

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.151.5:616-006

РОЛЬ ПОДОПЛАНИНА В ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ ТРОМБОЗАХ

Савельева А. В., Пищулов К. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Савельева Анна Витальевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: aivanchikhina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.05.2023
и принята к печати 05.06.2023.

РЕЗЮМЕ

Онкологические больные подвержены повышенному риску венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), которые являются второй по значимости причиной смерти у данных пациентов. В литературе описано несколько механизмов, приводящих к подобным осложнениям. Одним из таких является взаимодействие гликопротеина подопланина, которому посвящена данная статья, со своим рецептором на тромбоцитах семейства лектиноподобных типа C (CLEC-2). Данное взаимодействие приводит к активации тромбоцитов и способствует гематогенному метастазированию и тромбозу, связанному с раком. Подопланин экспрессируется при глиомах, плоскоклеточном раке, остеосаркоме раковыми клетками, а также в норме в подоцитах и лимфатических эндотелиальных клетках, но не в эндотелии сосудов. Тромбовоспаление инициирует эктопическую экспрессию подопланина в эндотелиальных клетках сосудов, что способствует тромбозу. Показано, что экспрессия подопланина коррелирует с частотой ВТЭО, а также с метастазированием рака. Нарушение взаимодействия PDPN-CLEC-2 может стать новым направлением в разработке препаратов для профилактики тромбозов у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: активация тромбоцитов, венозные тромбоэмболические осложнения, онкология, опухолевые клетки, подопланин, CLEC-2.

Для цитирования: Савельева А.В., Пищулов К.А. Роль подопланина в опухоль-ассоциированных тромбозах. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(4):44-51. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-44-51.

THE ROLE OF PODOPLANIN IN TUMOR-ASSOCIATED THROMBOSIS

Savelyeva A. V., Pishchulov K. A.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Savelyeva Anna V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: aivanchikhina@mail.ru

Received 16 May 2023; accepted 05 June 2023.

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is highly consequential for patients with cancer, it is the second leading cause of death in these patients. The literature describes several mechanisms leading to these complications. One of these is the interaction of podoplanin (PDPN), which is the subject of this article, with its receptor on platelets CLEC-2 (C-type lectin-like type II transmembrane receptor). This interaction leads to platelet activation and promotes hematogenous metastasis and thrombosis associated with cancer. Podoplanin is expressed in gliomas, squamous cell carcinoma, osteosarcoma by cancer cells, and it is also normally expressed in podocytes and lymphatic endothelial cells, but not in vascular endothelium. Thrombus inflammation initiates ectopic expression of podoplanin in vascular endothelial cells, which promotes thrombosis. It has been shown that podoplanin expression correlates with the incidence of VTE, as well as with cancer metastasis. Violation of the PDPN-CLEC-2 interaction may become a new direction in the development of drugs for the prevention of thrombosis for patients with cancer.

Key words: cancer cells, CLEC-2, oncology, platelet activation, podoplanin, venous thromboembolic complications.

For citation: Savelyeva AV, Pishchulov KA. The role of podoplanin in tumor-associated thrombosis. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(4):44-51. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-44-51.

Список сокращений: ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, CLEC-2 — рецептор семейства лектиновых типа C, PDPN — подопланин.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования и тромбоз имеют общие патогенетические механизмы возникновения, что было показано еще в 1865 году Арманом Труссо. Так, установлено, что у пациентов с онкологией риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) выше по сравнению с общей популяцией в 9 раз [1]. Показано, что до 20 % пациентов в год переносят тромбозы [2]. Механизмы развития тромбоэмболических осложнений у онкологических больных представляют собой многофакторный процесс, при этом клетки опухоли, обладая прокоагулянтными свойствами, активируют различные компоненты гемостаза. Так, имеются данные о том, что экспрессия цитокинов — фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина 1 (ИЛ-1), фактора роста эндотелия сосудов клетками опухоли приводит к протромботическим эндотелиальным изменениям [3].

До сих пор в поисках механизмов ВТЭО при онкологии особое внимание было уделено тканевому фактору (ТФ). Есть данные о связи риска тромбоэмболических осложнений с активностью ТФ, связанного с микровезикулами у пациентов с раком поджелудочной железы [4]. Предполагается, что через ТФ непосредственно запускается коагуляционный каскад. Было также продемонстрировано,

что высвобождение микровезикул с ТФ, полученных из опухолей поджелудочной железы, увеличивало венозный тромбоз на мышинных моделях [5]. При этом при разных типах опухолей встречается разная частота тромбоэмболических осложнений, что наталкивает на мысль о существовании специфических для различных типов опухолей механизмов тромбозов. Так, например, показано, что экспрессия подопланина при некоторых типах опухолей, таких как плоскоклеточный рак, глиома и остеосаркома [6–8], коррелирует с плохим прогнозом в отношении ВТЭО. При онкологии подопланин активирует тромбоциты путем связывания с CLEC-2 и приводит к их агрегации и последующему тромбозу [9]. В данном обзоре мы проанализируем накопленные данные о том, как именно экспрессия подопланина приводит к ВТЭО.

СТРУКТУРА ПОДОПЛАНИНА

Подопланин является трансмембранным сиаломуциноподобным гликопротеином I типа. Данный гликопротеин в норме экспрессируется во многих клетках, таких как гломерулярные подоциты, альвеолоциты I типа, мезотелиальные клетки, клетки глии, фибробластные ретикулярные клетки, но не в эндотелии кровеносных сосудов [7]. У мышей, нокаутированных по гену PDPN, наблюдается эмбриональная смертность либо смерть сразу после рождения из-за дыхательной недостаточности, что показывает важность подопланина в эмбриональном развитии [6]. Во взрослом возрас-

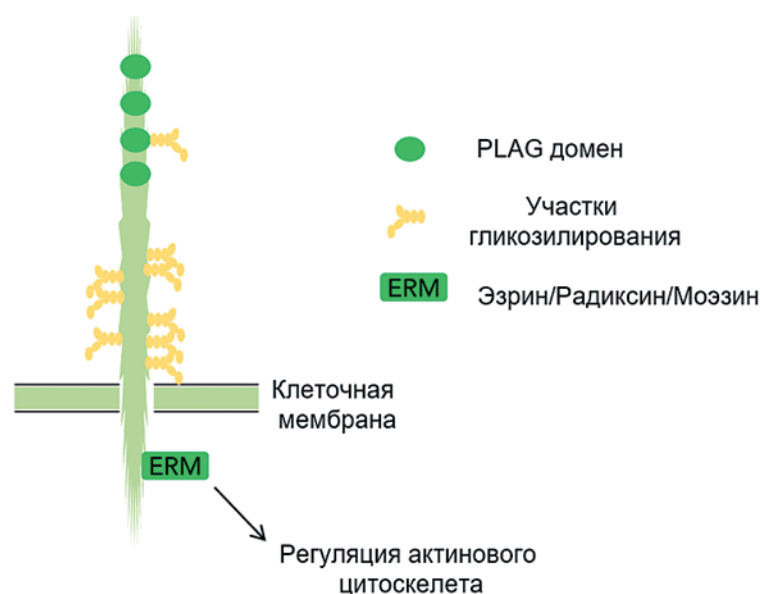


Рис. 1. Структура подопланина (Khorana A. A. и др., 2022, с модификациями) [26]

те подопплин также необходим для нормального лимфангиогенеза, иммунного ответа и созревания тромбоцитов [6, 10].

PDPN имеет в составе короткий цитоплазматический домен (рис. 1), который связан с белками эзрином, радиксином, моэзином (ERM), регулирующими актиновый цитоскелет и тем самым влияющими на клеточную адгезию, полярность и миграцию [11]. Есть данные о том, что взаимодействие PDPN с белками ERM запускает активацию передачи сигналов через ROCK (англ. Rho-associated protein kinase), что в итоге вызывает ремоделирование белка эзрина и способствует метастазированию и инвазии опухоли [12]. Помимо цитоплазматического домена, в состав PDPN входит также внеклеточный домен с большим количеством остатков в качестве потенциальных сайтов гликозирования [13].

Внеклеточный домен содержит также 4 tandemно повторяющихся высоко консервативных домена, стимулирующих агрегацию тромбоцитов — PLAG (англ. platelet aggregation–stimulating domains). Домены PLAG3 и PLAG4 содержат аминокислоты Glu-Asp и O-гликозильированный треонин, которые необходимы для взаимодействия с рецептором семейства лектиновых C типа (CLEC-2) [14].

CLEC-2 опосредует сигналы активации через тирозинкиназу. Данный рецептор несет сигнальный мотив — hemi-ITAM (англ. immunoreceptor tyrosine-based activation motif) в своем цитоплазматическом домене. Взаимодействие CLEC-2-PDPN (рис. 2) приводит к фосфорилированию тирозина hemi-

ITAM киназами семейства Src и связыванию тирозинкиназы Syk с hemi-ITAM через домен SH2 [15].

Syk фосфорилирует белки LAT (англ. Linker for activation of T-cell) и LCP-2 (англ. Lymphocyte cytosolic protein 2), которые активируют сигнальные молекулы — тирозинкиназу Брутона и PLC γ 2, что приводит к гидролизу фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP $_2$) с образованием диацилглицерола и инозитол-1,4,5-трифосфата, активирует протеинкиназу C с последующим увеличением мобилизации Ca $^{2+}$ из эндоплазматического ретикулума тромбоцитов, что многократно усиливает каскад реакций и приводит к синтезу АДФ и тромбоксана A $_2$ и, в конечном счете, к агрегации тромбоцитов [9].

РЕГУЛИРОВАНИЕ ПОДОПЛАНИНА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Интересно, что вне патологических процессов экспрессия PDPN регулируется белком Prox-1 (англ. Prospero homeobox protein 1) [16]. В раковых же клетках основным путем активации гликопротеина является AP-1 (англ. Activating Protein-1), который действует через сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы PI3K-Akt [17–19]. Fos, один из компонентов AP-1, напрямую связывается с промотором PDPN и способствует его экспрессии [19]. При воспалительных состояниях экспрессия PDPN индуцируется ИЛ-1 β , ФНО- α или ФНО- β . Воспалительные цитокины также индуцируют экспрессию PDPN при плоскоклеточном раке шейки матки [20]. Таким образом, экспрессия PDPN может регули-

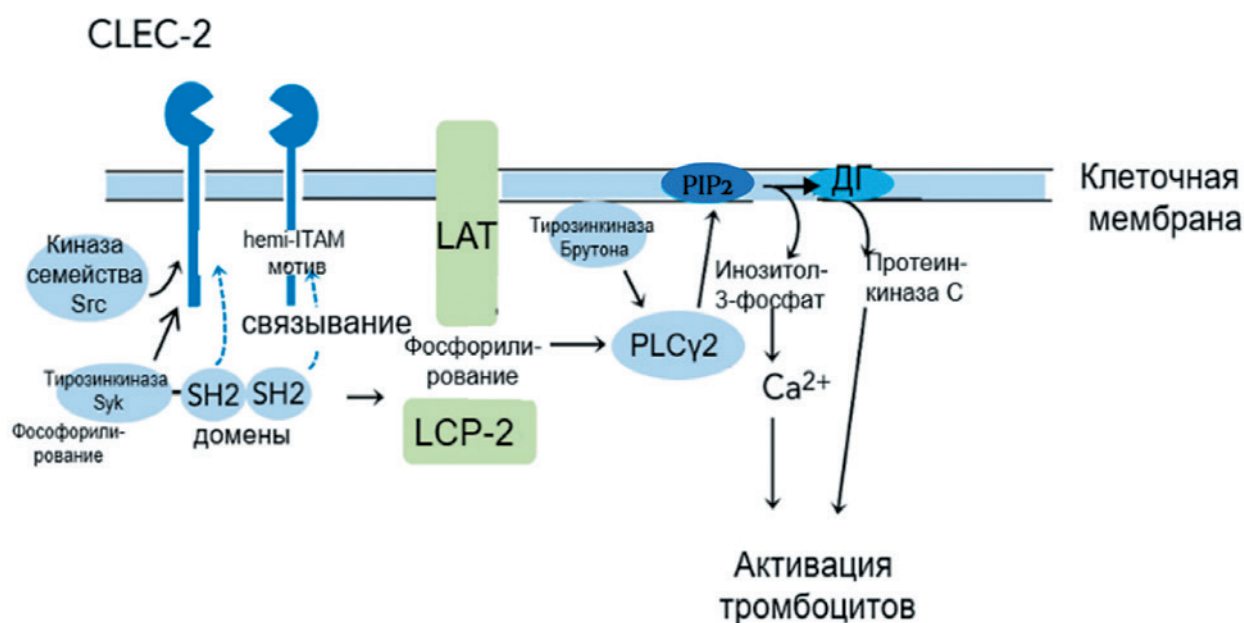


Рис. 2. Активация CLEC-2 рецептора (Khorana A. A. и др., 2022, с модификациями) [26]

роваться различными механизмами в норме и при патологии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОДОПЛАНИНА С CLEC-2 И АКТИВАЦИЯ ГЕМОСТАЗА

В доклинических исследованиях активно изучается роль PDPN в возникновении тромбозов при онкологических процессах. Так, в одном исследовании группа ученых использовала линию мышиной меланомы B16-F10, клетки которой экспрессируют PDPN [21]. Данные клетки обладают канцерогенным потенциалом и после переноса ослабленным мышам приводят к онкологическому процессу. У мышей B16-F10 с дефицитом CLEC-2 был снижен уровень тромбозов в легких по сравнению с мышами дикого типа. Ученые пришли к выводу, что PDPN на поверхности опухолевых клеток индуцирует агрегацию тромбоцитов в кровотоке. В другом исследовании [22] использовали клеточную линию OECM-1 и показали, что у мышей с опухолями OECM-1 и высоким уровнем экспрессии PDPN определялись более высокие уровни фибрина в плазме по сравнению с мышами с опухолью OECM-1 и низкой экспрессией PDPN. Имеются также данные о том, что линия клеток меланомы человека C8161, экспрессирующая PDPN, индуцирует агрегацию тромбоцитов *in vitro* [23]. В совокупности исследования с использованием мышиных моделей указывают на то, что ось PDPN-CLEC-2 участвует в тромбообразовании при онкологической патологии.

Как упоминалось выше, в норме PDPN не экспрессируется на эндотелии кровеносных сосудов, то есть взаимодействия PDPN -CLEC-2 и активации тромбоцитов не происходит. Однако при патологическом состоянии индуцируется эктопическая экспрессия PDPN. В результате нарушения кровотока при повреждении эндотелия стимулируется выброс фактора фон Виллебранда из телец Вайбеля-Паладе, что приводит к адгезии тромбоцитов с последующим тромбозом и воспалением [9]. Так, в одном исследовании авторы показали, что во время венозного тромбоза в стенке сосуда повышается экспрессия PDPN [24]. Аналогичный процесс, но уже при бактериальном воспалении наблюдала другая группа ученых — было продемонстрировано, что при заражении сальмонеллой в печени индуцируется экспрессия PDPN клетками Купфера [25]. Эти клетки, экспрессирующие PDPN, мигрируют к эндотелиальным клеткам сосудов и взаимодействуют с тромбоцитами, проникающими из поврежденных сосудов, способствуя тромбообразованию в печени. Было высказано предположение, что тромбоциты

мигрируют из гиперпроницаемых сосудов во время воспаления, одновременно с этим индуцируется экспрессия PDPN в тканях воспалительными цитокинами, и происходит взаимодействие PDPN со своим рецептором — CLEC-2, что активирует тромбоциты. Таким образом, взаимодействие подопланина со своим рецептором CLEC-2 может играть главную роль в тромбовоспалении и лишь минимальную роль — в нормальном гемостазе.

ЭКСПРЕССИЯ ПОДОПЛАНИНА В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ И РАЗВИТИЕ ТРОМБОЗА

Недавно была показана взаимосвязь риска ВТЭО и уровня экспрессии PDPN опухолью [26]. Riedl J. и соавторы (2017 г.) методом иммуногистохимии окрасили 213 образцов опухоли головного мозга пациентов, которые наблюдались в течение двух лет. Оказалось, что пациенты без экспрессии PDPN имели 5 % риск ВТЭО, в то время как у лиц с экспрессией PDPN риск возрастал до 25 %. Более того, у пациентов с подоплатин-экспрессирующими опухолями головного мозга наблюдалось более низкое количество тромбоцитов и повышенный уровень D-димера в плазме крови. Эти данные указывают на то, что экспрессия PDPN провоцирует состояние гиперкоагуляции, компонент триады Вирхова, и тем самым может приводить к венозным тромбоэмболическим осложнениям.

Важным остается тот факт, что максимальная частота ВТЭО приходится на опухоли центральной нервной системы [27]. Имеются данные об экспрессии PDPN в глиомах высокой степени злокачественности и ее связи со злокачественным прогрессированием, включая эпителиально-мезенхимальный переход, метастазирование и инвазию [28]. Также была исследована [29] взаимосвязь между экспрессией опухоли PDPN и мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1) и их влияние на развитие ВТЭО в опухолях головного мозга: авторы обнаружили, что риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с опухолями дикого типа IDH1 сильно коррелирует с уровнями экспрессии PDPN [29].

В другом недавнем исследовании авторы сравнивали гистопатологические особенности тромбов у пациентов с венозными тромботическими осложнениями при онкологии и без нее. Было показано, что клеточные кластеры раковых клеток в тромбах наблюдались в 27,5 % тромбоза глубоких вен и 29,5 % случаев легочной эмболии. При этом в 44 % тромбов иммуногистохимически определялась экспрессия PDPN [30].

ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПОДОПЛАНИНА

Имеются данные о том, что PDPN экспрессируется при плоскоклеточном раке, глиобластомах, остеосаркоме, карциноме мочевого пузыря и мезотелиома [6–8, 31, 32], и уровень его экспрессии коррелирует со смертностью при опухолях головного мозга и легких [33, 34]. При этом более высокие уровни растворенного PDPN в сыворотке крови коррелировали с агрессивностью опухоли и степенью метастазирования при раке мочевого пузыря [35]. Кроме того, уровень PDPN снижался после лечения, что может указывать на растворимый PDPN как на биохимический маркер рака [36].

Однако происхождение растворимой формы PDPN остается неизвестным. Белок может появляться в кровотоке путем протеолитического расщепления внеклеточного домена или секретироваться клетками в виде полноразмерного белка, связанного с внеклеточными везикулами. Так, показано, с одной стороны, что PDPN, ассоциированный с мембраной, подвержен деградации протеазами, такими как кальпаины, пресенилин-1/ γ -секретаза и металлопротеазы [37]. Стабильность белка регулируется за счет О-гликозилирования и сиаилирования, так как именно дефектный по данным параметрам PDPN являлся наиболее чувствительным к разрушению металлопротеиназами.

С другой стороны, PDPN обнаружен в микровезикулах, секретлируемых опухолевыми клеточными линиями [38], а циркулирующие микровезикулы связаны с венозной тромбозом у онкологических больных [39]. Так, данные, полученные при помощи проточной цитометрии, показали, что в плазме пациентов с колоректальным раком и раком поджелудочной железы PDPN высвобождается как компонент внеклеточных везикул [40]. В то же время связь между количеством циркулирующих везикул и риском ВТЭО у онкологических больных не установлена. Кроме того, у пациентов с опухолями глиальной природы ранее было показано превалирование микровезикул тромбоцитарного происхождения и их ассоциация с показателями теста генерации тромбина [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время в ряде работ продемонстрирована роль подоплатина в канцерогенезе и реализации рак-ассоциированного тромбоза через активацию тромбоцитов. Результаты этих пилотных исследований указывают на подоплатин как на потенциальный биомаркер для прогнози-

рования риска ВТЭО и возможную мишень для анти-тромботической терапии. Несмотря на имеющиеся данные, остается несколько нерешенных вопросов. Неизвестно, насколько местная активация тромбоцитов в опухолевой ткани может привести к системным тромбозам.

Также остается неизученным то, каким именно способом экспрессируемый опухолью подоплатин высвобождается в кровоток. Возможно, этот путь опосредован экспрессией микровезикул в периферический кровоток. Однако до сих пор подоплатин не был обнаружен в системном кровотоке онкологических пациентов. В связи с этим, представляется перспективным определение растворимой формы подоплатина в сочетании с фенотипированием внеклеточных везикул периферической крови и детекцией в них подоплатина с параллельной оценкой экспрессии этого гликопротеина в ткани опухоли у пациентов с наиболее тромбогенными вариантами злокачественных образований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Low S, et al. Isocitrate dehydrogenase mutation and risk of venous thromboembolism in glioma: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2022; 45: 175–198.
2. Horsted F, West J, Grainge M. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012. 9: 1–19.
3. Davila M, et al. Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells: impact on coagulation activation. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2008; 9: 1517–1524.
4. Geddings J, Mackman M. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013; 122: 1873–1880.
5. Hisada Y, et al. Human pancreatic tumors grown in mice release tissue factor-positive microvesicles that increase venous clot size. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017; 11: 208–2217.
6. Astarita J, Acton E, Turley J. Podoplanin: emerging functions in development, the immune system, and cancer. *Frontiers in immunology*. 2012; 3: 283–287.
7. Ugorski M, Dziegiel P, Suchanski J. Podoplanin-a small glycoprotein with many faces. *American journal of cancer research*. 2016; 2: 370.
8. Renart J, et al. New insights into the role of podoplanin in epithelial–mesenchymal transition.

International review of cell and molecular biology. 2015; 317: 185–239.

9. Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin. the American Society of Hematology Education Program Book. 2019; 1: 175–181.

10. Navarro-Núñez L, et al. The physiological and pathophysiological roles of platelet CLEC-2. Thrombosis and haemostasis. 2013; 109: 991–998.

11. Astarita J, et al. The CLEC-2–podoplanin axis controls the contractility of fibroblastic reticular cells and lymph node microarchitecture. Nature immunology. 2015; 16: 75–84.

12. Martín-Villar E, et al. Podoplanin mediates ECM degradation by squamous carcinoma cells through control of invadopodia stability. Oncogene. 2015; 34: 4531–4544.

13. Kato Y, et al. Molecular analysis of the pathophysiological binding of the platelet aggregation-inducing factor podoplanin to the C-type lectin-like receptor CLEC-2. Cancer science. 2008; 99: 54–61.

14. Nagae M, et al. A platform of C-type lectin-like receptor CLEC-2 for binding O-glycosylated podoplanin and nonglycosylated rhodocytin. Structure. 2014; 22: 1711–1721.

15. Suzuki-Inoue K, Osada M, Ozaki Y. Physiologic and pathophysiologic roles of interaction between C-type lectin-like receptor 2 and podoplanin: partners from in utero to adulthood. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2017; 15: 219–229.

16. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise. Cell. 2010; 140: 460–476.

17. Peterziel H, et al. Expression of podoplanin in human astrocytic brain tumors is controlled by the PI3K-AKT-AP-1 signaling pathway and promoter methylation. Neuro-oncology. 2012; 14: 426–439.

18. Durchdewald M, et al. Podoplanin is a novel fos target gene in skin carcinogenesis. Cancer Research. 2008; 68: 6877–6883.

19. Kunita A, et al. Podoplanin is regulated by AP-1 and promotes platelet aggregation and cell migration in osteosarcoma. The American journal of pathology. 2011; 179: 1041–1049.

20. Kato Y, Kaneko M. A cancer-specific monoclonal antibody recognizes the aberrantly glycosylated podoplanin. Sci. Rep. 2014.; 4:5924.

21. Shirai T, et al. C-type lectin-like receptor 2 promotes hematogenous tumor metastasis and prothrombotic state in tumor-bearing mice. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2017; 15: 513–525.

22. Lee H, et al. Podoplanin promotes cancer-associated thrombosis and contributes to the unfavorable overall survival in an ectopic xenograft

mouse model of oral cancer. Biomedical journal. 2020; 43: 146–162.

23. Wang X, et al. Blocking podoplanin inhibits platelet activation and decreases cancer-associated venous thrombosis. Thrombosis Research. 2021; 200: 72–80.

24. Payne H, et al. Mice with a deficiency in CLEC-2 are protected against deep vein thrombosis. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2017; 129: 2013–2020.

25. Hitchcock J, et al. Inflammation drives thrombosis after Salmonella infection via CLEC-2 on platelets. The Journal of clinical investigation. 2015; 125: 4429–4446.

26. Riedl J, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2017; 129: 1831–1839.

27. Khorana A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. Nature Reviews Disease Primers. 2022; 8: 1337–1347.

28. Seyed N, et al. Combination of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH 1) mutation and podoplanin expression in brain tumors identifies patients at high or low risk of venous thromboembolism. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2008; 6: 1121–1127.

29. Gharahkhani R, Pourhadi M, Mirdamadi N, et al. Effect of Anti-Podoplanin on Malignant Glioma Cell Viability, Invasion and Tumor Cell-Induced Platelet Aggregation. Arch Med Res. 2022; 53: 461–468.

30. Gi T, et al. Histopathological features of cancer-associated venous thromboembolism: presence of intrathrombus cancer cells and prothrombotic factors. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2023; 43: 146–159.

31. Schacht V, et al. Up-regulation of the lymphatic marker podoplanin, a mucin-type transmembrane glycoprotein, in human squamous cell carcinomas and germ cell tumors. The American journal of pathology. 2005; 166: 913–921.

32. Takagi S, et al. Expression of Aggrus/podoplanin in bladder cancer and its role in pulmonary metastasis. International journal of cancer. 2014; 134: 2605–2614.

33. Hisakane K, et al. Unique intravascular tumor microenvironment predicting recurrence of lung squamous cell carcinoma. Journal of cancer research and clinical oncology. 2016; 142: 593–600.

34. Mishima K, et al. Podoplanin expression in primary central nervous system germ cell tumors: a useful histological marker for the diagnosis of germinoma. Acta neuropathologica. 2006; 111: 563–568.

35. Sankiewicz A, et al. Podoplanin serum and urine concentration in transitional bladder cancer. Cancer Biomarkers. 2016; 16: 343–350.

36. Zhao X, et al. Plasma soluble podoplanin is a novel marker for the diagnosis of tumor occurrence and metastasis. *Cancer science*. 2018; 109: 403–411.

37. Pan Y, et al. Podoplanin requires sialylated O-glycans for stable expression on lymphatic endothelial cells and for interaction with platelets. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014; 124: 3656–3665.

38. Carrasco-Ramírez P, et al. Podoplanin is a component of extracellular vesicles that reprograms cell-derived exosomal proteins and modulates lymphatic vessel formation. *Oncotarget*. 2016; 7: 16070.

39. Falanga A, et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017; 118: 79–83.

40. Mege D, et al. The origin and concentration of circulating microparticles differ according to cancer type and evolution: A prospective single-center study. *International journal of cancer*. 2016; 138: 939–948.

41. Melnichnikova O, et al. Circulating Small Extracellular Vesicles Profiling and Thrombin Generation as Potential Markers of Thrombotic Risk in Glioma Patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022; 9.

Информация об авторах:

Савельева Анна Витальевна, клинический ординатор по специальности «Клиническая лабораторная диагностика», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пищулов Константин Анатольевич, младший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Savelyeva Anna V, Resident, in Clinical Laboratory Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre;

Pishchulov Konstantin A., Junior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.