumm M, *et al*. Adherent platelets recruit and induce differentiation of murine embryonic endothelial progenitor cells to mature endothelial cells in vitro. Circ Res 2006; 98(2): e2-e10.
59- Massberg S, Konrad I, Schurzinger K, Lorenz M, Schneider S, Zohlnhoefer D, *et al*. Platelets secrete stromal cell–derived factor 1α and recruit bone marrow–derived progenitor cells to arterial thrombi *in vivo*. J Exp Med 2006; 203(5): 1221-33.
60- Chavakis E, Aicher A, Heeschen C, Sasaki K-i, Kaiser R, El Makhfi N, *et al*. Role of β2-integrins for homing and neovascularization capacity of endothelial progenitor cells. J Exp Med 2005; 201(1): 63-72.
61- Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling? In control of vascular function. Nat Rev Mol Cell Biol 2006; 7(5): 359-71.
62- Karshovska E, Zernecke A, Sevilmis G, Millet A, Hristov M, Cohen CD, *et al*. Expression of HIF-1α in Injured Arteries Controls SDF-1α–Mediated Neointima Formation in Apolipoprotein E–Deficient Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27(12): 2540-7.
63- Lev EI, Estrov Z, Aboulfatova K, Harris D, Granada JF, Alviar C, *et al*. Potential role of activated platelets in homing of human endothelial progenitor cells to subendothelial matrix. Thromb Haemost 2006; 96(10): 498-504.
64- Janowska-Wieczorek A, Majka M, Kijowski J, Baj-Krzyworzeka M, Reca R, Turner AR, *et al*. Platelet-derived microparticles bind to hematopoietic stem/progenitor cells and enhance their engraftment. Blood 2001; 98(10): 3143-9.
65- De Falco E, Carnevale R, Pagano F, Chimenti I, Fianchini L, Bordin A, *et al*. Role of NOX2 in mediating doxorubicin-induced senescence in human endothelial progenitor cells. Mech Ageing Dev 2016; 159: 37-43.
66- Becker RC, Sexton T, Smyth SS. Translational implications of platelets as vascular first responders. Circ Res 2018; 122(3): 506-22.
67- Morel O, Jesel L, Hugel B, Douchet MP, Zupan M, Chauvin M, *et al*. Protective effects of vitamin C on endothelium damage and platelet activation during myocardial infarction in patients with sustained generation of circulating microparticles. J Thromb Haemost 2003; 1(1): 171-7.
68- Walsh TG, Metharom P, Berndt MC. The functional role of platelets in the regulation of angiogenesis. Platelets 2015; 26(3): 199-211.
69- Amiri F, Dahaj MM, Siasi NH, Deyhim MR. Treatment of platelet concentrates with the L-carnitine modulates platelets oxidative stress and platelet apoptosis due to mitochondrial reactive oxygen species reduction and reducing cytochrome C release during storage. J Thromb Thrombolysis 2021; 51(2): 277-85.
70- Namba M, Tanaka A, Shimada K, Ozeki Y, Uehata S, Sakamoto T, *et al*. Circulating platelet-derived microparticles are associated with atherothrombotic events. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27(1): 255-6.
71- Tan KT, Tayebjee MH, Lynd C, Blann AD, Lip GY. Platelet microparticles and soluble P selectin in peripheral artery disease: relationship to extent of disease and platelet activation markers. Ann Med 2005; 37(1): 61-6.
72- Duchez A-C, Boudreau LH, Naika GS, Bollinger J, Belleannée C, Cloutier N, *et al*. Platelet microparticles are internalized in neutrophils via the concerted activity of 12-lipoxygenase and secreted phospholipase A2-IIA. Proc Natl Acad Sci U S A 2015; 112(27): E3564-E73.
73- Hartopo AB, Puspitawati I, Gharini PPR, Setianto BY. Platelet microparticle number is associated with the extent of myocardial damage in acute myocardial infarction. Arch Med Sci 2016; 12(3): 529-37.
74- De Falco E, Bordin A, Chirivi M, Pagano F, Milan M, Iuliano M, *et al*. Human platelet lysate-derived extracellular vesicles enhance angiogenesis through miR-126. Cell Prolif 2022; 55(11): e13312.
75- Lin X, Yang F, Qi X, Li Q, Wang D, Yi T, *et al*. LncRNA DANCR promotes tumor growth and angiogenesis in ovarian cancer through direct targeting of miR-145. Mol Carcinog 2019; 58(12): 2286-96.
76- Zhao M, Wang J, Xi X, Tan N, Zhang L. SNHG12 promotes angiogenesis following ischemic stroke via regulating miR-150/VEGF pathway. Neuroscience 2018; 390: 231-40.
77- Shoeibi S, Mozdziak P, Mohammadi S. Important signals regulating coronary artery angiogenesis. Microvasc Res 2018; 117: 1-9.
78- Montesano R, Vassalli JD, Baird A, Guillemin R, Orci L. Basic fibroblast growth factor induces angiogenesis in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 1986; 83(19): 7297-301.
79- Rohrs JA, Sulistio CD, Finley SD. Predictive model of thrombospondin-1 and vascular endothelial growth factor in breast tumor tissue. NPJ Syst Biol Appl 2016; 2(1): 1-11.
80- Mollica Poeta V, Massara M, Capucetti A, Bonecchi R. Chemokines and chemokine receptors: new targets for



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]

cancer immunotherapy. Front Immunol 2019; 10: 379.
81- Aidoudi S, Bujakowska K, Kieffer N, Bikfalvi A. The CXC-chemokine CXCL4 interacts with integrins implicated in angiogenesis. PLoS One 2008; 3(7): e2657.
82- Heidemann J, Ogawa H, Dwinell MB, Rafiee P, Maaser C, Gockel HR, *et al*. Angiogenic effects of interleukin 8 (CXCL8) in human intestinal microvascular endothelial cells are mediated by CXCR2. J Biol Chem 2003; 278(10): 8508-15.
83- Gopinathan G, Milagre C, Pearce OM, Reynolds LE, Hodivala-Dilke K, Leinster DA, *et al*. Interleukin-6 Stimulates Defective AngiogenesisInterleukin-6 Stimulates Defective Angiogenesis. Cancer Res 2015; 75(15): 3098-107.
84- Buergy D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA. Tumor–platelet interaction in solid tumors. Int J Cancer 2012; 130(12): 2747-60.
85- Sabrkhany S, Griffioen AW, oude Egbrink MG. The role of blood platelets in tumor angiogenesis. Biochim Biophys Acta 2011; 1815(2): 189-96.
86- Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. Cell Mol Life Sci 2020; 77(9):1745-70.
87- Pineto H, Verheul H, D'Amato R, Folkman J. Involvement of platelets in tumor angiogenesis? Lancet 1998; 352: 1775-9.
88- Battinelli EM, Markens BA, Italiano Jr JE. Release of angiogenesis regulatory proteins from platelet alpha granules: modulation of physiologic and pathologic angiogenesis. Blood 2011; 118(5): 1359-69.
89- Shao B, Wahrenbrock MG, Yao L, David T, Coughlin SR, Xia L, *et al*. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. Blood 2011; 118(15): 4015-23.
90- Troxler M, Dickinson K, Homer-Vanniasinkam S. Platelet function and antiplatelet therapy. J Br Surg 2007; 94(6): 674-82.
91- Jain S, Harris J, Ware J. Platelets: linking hemostasis and cancer. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30(12): 2362-7.
92- Trikha M, Zhou Z, Timar J, Raso E, Kennel M, Emmell E, *et al*. Multiple roles for platelet GPIIb/IIIa and αvβ3 integrins in tumor growth, angiogenesis, and metastasis. Cancer Res 2002; 62(10): 2824-33.
93- Riedl J, Pabinger I, Ay C. Platelets in cancer and thrombosis. Hämostaseologie 2014; 34(01): 54-62.
94- Gay LJ, Felding-Habermann B. Platelets alter tumor cell attributes to propel metastasis: programming in transit. Cancer Cell 2011; 20(5): 553-4.
95- Sharma D, Brummel-Ziedins KE, Bouchard BA, Holmes CE. Platelets in tumor progression: a host factor that offers multiple potential targets in the treatment of cancer. J Cell Physiol 2014; 229(8): 1005-15.
96- Ntziachristos P, Mullenders J, Trimarchi T, Aifantis I. Mechanisms of epigenetic regulation of leukemia onset and progression. Adv Immunol 2013; 117: 1-38.
97- Thijssen VL, Poirier F, Baum LG, Griffioen AW. Galectins in the tumor endothelium: opportunities for combined cancer therapy. Blood 2007; 110(8): 2819-27.
98- Romaniuk MA, Tribulatti MV, Cattaneo V, Lapponi MJ, Molinas FC, Campetella O, *et al*. Human platelets express and are activated by galectin-8. Biochem J 2010; 432(3): 535-47.
99- Etulain J, Negrotto S, Tribulatti MV, Croci DO, Carabelli J, Campetella O, *et al*. Control of angiogenesis by galectins involves the release of platelet-derived proangiogenic factors. PLoS One 2014; 9(4): e96402.
100- Varon D, Hayon Y, Dashevsky O, Shai E. Involvement of platelet derived microparticles in tumor metastasis and tissue regeneration. Thromb Res 2012; 130: S98-S9.
101- Dashevsky O, Varon D, Brill A. Platelet-derived microparticles promote invasiveness of prostate cancer cells via upregulation of MMP-2 production. Int J Cancer 2009; 124(8): 1773-7.
102- Janowska-Wieczorek A, Wysoczynski M, Kijowski J, Marquez-Curtis L, Machalinski B, Ratajczak J, *et al*. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. Int J Cancer 2005; 113(5): 752-60.
103- Peterson JE, Zurakowski D, Italiano JE, Michel LV, Connors S, Oenick M, *et al*. VEGF, PF4 and PDGF are elevated in platelets of colorectal cancer patients. Angiogenesis 2012; 15(2): 265-73.
104- Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. Semin Thromb Hemost 2004; 30(1): 95-108.
105- Kitagawa H, Yamamoto N, Yamamoto K, Tanoue K, Kosaki G, Yamazaki H. Involvement of platelet membrane glycoprotein Ib and glycoprotein IIb/IIIa complex in thrombin-dependent and-independent platelet aggregations induced by tumor cells. Cancer Res 1989; 49(3): 537-41.
106- Möhle R, Green D, Moore MA, Nachman RL, Rafii S. Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94(2): 663-8.
107- Palacios-Acedo AL, Langiu M, Crescence L, Mège D, Dubois C, Panicot-Dubois L. Platelet and Cancer-Cell Interactions Modulate Cancer-Associated Thrombosis Risk in Different Cancer Types. Cancers 2022; 14(3): 730.
108- Strasenburg W, Jóźwicki J, Durślewicz J, Kuffel B, Kulczyk MP, Kowalewski A, *et al*. Tumor Cell-Induced Platelet Aggregation as an Emerging Therapeutic Target for Cancer Therapy. Front Oncol 2022: 2679.
109- Rak J, Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Contribution of the hemostatic system to angiogenesis in cancer. Semin Thromb Hemost 2004; 30(1): 5-20.
110- Han X, Guo B, Li Y, Zhu B. Tissue factor in tumor microenvironment: a systematic review. J Hematol Oncol 2014; 7(1): 1-8.
111- Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. J Hematol Oncol 2018; 11(1): 1-15.
112- Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, *et al*. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. Proc Natl



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]

Acad Sci U S A 2012; 109(32): 13076-81.
113- Caine G, Lip G, Blann A. Platelet-derived VEGF, Flt-1, Angiopoietin-1 and P-selectin in breast and prostate cancer: further evidence for a role of platelets in tumour angiogenesis. Ann Med 2004; 36(4): 273-7.
114- Salven P, Orpana A, Joensuu H. Leukocytes and platelets of patients with cancer contain high levels of vascular endothelial growth factor. Clin Cancer Res 1999; 5(3): 487-91.
115- Gonzalez F, Rueda A, Sevilla I, Alonso L, Villarreal V, Torres E, *et al*. Shift in the balance between circulating thrombospondin-1 and vascular endothelial growth factor in cancer patients: relationship to platelet α-granule content and primary activation. Int J Biol Markers 2004; 19(3): 221-8.
116- Roy S, Driggs J, Elgharably H, Biswas S, Findley M, Khanna S, *et al*. Platelet-rich fibrin matrix improves wound angiogenesis via inducing endothelial cell proliferation. Wound Repair Regen 2011; 19(6): 753-66.
117- Dovizio M, Sacco A, Patrignani P. Curbing tumorigenesis and malignant progression through the pharmacological control of the wound healing process. Vascular Pharmacology 2017; 89: 1-11.
118- Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal--redux. Cancer Immunol Res 2015; 3(1): 1-11.
119- Sabrkhany S, Kuijpers MJ, Egbrink MG, Griffioen AW. Platelets as messengers of early-stage cancer. Cancer Metastasis Rev 2021; 40: 563-73.
120- Li Q, Wang Y, Jia W, Deng H, Li G, Deng W, *et al*. Low-Dose Anti-Angiogenic Therapy Sensitizes Breast Cancer to PD-1 BlockadeLow-Dose VEGFR2 Inhibitor Improves PD-1 Blockade. Clin Cancer Res 2020; 26(7): 1712-24.
121- Thomeas V, Chow S, Gutierrez JO, Karovic S, Wroblewski K, Kistner-Griffin E, *et al*. Technical considerations in the development of circulating peptides as pharmacodynamic biomarkers for angiogenesis inhibitors. J Clin Pharmacol 2014; 54(6): 682-7.

[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]

*Sci J Iran Blood Transfus Organ 2022;19 (4): 329-344*

***Review Article***

# The angiogenic role of platelets in the physiologic, pathologic, and tumorigenic conditions

***Shirdare M.[1], Khansari S.M.P[2], Amiri F.[3], Rekabizadeh P.[4]***

*[1]Vice Chancellor for Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*
*[2]Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*
*[3]School of Paramedicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*
*[4]Clinical Research Development Unit of Fatemieh Hospital, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*

## Abstract

***Background and Objectives***

Platelets are known as the smallest cells in the blood cells with a key role in homeostasis and blood coagulation. Today, by increasing the clinical studies, the role of platelets in angiogenesis and pathological conditions such as tumorigenesis has been considered.

***Materials and Methods***

In this narrative review article, different articles were searched in the PubMed and Google scholar databases and Google search engine using proper key words. By reviewing 121 articles related to platelets, angiogenesis, and tumorgenesis in recent years, the role of platelets in angiogenesis and tumorigenesis was evaluated.

***Results***

Platelets are the source of vesicles, granules and growth factors, adhesion molecules and receptors, MicroRNA that are released after platelet activation. Platelets have both types of angiogenesis and anti-angiogenesis factors that act depending on the type of stimuli. On the other hand, these factors can be modified under stressful environmental conditions such as tumor formation and can increase the tumor growth and metastasis.

***Conclusions***

Considering the function of platelets in homeostasis, coagulation, inflammation, repair, angiogenesis, and tumorigenesis and by understanding their regulation mechanisms in the formation of vessels and development of tumors, they can be used in the development and improvement of the therapeutic methods related to angiogenesis diseases.

***Key words:*** Platelets, Tumorigenesis, Physiologic Angiogenesis, Glycoprotein

*Received: 30 Oct 2022*
*Accepted: 30 Nov 2022*

*Correspondence:* Amiri F., PhD of Hematology & Blood Banking. Assistant Professor in Department of Medical Laboratory Sciences, School of Para Medicine, Hamadan University of Medical Sciences.
Postal Code: 6517838741, Hamadan, Iran. Tel: (+9881) 38380109; Fax: (+9881) 38381017
E-mail: *f.amiri@umsha.ac.ir*



[ Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-24 ]