



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών**  
**Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες**  
**Κατεύθυνση: Εφαρμοσμένη Βιοϊατρική**

**“Καρκίνος Και Θρομβώσεις”**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Ησύχου Ραφαέλα–Ειρήνη (ΑΜ:154)**

<b>ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ (ή ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ):</b>	<b>Πατρόνα Βεζυράκη, Ομότιμη Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων</b>
<b>ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:</b>	<b>Αγγελίδης Χαράλαμπος, Ομότιμος Καθηγητής Βιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων</b>  <b>Γαλάνη Βασιλική Α., Ομότιμη Καθηγήτρια Ανατομίας-Ιστολογίας-Εμβρυολογίας,</b>

## Πρόλογος – Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «**Καρκίνος και Θρομβώσεις**» εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «**Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες**» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, με κατεύθυνση **Εφαρμοσμένη Βιοϊατρική**. Η ολοκλήρωσή της αποτελεί για εμένα ένα σημαντικό επιστημονικό και προσωπικό ορόσημο, καθώς σηματοδοτεί ένα ουσιαστικό στάδιο στην ερευνητική και ακαδημαϊκή μου πορεία.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές και ειλικρινείς μου ευχαριστίες στην επιβλέπουσα Καθηγήτριά μου, **Κυρία Πατρώνα Βεζυράκη**, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την πολύτιμη καθοδήγησή της, την επιστημονική της οξυδέρκεια και τη συνεχή υποστήριξή της σε κάθε στάδιο της εκπόνησης της εργασίας. Η συμβολή της υπήρξε καθοριστική τόσο για τη διαμόρφωση της επιστημονικής μου σκέψης όσο και για την εξέλιξή μου ως ερευνήτριας.

Ευχαριστώ θερμά τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, τον Καθηγητή μου, **Κύριο Αγγελίδη Χαράλαμπο** και την Καθηγήτριά μου, **Κυρία Γαλάνη Βασιλική**, για τον χρόνο που αφιέρωσαν στη μελέτη και αξιολόγηση της παρούσας εργασίας, καθώς και για τις εύστοχες παρατηρήσεις και επιστημονικές τους επισημάνσεις.

Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη οφείλω σε όλους τους διδάσκοντες του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, οι οποίοι με τις γνώσεις και το επιστημονικό τους ήθος συνέβαλαν ουσιαστικά στη διεύρυνση των γνωστικών μου οριζόντων.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την οικογένειά μου για την αμέριστη αγάπη, την υπομονή και την αδιάκοπη στήριξή της σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Χωρίς την παρουσία τους, η διαδρομή αυτή θα ήταν σαφώς πιο δύσκολη.

Η παρούσα εργασία αφιερώνεται σε όλους όσους πίστεψαν σε εμένα και με ενθάρρυναν να συνεχίσω να αναζητώ τη γνώση με επιμονή και αφοσίωση

## Περίληψη

Ο καρκίνος και η θρόμβωση αποτελούν δύο αλληλένδετες παθολογικές διεργασίες που συνιστούν σημαντική πρόκληση για τη σύγχρονη ιατρική. Η παρούσα εργασία διερευνά τη μοριακή και παθοφυσιολογική σύνδεση μεταξύ καρκίνου και θρομβώσεων, με ιδιαίτερη έμφαση στον ρόλο της πρωτεΐνης θερμικού σοκ HSP70. Στο πρώτο μέρος αναλύονται οι βασικές αρχές της καρκινογένεσης, τα χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων και οι μηχανισμοί βλάβης και επιδιόρθωσης του DNA. Παρουσιάζονται αναδυόμενες θεωρίες που αφορούν τη γενωμική αστάθεια και τη συμβολή των πρωτεϊνών HSPs στην κυτταρική επιβίωση. Στο δεύτερο μέρος εξετάζεται η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (Cancer-Associated Thrombosis, CAT), οι μοριακοί της μηχανισμοί και η επίδραση της HSP70 στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη φλεγμονή και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η εργασία καταλήγει ότι η HSP70 είναι μία από τις πρωτεΐνες που λειτουργούν ως κεντρικός ρυθμιστής μεταξύ φλεγμονής, καρκίνου και θρόμβωσης, αποτελώντας έναν μελλοντικό και ελκυστικό θεραπευτικό στόχο που θα φέρει ελπίδα και επανάσταση στην έρευνα του καρκίνου.

**Λέξεις-κλειδιά:** Καρκίνος, Θρόμβωση, HSP70, Γονιδιωματική αστάθεια, Επιδιορθωτικοί μηχανισμοί DNA.

## Abstract

Cancer and thrombosis represent two interrelated pathological processes that pose major challenges to modern medicine. This thesis explores the molecular and pathophysiological connection between malignancy and hypercoagulability, with a particular focus on the role of the Heat Shock Protein 70 (HSP70). The first part analyzes the fundamental mechanisms of carcinogenesis, the hallmarks of cancer cells, and the processes of DNA damage and repair. Emerging theories concerning genomic instability and the involvement of heat shock proteins in cellular survival are also discussed. The second part examines cancer-associated thrombosis (CAT), its molecular mechanisms, and the influence of HSP70 on endothelial dysfunction, inflammation, and platelet activation. The study concludes that HSP70 acts as a central molecular regulator linking inflammation, cancer, and thrombosis, thereby highlighting new perspectives for targeted therapeutic interventions and potential prognostic biomarkers.

**Keywords:** Cancer, Thrombosis, HSP70, Genomic instability, DNA repair mechanisms.

## Πίνακας περιεχομένων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 <sup>ο</sup> - ΚΑΡΚΙΝΟΣ .....	6
Εισαγωγή .....	6
1.1 Ιστορική Αναδρομή .....	6
1.2 Φυσική Υπόσταση του Καρκίνου .....	7
1.3 Βιολογία του Καρκίνου .....	9
1.3.1 Ορισμός.....	9
1.3.2 Κυτταρική αύξηση, διαίρεση και διαφοροποίηση .....	10
1.3.3 «Ρίζες» Καρκίνου – Βλάβες στο DNA .....	12
1.3.4 Επιδιορθωτικοί μηχανισμοί βλαβών DNA και Καρκινογένεση .....	16
1.3.5 Επιδιόρθωση Βλαβών DNA και Σημεία Ελέγχου Κυτταρικού Κύκλου .....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 <sup>ο</sup> - ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΔΙΑΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΚΑΡΚΙΝΟ .....	20
Εισαγωγή .....	20
2.1 Επιδημιολογία .....	21
2.2 Παράγοντες Κινδύνου .....	22
2.3 Παθοφυσιολογία της Θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο .....	24
2.4 Άμεσοι Μηχανισμοί Θρόμβωσης που Σχετίζεται με τον Καρκίνο .....	27
2.4.1 Tissue Factor (TF) και Πρωτογενής Ενεργοποίηση της Πήξης.....	27
2.4.2 Ενεργοποίηση Αιμοπεταλίων και Ρόλος της Podoplanin(PDPN).....	30
2.4.3 Ο Ρόλος του Αναστολέα του PAI-1 και η Διαταραχή της Ινωδόλυσης...32	
2.4.4 Το προπηκτικό του καρκίνου (Cancer Procoagulant, CP).....	33
2.4.5 Αγωνιστές αιμοπεταλίων που προέρχονται από όγκους .....	33
2.5 Έμμεσοι Μηχανισμοί Θρόμβωσης που Σχετίζεται με τον Καρκίνο.....	34
2.5.1 Φλεγμονώδεις Κυτταροκίνες και Ενδοθηλιακή Ενεργοποίηση.....	34
2.5.2 Μόρια Κυτταρικής Προσκόλλησης και Διακυτταρικές	
Αλληλεπιδράσεις.....	35
2.5.3 Εξωκυττάρια Παγίδες Ουδετεροφίλων (NETs).....	38
2.5.4 DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns).....	39
2.5.5 Υποξία και HIF-εξαρτώμενη αναπροσαρμογή.....	40
2.5.6 Επιδράσεις Αντικαρκινικών Θεραπειών και Γενετικοί Παράγοντες.....	42
2.6 Κλινικές Εκδηλώσεις και Διάγνωση.....	44
2.7 Θεραπεία και Πρόληψη.....	45
2.7.1 Θεραπεία του καρκίνου .....	45
2.7.2 Θεραπεία της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο.....	45
2.7.3 Γονιδιακό προφίλ – Ιατρική ακριβείας .....	46
2.7.4 Κατευθυντήριες γραμμές για την πρόληψη της θρόμβωσης που	
σχετίζεται με τον καρκίνο .....	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 <sup>ο</sup> - ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΘΕΡΜΙΚΟΥ ΣΟΚ (HSPs) .....	49
Εισαγωγή .....	49

3.1 Δομή και Ταξινόμηση των HSPs .....	50
3.2 Μηχανισμός Δράσης .....	51
3.3 Ρύθμιση της Έκφρασης και της Δράσης των HSPs.....	53
3.4 Ρόλος των HSPs στην Καρκινογένεση .....	54
3.5 HSPs και Θρόμβωση .....	56
3.6 Συνεργασία ανάμεσα σε διαφορετικές HSPs.....	58
3.6.1 Δομή και Λειτουργία των HSP90.....	58
3.6.2 Συνεργασία HSP70 - HSP90.....	59
3.7 Αλληλεπιδράσεις των HSPs με Μεταγραφικούς Παράγοντες.....	60
3.7.1 HSPs και p53.....	60
3.7.2 HSPs και HIF-1 <sup>α</sup> .....	61
3.7.3 HSPs και NF-κB.....	62
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup> - Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ HSP70 ΣΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟ - ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ</b>	
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ .....</b>	<b>65</b>
Εισαγωγή .....	65
4.1 HSP70 και Ενδοθήλιο .....	66
4.2 HSP70 και Αιμοπετάλια .....	Error! Bookmark not defined.
4.3 HSP70 και Μονοκύτταρα/Μακροφάγα .....	70
4.4 HSP70, Φλεγμονή και Πήξη .....	73
4.4.1 Μοριακές οδοί που συνδέουν τη φλεγμονή με την πήξη .....	73
4.4.2 HSP70 ως κόμβος φλεγμονώδους - προπηκτικής σηματοδότησης.....	74
4.4.3 Η διττή φύση της HSP70.....	74
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup> - ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΩΝ HSPs &amp; ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ .....</b>	<b>78</b>
Εισαγωγή .....	78
5.1 Αναστολείς HSP90 .....	78
5.2 Αναστολείς HSP70 .....	80
5.3 Συνδυαστικές Θεραπείες (HSP70/HSP90).....	83
5.4 HSPs ως Βιοδείκτες .....	84
5.5 Νεότερες Προσεγγίσεις – Νανοθεραπεία & RNA-Στόχευση .....	86
Συμπεράσματα .....	90
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	94

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup> - ΚΑΡΚΙΝΟΣ

---

## Εισαγωγή

Ο καρκίνος αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις της σύγχρονης ιατρικής επιστήμης. Πρόκειται για μια πολυσύνθετη και πολυπαραγοντική νόσο, η οποία αντικατοπτρίζει τη διαταραχή της φυσιολογικής ομοιόστασης του οργανισμού. Η κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν την εμφάνιση, εξέλιξη και μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων αποτελεί προϋπόθεση για την ανάπτυξη αποτελεσματικών διαγνωστικών και θεραπευτικών στρατηγικών [1].

Η ογκογένεση, δηλαδή η διαδικασία με την οποία φυσιολογικά κύτταρα μετατρέπονται σε καρκινικά, είναι αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης γενετικών, επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Σήμερα είναι γνωστό ότι ο καρκίνος δεν είναι μία ενιαία ασθένεια αλλά ένα σύνολο παθολογικών καταστάσεων με διαφορετική γενετική υπογραφή και μοριακό υπόβαθρο [2].

Η πρόοδος της μοριακής βιολογίας, της γονιδιωματικής, της πρωτεωμικής και της μεταβολομικής τα τελευταία χρόνια έχει προσφέρει τεράστια γνώση γύρω από τα σηματοδοτικά μονοπάτια που συμμετέχουν στην καρκινογένεση. Τα δεδομένα αυτά, σε συνδυασμό με τη μεταφραστική ιατρική και την ιατρική ακριβείας, έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών, με στόχο όχι μόνο την αντιμετώπιση, αλλά και την πρόληψη της νόσου [3].

## 1.1 Ιστορική Αναδρομή

Η ιστορία του καρκίνου είναι τόσο παλιά όσο και η ίδια η ανθρωπότητα. Από την Αρχαία Αίγυπτο του 3000 π.Χ. υπάρχουν καταγεγραμμένες αναφορές σε περιπτώσεις όγκων και ελκών του μαστού [4]. Σε πάπυρους της εποχής, όπως ο πάπυρος του Έντβιν Σμιθ, περιγράφονται όγκοι που αφαιρέθηκαν χειρουργικά με τη χρήση καυτηριασμού [5]. Ο Ιπποκράτης (460–370 π.Χ.), θεμελιωτής της ιατρικής επιστήμης, χρησιμοποίησε πρώτος τον όρο «καρκίνος» για να περιγράψει τις χρόνιες διογκώσεις που θύμιζαν πόδια του κάβουρα [6]. Παράλληλα εισήγαγε και τον όρο «καρκίνωμα», αποδίδοντας έτσι τη διαφοροποίηση μεταξύ επιφανειακών και βαθύτερων όγκων.

Αργότερα, ο Γαληνός (130–200 μ.Χ.) χρησιμοποίησε τον όρο «όγκος» (oncos) για να περιγράψει διογκώσεις που συνδέονταν με ανώμαλη ανάπτυξη ιστών [7]. Στις αρχές του 19ου αιώνα η λέξη «καρκίνωμα» έγινε συνώνυμο του «καρκίνος» και η κατάληξη «-ωμα» χρησιμοποιήθηκε για να ορίσει καρκινικές βλάβες. Ενώ από τα πολύ αρχαία χρόνια χρησιμοποιείται η λέξη «καρκίνος», η σύγχρονη τάση είναι να χρησιμοποιείται η

ονομασία «ογκολογικές παθήσεις». Ο Κέλσος, Ρωμαίος ιατρός, ήταν από τους πρώτους που διέκριναν τη διαφορά μεταξύ καλοήθων και κακοήθων όγκων [8].

Κατά τη διάρκεια του Μεσαίωνα, ο καρκίνος θεωρείτο θεϊκή τιμωρία ή ανίατη νόσος. Μόλις τον 18ο αιώνα, με την ανάπτυξη της παθολογοανατομίας και τη συμβολή ιατρών όπως ο Giovanni Morgagni, ο καρκίνος άρχισε να συνδέεται με συγκεκριμένες μορφολογικές αλλοιώσεις ιστών [9]. Σήμερα, με τη βοήθεια της μοριακής βιολογίας, η κατανόηση του καρκίνου έχει περάσει σε μια νέα εποχή, όπου η νόσος αντιμετωπίζεται ως μοριακό και γενετικό σύνδρομο, και όχι ως ενιαία παθολογία. Η ιστορική πορεία της έννοιας του καρκίνου αποτυπώνει την προσπάθεια της ιατρικής να μεταβεί από εμπειρικές παρατηρήσεις στη μοριακή κατανόηση της νόσου.

## 1.2 Φυσική Υπόσταση του Καρκίνου

Η φυσιολογική ανάπτυξη και διατήρηση ενός πολυκύτταρου οργανισμού στηρίζεται σε ένα εξαιρετικά πολύπλοκο και ευφύες σύστημα ρύθμισης της κυτταρικής αύξησης και διαφοροποίησης. Τα ανώτερα μετόξω είναι πολυκύτταροι οργανισμοί που απαρτίζονται από κύτταρα με ισχυρό δυναμικό διαίρεσης. Τα κύτταρά τους διαιρούνται όταν είναι απαραίτητο με σκοπό να ανανεώσουν ιστούς όταν αυτοί υπόκεινται σε τραύμα, φθορά ή εκφύλιση. Η ακεραιότητα του γενετικού υλικού (DNA) αποτελεί τον θεμέλιο λίθο της κυτταρικής ομοιόστασης [10].

Οι μεταλλάξεις, οι επιγενετικές τροποποιήσεις και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (όπως οι ακτινοβολίες και οι καρκινογόνες ουσίες) οδηγούν σταδιακά στη δημιουργία όγκου, ο οποίος αναπτύσσεται χωρίς έλεγχο και χωρίς φυσιολογικό σκοπό [11]. Στην περίπτωση αυτή, το κύτταρο μπορεί να πεθάνει ή να συνεχίσει κανονικά τον κύκλο ζωής του επιφορτισμένο με λάθη στο γονιδίωμα του. Είναι πιθανό να χάσει τον έλεγχο και τελικά να οδηγηθεί σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό, δημιουργώντας έναν όγκο που αποτελείται από απορυθμισμένα κύτταρα. Ενώ ο οργανισμός ζει και αναπτύσσεται, τέτοια απορυθμισμένα κύτταρα συσσωρεύουν σταδιακά μεταλλάξεις και γενετικές αλλοιώσεις που οδηγούν εν δυνάμει στον καρκινικό μετασχηματισμό τους [12]. Η βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών αυτών καθιστά σαφές ότι η ογκογένεση δεν αποτελεί ένα τυχαίο γεγονός, αλλά μια εξελικτική διαδικασία που ελέγχεται από πολύπλοκα βιολογικά δίκτυα

Η βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών αυτών καθιστά σαφές ότι η ογκογένεση δεν αποτελεί ένα τυχαίο γεγονός, αλλά μια εξελικτική διαδικασία που ελέγχεται από πολύπλοκα βιολογικά δίκτυα. Έχει αποδειχθεί ότι η καρκινογένεση είναι μια μακρόχρονη, πολυπαραγοντική διαδικασία, που μπορεί να διαρκέσει δύο, τρεις ή και περισσότερες δεκαετίες. Ξεκινάει με την «εναρκτήρια μετάλλαξη» αποτυπωμένη στο γονιδίωμα ενός πρώτου κυττάρου (αρχικό κλωνικό κύτταρο), το οποίο στη συνέχεια με διαδοχικές διαιρέσεις κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ενός οργανισμού θα συσσωρεύσει πλήθος τέτοιων βλαβών σε έναν ιστό του οργανισμού, οδηγώντας τελικά σε ένα πλήρες καρκινικό φαινότυπο [13]. Η διαδρομή όμως προς αυτό το φαινότυπο επηρεάζεται, ανατρέπεται,

αντιστρέφεται ή ακόμη και προωθείται από πλήθος παραγόντων, όπως η γενετική σύσταση του ατόμου (ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια), οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί του DNA κατά ή μετά την αντιγραφή, καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως οι χημικές ουσίες και οι ακτινοβολίες [14].

Συνήθως, ο καρκίνος γίνεται αντιληπτός στα τελευταία στάδια της νόσου, όταν τα πρώτα κλινικά συμπτώματα είναι πλέον εμφανή [15]. Επομένως, θεωρείται επιτακτική ανάγκη να ανιχνευθεί πολύ πριν τη διάγνωσή του, ώστε να προληφθεί. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ κυτταρικού θανάτου και κυτταρικής διαίρεσης, τέτοια που αν ο ζυγός «γέρνει» από τη μία ή την άλλη πλευρά, να εμφανίζονται και οι αντίστοιχες ασθένειες [16]. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι αυτό του «ζυγού», όπου στην αριστερή πλευρά έχουμε το γλοιοβλάστωμα, ενώ στην αντίπερα όχθη βρίσκονται διάφορα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση [Εικόνα 1]. Η ισορροπία αυτή



**Εικόνα 1.** Ένας ζυγός που τονίζει την ισορροπία ανάμεσα στη κυτταρική αναγέννηση και τον κυτταρικό θάνατο. Αριστερά, φαίνεται μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με χαρακτηριστικές αλλοιώσεις γλοιοβλαστώματος και δεξιά πολλαπλής σκλήρυνσης.

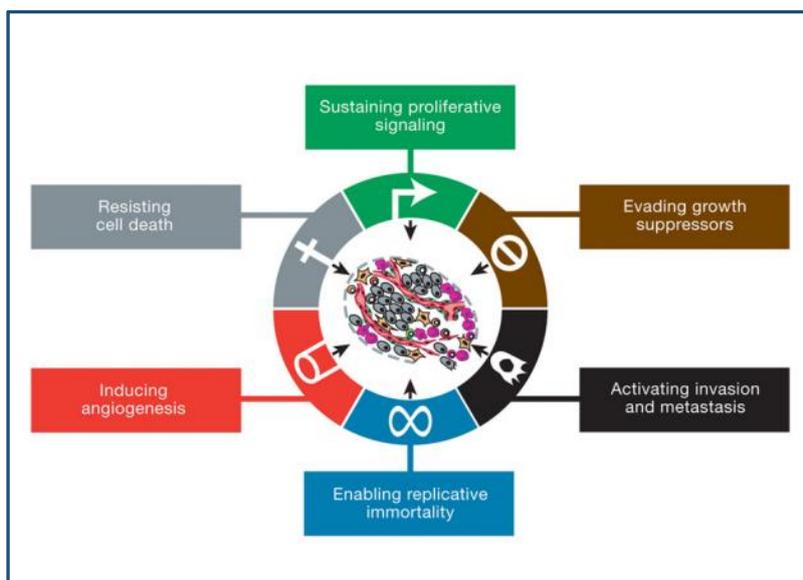
μεταξύ κυτταρικού θανάτου και διαίρεσης είναι θεμελιώδης· η διατάραξή της αποτελεί το πρώτο βήμα προς τη νεοπλασία. Η κατανόηση των θεμελιωδών αυτών μηχανισμών οδηγεί στη διερεύνηση των μοριακών χαρακτηριστικών που διαφοροποιούν τα καρκινικά κύτταρα από τα φυσιολογικά.

Ολοένα και περισσότερες έρευνες διεξάγονται καθημερινά, προκειμένου να αποσαφηνιστεί η μοριακή βάση του καρκίνου και να αναγνωριστούν βιοδείκτες που οδηγούν στην έγκαιρη διάγνωσή του, πριν την εκδήλωση των πρώτων κλινικών συμπτωμάτων [17]. Η ανακάλυψη μορίων–κλειδιά που αποτρέπουν τη δημιουργία και την εξέλιξη της νόσου θεωρείται κρίσιμη για τη σύγχρονη ογκολογία. Καθώς «τα πάντα ρει» («Τα πάντα ρει, μηδέποτε κατά τ' αυτό μένει», Ηράκλειτος), η παραμικρή απόκλιση από τη λεπτή αυτή ισορροπία μπορεί να οδηγήσει απρόσμενα και ξαφνικά στον θάνατο. («Πόλεμος πατήρ πάντων», Ηράκλειτος, 544–484 π.Χ.)

## 1.3 Βιολογία του Καρκίνου

### 1.3.1 Ορισμός

Ο καρκίνος είναι γενετική ασθένεια η οποία οφείλεται σε συσσωρευμένες αλλοιώσεις στο DNA των κυττάρων, οδηγώντας σε ανεξέλεγκτη κυτταρική διαίρεση και απώλεια φυσιολογικών μηχανισμών ελέγχου και λειτουργικότητας [18].



**Εικόνα 2.** Η πολυσταδιακή εξέλιξη της καρκινογένεσης. Οι συσσωρευμένες γενετικές βλάβες οδηγούν στην απώλεια ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, στην αποφυγή της απόπτωσης και στην ανάπτυξη κακοήθειας. Πηγή: Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646–674.

Τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα και σχηματίζουν ένα μórφωμα γνωστό ως κακοήθης όγκος ή νεόπλασμα. Ο όγκος γίνεται προοδευτικά μεγαλύτερος και μπορεί να εισβάλει σε γειτονικά όργανα, καταστρέφοντας υγιείς ιστούς [19]. Τα καρκινικά κύτταρα, λόγω της ικανότητάς τους για διήθηση, μπορούν να εγκαταλείψουν το μικροπεριβάλλον που τα φιλοξενεί και να μεταναστεύσουν σε άλλες περιοχές του σώματος το γνωστό φαινόμενο της μετάστασης. Οι καρκίνοι που προκύπτουν είναι γνωστοί ως μεταστατικοί ή δευτεροπαθείς, ώστε να διαφοροποιούνται από τον πρωτοπαθή ή κύριο όγκο [20].

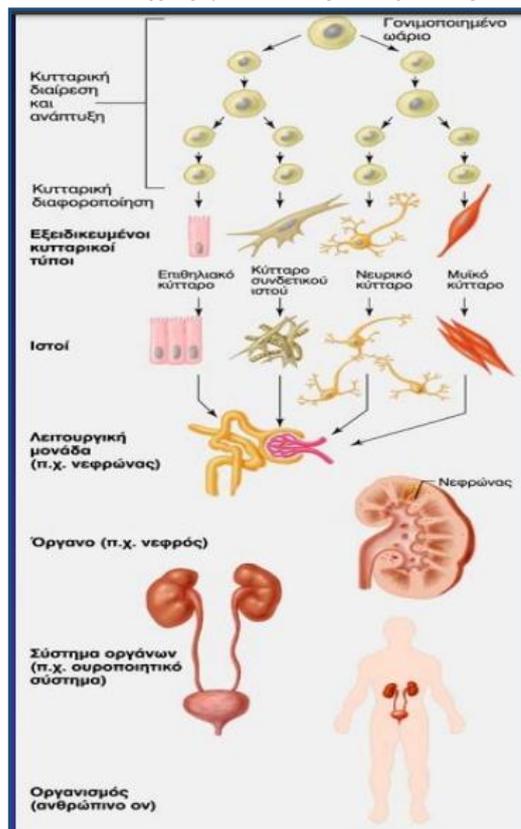
Στις περισσότερες περιπτώσεις, η νόσος δεν κληροδοτείται στους απογόνους, αφού οι γενετικές αλλαγές που την προκαλούν εντοπίζονται στα σωματικά κύτταρα, και όχι στα γαμετικά, όπως συμβαίνει στις κληρονομικές νόσους [21]. Τα κύτταρα του καρκίνου διαθέτουν χαρακτηριστικά γνωρίσματα που τους προσδίδουν βιολογικό πλεονέκτημα έναντι των φυσιολογικών κυττάρων. Αυτά τα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την

ικανότητα για συνεχή αυτοανανέωση μέσω μόνιμης ενεργοποίησης αυξητικών μονοπατιών (όπως Ras και PI3K), την απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων όπως TP53 και RB, την αναστολή της απόπτωσης μέσω υπερέκφρασης αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών όπως η Bcl-2, την ενεργοποίηση της τελομεράσης (hTERT) που προσδίδει «κυτταρική αθανασία», την επαγωγή νεοαγγειογένεσης με αυξημένη έκκριση του VEGF και τέλος την απώλεια της κυτταρικής συνοχής, με χαρακτηριστική μείωση της E-cadherin, γεγονός που διευκολύνει τη μετάσταση και την εγκατάσταση σε απομακρυσμένους ιστούς.

Οι ιδιότητες αυτές οδηγούν σε απώλεια του φυσιολογικού ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, ανεξέλεγκτη διαίρεση και τελικά στην ανάπτυξη κακοήθειας, τα γνωστά πλέον “χαρακτηριστικά του καρκίνου” [Εικόνα 2] [22].

### 1.3.2 Κυτταρική αύξηση, διαίρεση και διαφοροποίηση

Η ανάπτυξη ενός οργανισμού βασίζεται στην ισορροπία μεταξύ κυτταρικής διαίρεσης και κυτταρικού θανάτου, όπως προαναφέρθηκε. Η επιβίωσή του εξαρτάται από την ελεγχόμενη αύξηση και διαφοροποίηση των κυττάρων που τον απαρτίζουν. Οι συνεχείς κυτταρικές διαιρέσεις του ζυγωτού έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός ολόκληρου οργανισμού [Εικόνα 3] από ένα αρχικό κύτταρο, το γονιμοποιημένο ωάριο. Το αρχικό αυτό κύτταρο υφίσταται συνεχείς μιτωτικές διαιρέσεις, παράγοντας πλήθος ολοδύναμων

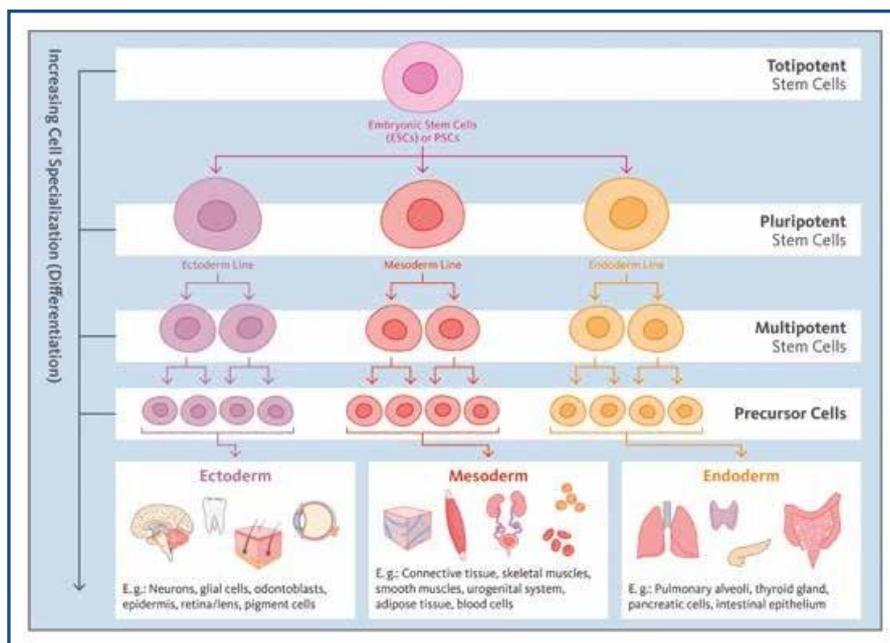


**Εικόνα 3.** Η ανάπτυξη ενός οργανισμού από την δημιουργία του ζυγωτού έως τη διαφοροποίηση του σε συστήματα οργάνων.

κυττάρων. Στη συνέχεια, τα κύτταρα αυτά διαιρούνται ασύμμετρα, παράγοντας ένα κύτταρο που θα συνεχίσει την πορεία προς διαφοροποίηση και ένα κύτταρο που θα

παραμένει στη δεξαμενή των βλαστικών κυττάρων. Τα προς διαφοροποίηση κύτταρα συνεχίζουν να διαιρούνται και τελικά διαφοροποιούνται, δημιουργώντας τους ιστούς και τα όργανα του οργανισμού [23]. Τα κύτταρα της δεξαμενής των βλαστικών κυττάρων βρίσκονται σε «ετοιμότητα» και, όταν είναι αναγκαίο, ξεκινούν νέο κύκλο ασύμμετρης διαίρεσης ώστε ένα εκ των δύο να διαφοροποιηθεί.

Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, η δημιουργία των ιστών ενός πολυκύτταρου οργανισμού ξεκινά από τα εμβρυϊκά στελεχειαία κύτταρα ή βλαστοκύτταρα, τα οποία προκύπτουν από μιτωτικές συμμετρικές διαιρέσεις του γονιμοποιημένου ωαρίου και είναι ολοδύναμα, δηλαδή μπορούν να διαφοροποιηθούν προς όλους τους κυτταρικούς τύπους του ενήλικου οργανισμού [Εικόνα 4]. Στους ενήλικους οργανισμούς, ωστόσο, τα περισσότερα κύτταρα βρίσκονται σε μεταμιτωτική φάση και η ανανέωση των ιστών εξαρτάται από μικρές δεξαμενές πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων [24]. Η ομαλή λειτουργία αυτής της διαδικασίας εξαρτάται από ένα δίκτυο σημάτων που ρυθμίζει την είσοδο, την πρόοδο και την έξοδο από τον κυτταρικό κύκλο. Οι κυτταρικές διαταραχές που οδηγούν σε καρκινογένεση οφείλονται κυρίως στην απώλεια αυτής της ρύθμισης.



**Εικόνα 4.** Διαφοροποίηση Εμβρυονικών βλαστικών κυττάρων προς όλους τους κυτταρικούς τύπους του οργανισμού. Ένα ολοδύναμο κύτταρο καθώς διαφοροποιείται μειώνει την πολυδυναμία του και αυξάνει την ιστική του εξειδίκευση.

Στα έμβρυα και στα νεαρά άτομα, το σύνολο των κυτταρικών διαιρέσεων υπερτερεί του κυτταρικού θανάτου, οδηγώντας σε ανάπτυξη του οργανισμού. Στα ενήλικα άτομα, αντιθέτως, επικρατεί μια αυστηρά ελεγχόμενη ισορροπία ανάμεσα στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τον κυτταρικό θάνατο. Οποιαδήποτε διαταραχή αυτής της ισορροπίας μπορεί να οδηγήσει είτε σε εκφυλισμό είτε σε υπερανάπτυξη ιστών, δηλαδή σε νεοπλασία [25]. Ένα κύτταρο πολλαπλασιάζεται όταν είναι απαραίτητο ή αποπίπτει όταν

χρειάζεται, ενώ μπορεί να εκτελεί και τις δύο διεργασίες ανταποκρινόμενο στο ίδιο ερέθισμα σε διαφορετικές χρονικές φάσεις της ζωής του. Αυτές και άλλες διεργασίες στον οργανισμό υπόκεινται σε ρύθμιση, η οποία επιτυγχάνεται μέσω ενός χωρικού και χρονικού μωσαϊκού έκφρασης διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων ή στοιχείων του DNA (μεταθετά στοιχεία) ή του RNA (lncRNA).

Επομένως, όλοι οι ιστοί ενός οργανισμού δεν ανανεώνονται στον ίδιο βαθμό και με την ίδια συχνότητα. Αυτό εξαρτάται από το είδος και τις ανάγκες του ιστού. Μετά τη δημιουργία τους κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, μερικοί ιστοί ανανεώνονται πολύ συχνά (όπως το εντερικό επιθήλιο και τα λευκά αιμοσφαίρια), άλλοι πολύ αραιά (όπως το ήπαρ), ενώ άλλοι παραμένουν σε μεταμιτωτική φάση σχεδόν καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του οργανισμού (όπως οι νευρώνες), με ελάχιστο ρυθμό αναγέννησης [26].

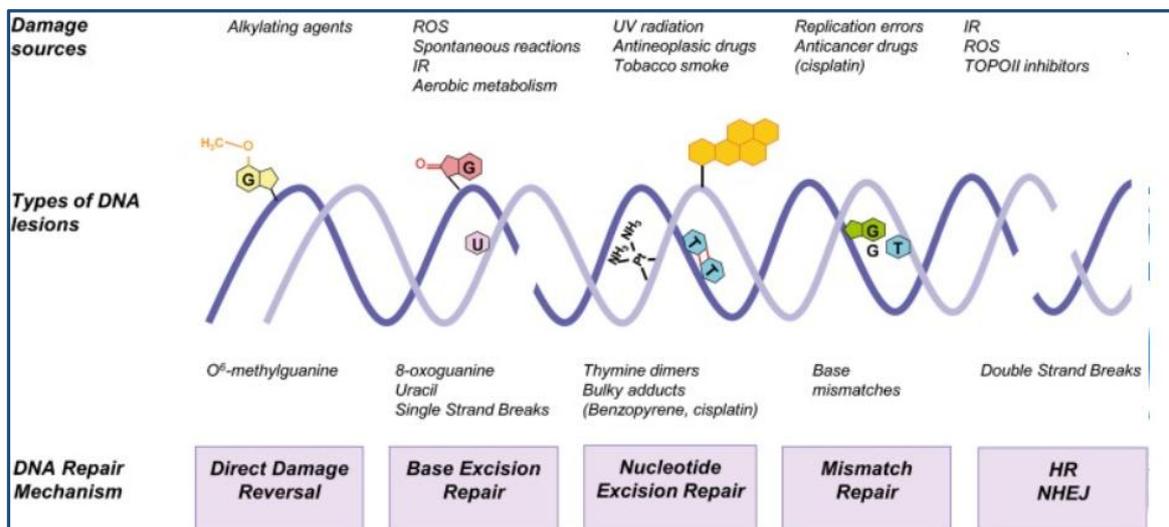
Ο αριθμός των διαιρέσεων ή αλλιώς η πορεία προς την τελική διαφοροποίηση ενός κυττάρου καθορίζεται από πολλούς παράγοντες. Μερικοί από αυτούς είναι η επάρκεια αυξητικών παραγόντων και σημάτων επιβίωσης, η αναστολή αυτών όταν χρειάζεται, το «εσωτερικό ρολόι» του κυτταρικού κύκλου, το ολοένα μικρότερο μήκος των τελομερών και η κυτταρική γήρανση [27]. Ένα φυσιολογικό κύτταρο κατά τη διαδικασία διαφοροποίησης υφίσταται συγκεκριμένο αριθμό διαιρέσεων, λαμβάνει την τελική του μορφή και εγκαθίσταται στον ιστό που ανήκει. Εκεί ζει, λειτουργεί και τελικά αποπίπτει. Ένα λάθος βήμα σε μία από τις παραπάνω διαδικασίες - διαίρεση, γήρανση ή απόπτωση - ή εκτροπή της φυσιολογικής του πορείας μπορεί να οδηγήσει είτε σε πρόωρο θάνατο είτε, ακόμη χειρότερα, σε επαναλαμβανόμενες ανεξέλεγκτες διαιρέσεις και ογκογένεση.

Τα σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου εξασφαλίζουν ότι κάθε φάση ολοκληρώνεται σωστά πριν ξεκινήσει η επόμενη. Όταν αυτοί οι μηχανισμοί αποτύχουν, τα κύτταρα συνεχίζουν να διαιρούνται παρότι φέρουν βλάβες στο DNA, δημιουργώντας υπόστρωμα για μεταλλάξεις και καρκινογένεση [28]. Σήμερα, μια από τις επικρατέστερες θεωρίες για το εναρκτήριο βήμα της ογκογενετικής πορείας υποστηρίζει ότι οφείλεται σε διαταραχές των μηχανισμών ελέγχου του πολλαπλασιασμού των βλαστοκυττάρων κάθε ιστού.

Τα βλαστοκύτταρα των ιστών αποτελούν την πηγή κυτταρικής ανανέωσης κάθε ιστού, και η πολυδυναμία τους εξασφαλίζεται από σήματα που δέχονται από το μικροπεριβάλλον τους, γνωστό και ως «θώκος». Φυσιολογικά, ο ρυθμός πολλαπλασιασμού τους διατηρείται χαμηλός. Ενδείξεις ότι πολλοί τύποι καρκίνων προέρχονται από αυτόν τον ιδιαίτερο τύπο κυττάρων είναι ισχυρές: πρώτον, τα φυσιολογικά βλαστοκύτταρα έχουν ικανότητα αυτοανανέωσης και απεριόριστο δυναμικό πολλαπλασιασμού, όπως και τα κύτταρα που αποκτούν καρκινικό φαινότυπο· δεύτερον, ο καρκινικός φαινότυπος εμφανίζεται από συσσώρευση στο ίδιο κύτταρο 4–7 μεταλλάξεων, γεγονός που απαιτεί μακρόβια κύτταρα όπως τα φυσιολογικά βλαστοκύτταρα των ιστών [29].

### 1.3.3 «Ρίζες» Καρκίνου – Βλάβες στο DNA

Η σταθερότητα του γονιδιώματος αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση για τη φυσιολογική κυτταρική λειτουργία. Το DNA ενός κυττάρου πρέπει να παραμένει αναλλοίωτο, καθώς κληρονομείται από γενιά σε γενιά, προκειμένου να διασφαλίζεται η ομαλή λειτουργία του



**Εικόνα 5.** Διαφορετικοί τύποι βλαβών του DNA και μηχανισμοί επιδιόρθωσης. Πηγή: Sottile, M. L., & Nadin, S. B. (2018). Heat shock proteins and DNA repair mechanisms: an updated overview. *Cell Stress and Chaperones*, 23(3), 303–315.

οργανισμού. Ωστόσο, το DNA είναι συνεχώς εκτεθειμένο σε παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν βλάβες είτε κατά την αντιγραφή του είτε σε άλλες φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Οι βλάβες αυτές προέρχονται από εξωγενείς παράγοντες (όπως η ιονίζουσα και μη ιονίζουσα ακτινοβολία, οι καρκινογόνες χημικές ουσίες και οι ιοί) ή από ενδογενείς παράγοντες (όπως τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου και τα σφάλματα αντιγραφής του DNA) [30].

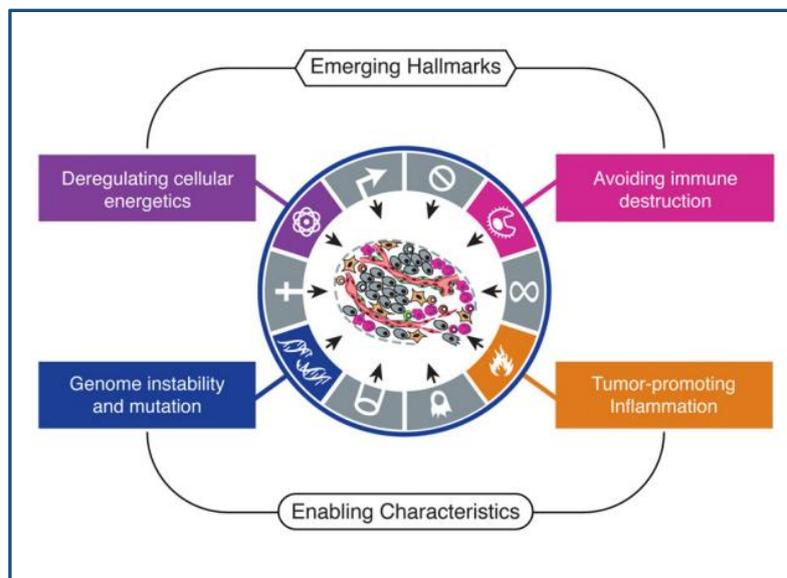
Οι βλάβες του DNA διακρίνονται σε απλές και σύνθετες. Οι απλές περιλαμβάνουν μεταβολές σε μία μόνο βάση ή μικρά ρήγματα, ενώ οι σύνθετες περιλαμβάνουν διπλά ρήγματα, διασταυρώσεις ή χρωμοσωμικές αναδιατάξεις. Οι αλλοιώσεις αυτές ποικίλλουν ως προς τη φύση και τη σοβαρότητά τους. Μπορεί να αφορούν απώλεια βάσεων (δηλαδή αποκοπή μιας αζωτούχου βάσης από το σάκχαρο του νουκλεοτιδίου) ή χημικές μετατροπές όπως οξείδωση, αλκυλίωση και μεθυλίωση, οι οποίες αλλοιώνουν τη συμπληρωματική αντιστοιχία των βάσεων. Επιπλέον, ενδέχεται να παρατηρηθούν διασταυρώσεις εντός ή μεταξύ των αλυσίδων του DNA, οι οποίες δυσχεραίνουν τη διαδικασία της αντιγραφής και μεταγραφής. Από τις σοβαρότερες μορφές θεωρούνται τα ρήγματα της μονής ή της διπλής έλικας, καθώς ενδέχεται να οδηγήσουν σε απώλεια γενετικού υλικού ή σε χρωμοσωμικές αναδιατάξεις [Εικόνα 5].

Οι περισσότερες από αυτές τις αλλοιώσεις διορθώνονται μέσω ενδογενών μηχανισμών επιδιόρθωσης, όπως οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης εκτομής βάσεων (BER), επιδιόρθωσης εκτομής νουκλεοτιδίων (NER), μηχανισμοί επιδιόρθωσης ανασυνδυασμού (HR) και μη ομόλογης σύνδεσης άκρων (NHEJ) [31]. Όταν, ωστόσο, οι βλάβες συσσωρεύονται ή οι μηχανισμοί αυτοί αποτύχουν, δημιουργείται ένα περιβάλλον γονιδιωματικής αστάθειας - θεμελιώδης παράγοντας για την καρκινογένεση [32].

Ένας μικρός αριθμός αυτών των βλαβών καταφέρει να εγκατασταθεί μόνιμα στο γονιδίωμα με τη μορφή μεταλλάξεων. Αν οι μεταλλάξεις αυτές δεν επιδιορθωθούν, μετατρέπονται σε μόνιμες γενετικές αλλαγές, οι οποίες μπορεί να ενεργοποιήσουν ογκογονίδια ή να απενεργοποιήσουν ογκοκατασταλτικά γονίδια, οδηγώντας έτσι σε καρκινογένεση [33]. Αν οι μεταλλάξεις αυτές συμβούν σε σωματικά κύτταρα, κατά κανόνα δεν μεταβιβάζονται στους απογόνους· το κύτταρο που τις φέρει ενδέχεται να πεθάνει ή να παραμείνει μη λειτουργικό. Αν όμως οι μεταλλάξεις εμφανιστούν σε γαμετικά κύτταρα, τότε μεταβιβάζονται στην επόμενη γενιά, με πιθανές δυσμενείς ή και θανατηφόρες συνέπειες.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η ανάπτυξη καρκίνου δεν προκαλείται από μία μεμονωμένη μετάλλαξη, αλλά από τη συσσώρευση πολλαπλών γενετικών αλλοιώσεων σε διαδοχικά στάδια [34]. Οι μεταλλάξεις αυτές ενδέχεται να τροποποιούν τη γονιδιακή έκφραση (υπερέκφραση ή καταστολή) ή να επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των πρωτεϊνών, οδηγώντας σε υπερ-ενεργές ογκοπρωτεΐνες ή μη λειτουργικές ογκοκατασταλτικές πρωτεΐνες. Η συνεχής παρουσία τέτοιων ανωμαλιών οδηγεί σε γενετική ποικιλότητα μέσα στον ίδιο όγκο, γεγονός που επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να προσαρμόζονται στις θεραπείες και να επιδεικνύουν ανθεκτικότητα [35].

Η γονιδιωματική αστάθεια και οι μεταλλάξεις, επομένως, δεν είναι μόνο χαρακτηριστικά αλλά και κινητήριοι μηχανισμοί της καρκινογένεσης. Μεταλλάξεις σε κρίσιμα γονίδια,



**Εικόνα 6.** Αναδυόμενα χαρακτηριστικά του καρκίνου. Στο κέντρο απεικονίζεται το καρκινικό κύτταρο που φέρει χαρακτηριστικά όπως γενωμική αστάθεια, φλεγμονή, ανοσολογική ανοχή και απορρύθμιση του κυτταρικού μεταβολισμού. Πηγή: Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46.

όπως ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια ή γονίδια επιδιόρθωσης DNA, οδηγούν σε περαιτέρω απορρύθμιση του γονιδιώματος, δημιουργώντας ετερογενείς πληθυσμούς καρκινικών κυττάρων με διαφορετικές ιδιότητες, αυξημένη επιθετικότητα και αντοχή στις

θεραπείες [36]. Αυτή η εξελικτική προσαρμοστικότητα των όγκων αποτελεί έναν από τους κύριους λόγους για τους οποίους η αντιμετώπιση του καρκίνου παραμένει μέχρι σήμερα εξαιρετικά δύσκολη.

Οι ερευνητές, δέκα χρόνια μετά το αρχικό άρθρο του 2000, επανεξέτασαν τη θεωρία και διαπίστωσαν ότι πέρα από τα έξι βασικά χαρακτηριστικά του καρκίνου (π.χ. αποφυγή απόπτωσης, αγγειογένεση, μετάσταση), υπάρχουν τέσσερα νέα αναδυόμενα χαρακτηριστικά, που παίζουν κρίσιμο ρόλο στη διαμόρφωση του κακοήθους φαινοτύπου [Εικόνα 6]. Η θεωρία των Hanahan και Weinberg (2011) επεκτείνει το αρχικό μοντέλο των βασικών χαρακτηριστικών της καρκινογένεσης, εισάγοντας νέα «αναδυόμενα χαρακτηριστικά» και δύο «επιτρεπτικά» χαρακτηριστικά που συμβάλλουν καθοριστικά στην ανάπτυξη και εξέλιξη των κακοήθων νεοπλασιών [37, 38]. Τα αναδυόμενα χαρακτηριστικά αφορούν νέους μηχανισμούς που τα καρκινικά κύτταρα χρησιμοποιούν για να ενισχύσουν την επιβίωσή τους, να αποφύγουν τον ανοσολογικό έλεγχο και να δημιουργήσουν ένα μικροπεριβάλλον ευνοϊκό για την ανάπτυξή τους.

Ένα από τα σημαντικότερα νέα χαρακτηριστικά είναι η απορρύθμιση του κυτταρικού μεταβολισμού. Τα καρκινικά κύτταρα αλλάζουν τον τρόπο με τον οποίο παράγουν ενέργεια, επιλέγοντας τη γλυκόλυση ακόμη και παρουσία οξυγόνου, ένα φαινόμενο γνωστό ως φαινόμενο Warburg. Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζουν όχι μόνο ενέργεια, αλλά και ενδιάμεσα μεταβολικά προϊόντα απαραίτητα για τη βιοσύνθεση νουκλεϊκών οξέων, λιπιδίων και πρωτεϊνών, διευκολύνοντας την ταχεία τους ανάπτυξη και επιβίωση ακόμη και σε συνθήκες υποξίας [39].

Ένα δεύτερο αναδυόμενο χαρακτηριστικό είναι η αποφυγή της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού. Τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν μηχανισμούς για να διαφεύγουν από τον εντοπισμό και την εξουδετέρωση από το ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της έκφρασης ανασταλτικών μορίων όπως το PD-L1, τα οποία αδρανοποιούν τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα, ή μέσω της τροποποίησης του μικροπεριβάλλοντος ώστε να καταστέλλεται η ανοσολογική απάντηση. Η κατανόηση αυτού του μηχανισμού έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων, όπως οι αναστολείς των ανοσολογικών checkpoints (PD-1/PD-L1, CTLA-4), που έχουν αλλάξει ριζικά την αντιμετώπιση πολλών νεοπλασιών [40, 41].

Εξίσου σημαντική είναι η φλεγμονή που προάγει τον καρκίνο (tumor-promoting inflammation). Η χρόνια φλεγμονή δημιουργεί ένα μικροπεριβάλλον πλούσιο σε κυτταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες και αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου, που προκαλούν γενετικές βλάβες, προάγουν την αγγειογένεση και ευνοούν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Παράγοντες όπως η IL-6 και ο TNF- $\alpha$  συμβάλλουν στη διατήρηση αυτής της φλεγμονώδους κατάστασης, η οποία λειτουργεί ως «τροφοδότης» της καρκινογένεσης [42, 43].

Τέλος, τα δύο επιτρεπτικά χαρακτηριστικά (enabling characteristics), δηλαδή η γονιδιωματική αστάθεια και η επαγόμενη από τον όγκο φλεγμονή, δεν αποτελούν απλώς

μεμονωμένα φαινόμενα αλλά μηχανισμούς που επιτρέπουν την εμφάνιση και διατήρηση όλων των υπόλοιπων καρκινικών χαρακτηριστικών. Η αλληλεπίδραση αυτών των παραγόντων καθιστά την καρκινογένεση μια δυναμική και πολυπαραγοντική διαδικασία, όπου οι γενετικές, μεταβολικές και ανοσολογικές μεταβολές συνεργούν στην εξέλιξη του κακοήθους φαινοτύπου [37, 43].

Οι βλάβες του DNA αποτελούν τον αρχικό πυροδοτικό μηχανισμό της καρκινογένεσης, καθώς οδηγούν σε γονιδιωματική αστάθεια, η οποία με τη σειρά της επιτρέπει την εμφάνιση και διατήρηση των βασικών χαρακτηριστικών του καρκίνου. Όταν οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA αποτυγχάνουν να διορθώσουν τις μεταλλάξεις που προκύπτουν, αυτές καθίστανται μόνιμες και μεταβάλλουν τη λειτουργία κρίσιμων γονιδίων που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, την απόπτωση και την κυτταρική διαφοροποίηση. Επομένως, οι βλάβες μπορεί να οφείλονται σε ενδογενείς παράγοντες, όπως τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) και τα σφάλματα αντιγραφής, ή σε εξωγενείς, όπως η υπεριώδης και ιονίζουσα ακτινοβολία, τα αλκυλιωτικά φάρμακα και ο καπνός του τσιγάρου. Οι κυριότεροι τύποι βλαβών περιλαμβάνουν τη μεθυλίωση βάσεων, την οξειδωση, τη δημιουργία διμερών θυμίνης, τα αταίριαστα ζεύγη βάσεων και τα ρήγματα μονής ή διπλής έλικας. Για την αποκατάσταση αυτών των βλαβών ενεργοποιούνται εξειδικευμένοι μηχανισμοί, όπως η άμεση αναστροφή της βλάβης, η επιδιόρθωση με εκτομή βάσης (BER), η επιδιόρθωση με εκτομή νουκλεοτιδίου (NER), η επιδιόρθωση αταίριαστου ζεύγους βάσεων (MMR) και οι οδοί αποκατάστασης διπλών ρηγμάτων μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού (HR) ή μη ομόλογης σύνδεσης άκρων (NHEJ) [44].

Η κατανόηση αυτών των αναδυόμενων χαρακτηριστικών έχει σημαντικές θεραπευτικές προεκτάσεις, καθώς έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων στρατηγικών, όπως η στόχευση του μεταβολισμού των καρκινικών κυττάρων, η ανοσοθεραπεία και οι αντιφλεγμονώδεις προσεγγίσεις. Έτσι, η θεωρητική αυτή επέκταση των «χαρακτηριστικών του καρκίνου» συμβάλλει ουσιαστικά στη βαθύτερη κατανόηση της παθογένειας της νόσου και στην πρόοδο της στοχευμένης ογκολογικής θεραπείας [39–43]. Η συσσώρευση αυτών των μεταλλάξεων καθιστά επιτακτική την ενεργοποίηση πολύπλοκων επιδιορθωτικών μηχανισμών, οι οποίοι καθορίζουν αν το κύτταρο θα επιβιώσει ή θα οδηγηθεί στην ογκογένεση.

#### **1.3.4 Επιδιορθωτικοί μηχανισμοί βλαβών DNA και Καρκινογένεση**

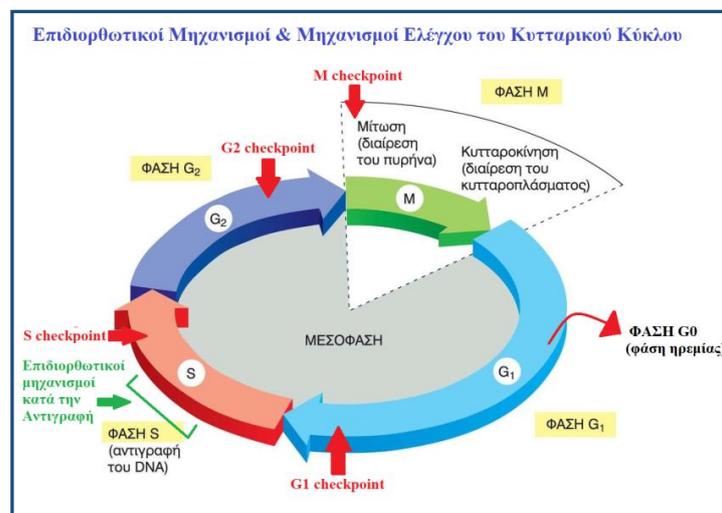
Το κύτταρο διαθέτει ένα πολύπλοκο και εξειδικευμένο σύστημα επιδιόρθωσης του DNA που ενεργοποιείται ανάλογα με τη φύση της βλάβης και της φάσης του κυττάρου. Στην περίπτωση αλλοίωσης μικρού εύρους, όπως μεμονωμένη βάση που έχει υποστεί οξειδωση ή απομάκρυνση, η οδός της επιδιόρθωσης με εκτομή βάσης (Base Excision Repair, BER) δρα απομακρύνοντας τη αλλοιωμένη βάση και στη συνέχεια αναπληρώνοντας το νουκλεοτίδιο. Όταν η βλάβη είναι ογκώδης, όπως διμερή θυμίνης ή άλλοι μεγάλου μεγέθους προσθετικοί παράγοντες που παραμορφώνουν την έλικα, η επιδιόρθωση με εκτομή νουκλεοτιδίου (Nucleotide Excision Repair, NER) αναλαμβάνει να απομακρύνει τμήμα της αλυσίδας DNA και να επιτρέψει επανασύνδεση. Στην περίπτωση σφαλμάτων

που προκύπτουν κατά την αντιγραφή - όπως αταίριαστα ζεύγη βάσεων - η οδός της επιδιόρθωσης αταίριαστου ζεύγους (Mismatch Repair, MMR) αναγνωρίζει και διορθώνει τα λάθος ζεύγη προτού αυτά καταστούν μόνιμες μεταλλάξεις. Για τις πλέον επικίνδυνες βλάβες, τα διπλά ρήγματα της έλικας (double-strand breaks, DSB), το κύτταρο έχει δύο κύριες οδούς: την ομόλογο ανασυνδυασμό που χρησιμοποιεί την ομόλογη αλυσίδα ως μήτρα για πιστευτή αποκατάσταση, και τη μη ομόλογη σύνδεση άκρων (Non-Homologous End Joining, NHEJ), που επιτρέπει άμεση επανασύνδεση των άκρων αλλά με μεγαλύτερο ρίσκο σφαλμάτων [45].

Όταν κάποιο από τα παραπάνω συστήματα επιδιόρθωσης είναι δυσλειτουργικό, το αποτέλεσμα είναι η συσσώρευση μεταλλάξεων και η αύξηση του βαθμού γονιδιωματικής αστάθειας. Η γονιδιωματική αστάθεια λειτουργεί ως «κινητήρια δύναμη» της καρκινογένεσης, διότι επιτρέπει την απόκτηση ποικίλων γενετικών βλαβών, ενεργοποίηση ογκογονιδίων, απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή γονιδίων επιδιόρθωσης — που ενισχύουν την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και την εξελικτική προσαρμοστικότητα των κυττάρων. Ενδεικτικά, κύτταρα με βλάβη στη HR οδό (π.χ. λόγω μεταλλάξεων στα γονίδια BRCA1/2) παρουσιάζουν δυσκολία στην αποκατάσταση DSB και επομένως υψηλότερο φορτίο μεταλλάξεων, γεγονός που συμβάλλει στην καρκινογένεση αλλά ταυτόχρονα τα καθιστά ευάλωτα σε στοχευμένες θεραπείες που «εκμεταλλεύονται» την αδυναμία αυτή [46]. Ανεπάρκεια ή βλάβη σε οποιονδήποτε από αυτούς τους μηχανισμούς οδηγεί σε γονιδιωματική αστάθεια, ένα από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων.

### 1.3.5 Επιδιόρθωση Βλαβών DNA και Σημεία Ελέγχου Κυτταρικού Κύκλου

Η διατήρηση της γενετικής ακεραιότητας των κυττάρων εξαρτάται από την αποτελεσματική λειτουργία εξειδικευμένων συστημάτων επιδιόρθωσης του DNA και από τα σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου [Εικόνα 7]. Οι μηχανισμοί αυτοί συνεργάζονται στενά ώστε να ανιχνεύουν και να αποκαθιστούν τις βλάβες, αναστέλλοντας προσωρινά την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου μέχρι να ολοκληρωθεί επιτυχώς η



**Εικόνα 7.** Κύρια σημεία ελέγχου και επιδιορθωτικοί μηχανισμοί του κυτταρικού κύκλου. Πηγή: Διασκευή από Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, 7η έκδοση, 2022.

επιδιόρθωση [47]. Το πρώτο σημείο ελέγχου, G1/S, αξιολογεί την ακεραιότητα του DNA πριν την αντιγραφή, ενώ το σημείο G2/M διασφαλίζει ότι η αντιγραφή του γενετικού υλικού έχει ολοκληρωθεί σωστά πριν τη μίτωση. Επιπλέον, το σημείο της μίτωσης, γνωστό και ως spindle checkpoint, εξασφαλίζει τη σωστή τοποθέτηση των χρωμοσωμάτων και την ομοιόμορφη κατανομή τους στα θυγατρικά κύτταρα. Όταν οι μηχανισμοί αυτοί αποτύχουν και η κυτταρική διαίρεση συνεχιστεί παρά την ύπαρξη βλαβών, τότε οδηγούμαστε στη διατήρηση και στη διαιώνιση ελαττωματικού γενετικού υλικού [48].

Σημαντικές πρωτεΐνες-ρυθμιστές όπως η p53, η ATM, η ATR και οι κινάσες CHK1 και CHK2 λειτουργούν ως αισθητήρες και μεταβιβαστές των σημάτων βλάβης του DNA, προκαλώντας είτε αναστολή του κυτταρικού κύκλου είτε απόπτωση όταν η βλάβη είναι μη αναστρέψιμη. Η λειτουργία αυτών των σημείων ελέγχου εξαρτάται από το δίκτυο κυκλινών και κυκλινοεξαρτώμενων κινασών (CDKs), που δρουν ως μοριακοί διακόπτες ρυθμίζοντας τη μετάβαση από τη μία φάση του κύκλου στην άλλη [49].

Μεταλλάξεις σε γονίδια που ελέγχουν τη δράση των CDKs ή των αναστολέων τους, όπως τα p16INK4a και p21, οδηγούν σε ανεξέλεγκτη είσοδο στη φάση S και σε συνεχόμενη κυτταρική διαίρεση, φαινόμενο το οποίο παρατηρείται σε καρκινικά κύτταρα [50]. Όταν τα σημεία αυτά αποτύχουν, τα κύτταρα συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται παρά την ύπαρξη βλαβών, γεγονός που ευνοεί τη δημιουργία κακοήθειας.

Αναλυτικότερα, ο μηχανισμός ελέγχου G1/S αποτελεί το πρώτο και πλέον καθοριστικό σημείο ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου, διασφαλίζοντας ότι το DNA είναι ακέραιο πριν την έναρξη της αντιγραφής. Σε περίπτωση βλάβης του γενετικού υλικού, ενεργοποιείται η πρωτεΐνη p53, η οποία μέσω του μεταγραφικού της στόχου p21 αναστέλλει τα σύμπλοκα CDK2/cyclin E, προκαλώντας καθυστέρηση της μετάβασης στη φάση S έως ότου ολοκληρωθεί η επιδιόρθωση. Εάν η βλάβη είναι εκτεταμένη και μη αναστρέψιμη, η ενεργοποιημένη p53 πυροδοτεί αποπτωτικά μονοπάτια, προλαμβάνοντας τη μετάδοση των μεταλλάξεων στα θυγατρικά κύτταρα. Η απώλεια της λειτουργικότητας του G1/S checkpoint επιτρέπει την αντιγραφή αλλοιωμένου DNA, γεγονός που συνιστά πρώιμο στάδιο καρκινογένεσης [51].

Το σημείο ελέγχου G2/M δρα σε μεταγενέστερο στάδιο και διασφαλίζει ότι η αντιγραφή του DNA έχει ολοκληρωθεί πλήρως και χωρίς σφάλματα προτού ξεκινήσει η μίτωση. Οι κινάσες ATM και ATR λειτουργούν ως βασικοί αισθητήρες της βλάβης του DNA, ενεργοποιώντας τους μεταβιβαστές CHK1 και CHK2, οι οποίοι αναστέλλουν τη δραστηριότητα του συμπλόκου CDK1/cyclin B. Με τον τρόπο αυτό, αναστέλλεται προσωρινά η είσοδος στη φάση M έως ότου επιδιορθωθούν οι βλάβες. Εάν η επιδιόρθωση αποτύχει, ενεργοποιούνται μονοπάτια κυτταρικής απόπτωσης ή γήρανσης, προστατεύοντας τη γονιδιωματική σταθερότητα. Η δυσλειτουργία του G2/M checkpoint οδηγεί σε διπλασιασμό μεταλλαγμένου DNA και συμβάλλει στην εμφάνιση χρωμοσωμικών ανωμαλιών [52].

Τέλος, το σημείο ελέγχου της μίτωσης (M checkpoint ή spindle assembly checkpoint) ελέγχει τη σωστή πρόσδεση όλων των χρωμοσωμάτων στα ινίδια της μιτωτικής ατράκτου πριν από την ανάφαση. Η ενεργοποίηση του συμπλόκου SAC (Spindle Assembly Checkpoint) αναστέλλει τη λειτουργία του APC/C (Anaphase Promoting Complex) έως ότου επιτευχθεί σωστή σύνδεση, αποτρέποντας την πρόωρη διαίρεση και την ανομοιόμορφη κατανομή του γενετικού υλικού. Η αποτυχία αυτού του μηχανισμού οδηγεί σε ανευπλοειδία, δηλαδή σε λανθασμένο αριθμό χρωμοσωμάτων, χαρακτηριστικό γνώρισμα πολλών επιθετικών μορφών καρκίνου [53]. Συνολικά, τα τρία checkpoints λειτουργούν ως διαδοχικά φράγματα προστασίας που εξασφαλίζουν την ακεραιότητα του γονιδιώματος και τη φυσιολογική κυτταρική διαίρεση. Ανάμεσα στις γνωστές πρωτεΐνες-κλειδιά που παίζουν ρόλο στους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς υπάρχουν και ολόένα ανακαλύπτονται πλήθος άλλων πρωτεϊνών με εξίσου σημαντικούς ρόλους στους μηχανισμούς αυτούς. Μερικές από αυτές είναι πρωτεΐνες που ανήκουν στην οικογένεια των **HSPs**.

Η οικογένεια των πρωτεϊνών θερμικού σοκ αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά κυτταρικά συστήματα προστασίας από το στρες, συμμετέχοντας στη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας των μακρομορίων. Μεταξύ αυτών, η πρωτεΐνη HSP70 έχει αναδειχθεί ως κεντρικός ρυθμιστής της κυτταρικής απόκρισης σε περιβαλλοντικές, οξειδωτικές και βλάβες DNA. Η έκφρασή της αυξάνεται σημαντικά μετά από κυτταρικό στρες, όπως ακτινοβολία, χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ή οξειδωτική βλάβη, υποδηλώνοντας τον κρίσιμο ρόλο της στη σταθεροποίηση, αναδίπλωση και επιδιόρθωση πρωτεϊνών που εμπλέκονται στους μηχανισμούς αποκατάστασης του DNA [54].

Πέραν της κλασικής της δράσης ως μοριακού συνοδού, η HSP70 συμμετέχει ενεργά στην κυτταρική απόκριση σε βλάβες του DNA, διασυνδέοντας τη διαδικασία επιδιόρθωσης με τα μονοπάτια επιβίωσης και απόπτωσης. Η HSP70 ενεργεί ως μοριακός συνοδός, η οποία πέρα από τη γνωστή της λειτουργία στη διαμόρφωση και σταθεροποίηση πρωτεϊνών υπό κυτταρικό stress, εμπλέκεται άμεσα στην ανταπόκριση του κυττάρου σε βλάβες του DNA. Συγκεκριμένα, η HSP70 συμμετέχει στη μεταφορά πρωτεϊνών στον πυρήνα, υπεύθυνες για τη σωστή αναδίπλωση των πρωτεϊνών-στόχων του μηχανισμού επιδιόρθωσης και για τη διευκόλυνση της πρόσδεσής τους με τα σημεία βλάβης [55]. Με αυτό τον τρόπο, η HSP70 συμβάλλει στην αποτελεσματική λειτουργία των οδών επιδιόρθωσης όπως η BER, η NER και η MMR, και ενισχύει την ικανότητα του κυττάρου να αντιμετωπίζει αλλοιώσεις στο γενετικό υλικό.

Ο καρκίνος αποτελεί μια δυναμική διεργασία, αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης γενετικών βλαβών, γονιδιωματικής αστάθειας και απορρύθμισης των μηχανισμών ελέγχου και επιδιόρθωσης. Η HSP70 αναδεικνύεται ως μοριακός κόμβος που συνδέει την απόκριση στο στρες με τα μονοπάτια επιβίωσης, διατηρώντας την ομοιόσταση του κυττάρου. Η βαθύτερη κατανόηση αυτών των μηχανισμών αποτελεί θεμέλιο για την ολιστική αντιμετώπιση της νόσου.

**«Η ζωή, ακόμη και μέσα στο χάος της μετάλλαξης, πάντα αναζητά ρυθμό»**

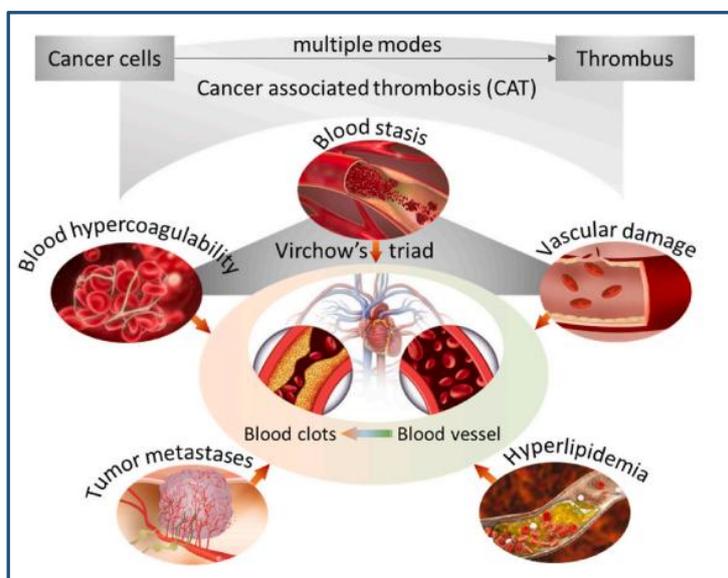
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> - ΚΑΚΡΙΝΟΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

### Εισαγωγή

Η διατήρηση της αιμόστασης αποτελεί θεμελιώδη μηχανισμό επιβίωσης, καθώς εξασφαλίζει την ακεραιότητα του αγγειακού συστήματος. Όταν όμως η ισορροπία αυτή διαταράσσεται, εμφανίζεται η θρόμβωση. Η θρόμβωση αποτελεί μία από τις συχνότερες και πλέον απειλητικές επιπλοκές σε ασθενείς με κακοήθειες, παίζοντας κεντρικό ρόλο στη σύγχρονη ογκολογία και καρδιοαγγειακή υγεία. Περισσότερο από το 20% των περιπτώσεων φλεβικής θρομβοεμβολής (Venous Thromboembolism, VTE) σχετίζονται με την παρουσία καρκίνου, ενώ έχει αποδειχθεί ότι η κακοήθεια αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβου έως και επτά φορές συγκριτικά με υγιείς πληθυσμούς [56].

Το φαινόμενο αυτό, γνωστό και ως σύνδρομο του Trousseau, περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1865 από τον Armand Trousseau, ο οποίος παρατήρησε την παρουσία μεταναστευτικών φλεβικών θρομβώσεων σε ασθενείς με γαστρεντερικά νεοπλάσματα [57]. Έκτοτε, η θρόμβωση που σχετίζεται με καρκίνο (Cancer-Associated Thrombosis, CAT) αναγνωρίζεται όχι μόνο ως επιπλοκή της κακοήθειας, αλλά και ως πρώιμος βιοδείκτης ύπαρξης νεοπλασματικής δραστηριότητας.

Η αιτιολογία της CAT είναι πολυπαραγοντική και αφορά μια περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ νεοπλασματικών κυττάρων, αιμοπεταλίων, ενδοθηλιακών κυττάρων, παραγόντων πήξης και στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος [58].



**Εικόνα 8.** Μηχανισμοί που συμβάλλουν στη δημιουργία θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο. Πηγή: Peng, Q., Zhu, J., Zhang, Y., & Jing, Y. (2024). Blood hypercoagulability and thrombosis mechanisms in cancer patients – A brief review. *Heliyon*, 10(6), e38831.

Η ενεργοποίηση αυτών των παραγόντων δημιουργεί ένα μικροπεριβάλλον με έντονη φλεγμονώδη δραστηριότητα, προαγωγή της πήξης και απώλεια της φυσιολογικής αντιπηκτικής ισορροπίας. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να προκαλέσουν υπερπηκτικότητα του αίματος, βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου και στάση του αίματος - τα τρία στοιχεία της τριάδας του Virchow. Η συνδυασμένη δράση αυτών των μηχανισμών, μαζί με μεταστατικές διεργασίες και υπερλιπιδαιμία, οδηγεί στο σχηματισμό θρόμβων που αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με καρκίνο. **[Εικόνα 8]**

Πλήθος ερευνητικών δεδομένων δείχνουν ότι οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η IL-1, η IL-6 και ο TNF-α, αυξάνουν την έκφραση προπηκτικών μορίων στα καρκινικά κύτταρα και στο ενδοθήλιο, ενισχύοντας τη σύνδεση μεταξύ φλεγμονής και θρόμβωσης. Στην καρδιά αυτής της διεργασίας βρίσκεται και η πρωτεΐνη HSP70, η οποία, πέρα από τον ρόλο της στη σταθεροποίηση των πρωτεϊνών και την επιδιόρθωση του DNA, έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει την φλεγμονώδη απάντηση και συμβάλλει στη διατήρηση ενός προπηκτικού μικροπεριβάλλοντος, ενισχύοντας την αγγειακή δυσλειτουργία και την προσκόλληση αιμοπεταλίων.

Η κλινική σημασία της CAT είναι τεράστια, καθώς αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με καρκίνο μετά την ίδια τη νεοπλασματική νόσο [59]. Η παρουσία θρομβωτικών επεισοδίων επιδεινώνει την πρόγνωση, αυξάνει τη νοσηρότητα και δυσχεραίνει τη χορήγηση αντικαρκινικών θεραπειών, όπως χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία. Επιπλέον, συχνά τα θρομβωτικά επεισόδια προηγούνται της διάγνωσης του καρκίνου, αποτελώντας πρώιμο παθοφυσιολογικό σημάδι ενεργοποίησης του ενδοθηλίου και του ανοσοπηκτικού άξονα. Κατά συνέπεια, η κατανόηση των μηχανισμών που συνδέουν τη νεοπλασία με τη θρόμβωση δεν έχει μόνο προγνωστική και θεραπευτική αξία, αλλά και μοριακή σημασία, καθώς φωτίζει τον ρόλο πρωτεϊνών όπως η HSP70 στην ενδοθηλιακή απόκριση και στη διατήρηση της φλεγμονώδους - προπηκτικής ισορροπίας. Η σημασία της θρόμβωσης στον καρκίνο είναι πλέον αδιαμφισβήτητη, καθώς οι ίδιες βιολογικές διεργασίες που διέπουν την αιμόσταση συμμετέχουν ενεργά και στην εξέλιξη της κακοήθειας.

---

## 2.1 Επιδημιολογία

Η επίπτωση της θρόμβωσης που σχετίζεται με καρκίνο εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως ο τύπος της κακοήθειας, το στάδιο της νόσου, η χορηγούμενη θεραπεία και τα «βιολογικά» χαρακτηριστικά του ίδιου του ασθενούς.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι υψηλότεροι κίνδυνοι παρατηρούνται σε καρκίνους του παγκρέατος, του πνεύμονα και του εγκεφάλου (ιδίως τα γλοιώματα), καθώς και σε αιματολογικές κακοήθειες όπως τα λεμφώματα και η λευχαιμία. Στον παγκρεατικό καρκίνο, έως και το 25% των ασθενών θα εμφανίσουν φλεβική θρόμβωση κατά τη διάρκεια της νόσου, ενώ τα ποσοστά φτάνουν το 15–20% στον καρκίνο του πνεύμονα και το 10–15% στα γλοιώματα [60].

Η εμφάνιση της θρόμβωσης συνήθως συμβαίνει μέσα στους πρώτους έξι μήνες από τη διάγνωση του καρκίνου, περίοδο που χαρακτηρίζεται από έντονη μεταβολική και φλεγμονώδη δραστηριότητα. Η πρόωμη αυτή χρονική συσχέτιση αντικατοπτρίζει την ταχεία ενεργοποίηση των κυτταρικών μηχανισμών πήξης και φλεγμονής υπό την επίδραση καρκινικών κυττάρων και χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Σε προχωρημένα στάδια ή σε μεταστατικές μορφές της νόσου, ο κίνδυνος επανεμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων είναι σημαντικά αυξημένος. Παράγοντες όπως η εξάντληση, η ακινησία και η έκφραση προπηκτικών πρωτεϊνών από τα νεοπλασματικά κύτταρα συμβάλλουν στη διατήρηση μιας χρόνιας προθρομβωτικής κατάστασης, που ενδέχεται να επιμένει ακόμα και μετά το τέλος της θεραπείας [61].

Στην κλινική πράξη, η CAT ευθύνεται για σημαντική επιβάρυνση του συστήματος υγείας, καθώς συνδέεται με παρατεταμένες νοσηλείες, αυξημένες επιπλοκές και καθυστέρηση των αντικαρκινικών θεραπειών. Σε μια μετα-ανάλυση του 2024 [62], η θρόμβωση αναγνωρίστηκε ως η δεύτερη αιτία θανάτου μετά τα νεοπλάσματα, αναδεικνύοντας την ανάγκη για πρόωμο εντοπισμό των ασθενών υψηλού κινδύνου.

Από μοριακής σκοπιάς, η αυξημένη επίπτωση της CAT σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου αποδίδεται σε διαφορές στην έκφραση προπηκτικών παραγόντων και πρωτεϊνών θερμικού σοκ. Σε μελέτες που αφορούν τον παγκρεατικό καρκίνο και τα γλοιώματα, η HSP70 έχει αποδειχθεί ότι υπερεκφράζεται, προάγοντας τη φλεγμονώδη σηματοδότηση μέσω του πυρηνικού παράγοντα NF-κB και επάγοντας την έκφραση του Tissue Factor στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η παρατήρηση αυτή ενισχύει την άποψη ότι η HSP70 δεν αποτελεί μόνο δείκτη κυτταρικού stress, αλλά ενεργό μοριακό μεσολαβητή στη μετάβαση από τη νεοπλαστική φλεγμονή στη θρόμβωση.

---

## 2.2 Παράγοντες Κινδύνου

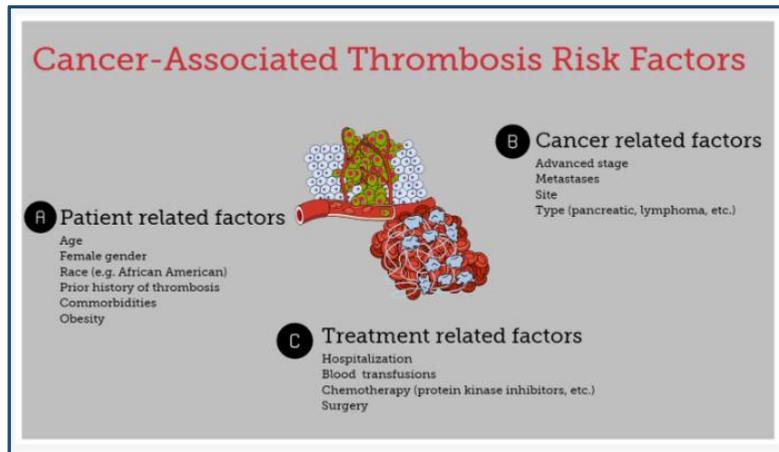
Η παθοφυσιολογία της θρόμβωσης συνοψίζεται κλασικά στην Τριάδα του Virchow, η οποία παραμένει διαχρονικά το βασικό ερμηνευτικό πλαίσιο. Η ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους καρκινοπαθείς είναι αποτέλεσμα συνεργικής δράσης ενδογενών και εξωγενών παραγόντων.

Η ανάπτυξη θρομβωτικών επεισοδίων σε καρκινοπαθείς είναι αποτέλεσμα σύνθετης αλληλεπίδρασης μεταξύ παραγόντων που σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή, τον τύπο του όγκου και τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι λεγόμενοι «ενδογενείς παράγοντες» περιλαμβάνουν τις γενετικές και επίκτητες διαταραχές πήξης, τη γενετική προδιάθεση, τη φλεγμονώδη κατάσταση και τις διαταραχές του ενδοθηλίου, ενώ οι «εξωγενείς παράγοντες» σχετίζονται κυρίως με τη θεραπεία και τις ιατρικές παρεμβάσεις [63].

Μια άλλη κατηγοριοποίηση των παραγόντων κινδύνου είναι αυτή που τους ομαδοποιεί σε τρεις κύριες κατηγορίες:

- (A) Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή - ηλικία, φύλο, φυλή, παχυσαρκία, συννοσηρότητες και προηγούμενο ιστορικό θρόμβωσης.
- (B) Παράγοντες που σχετίζονται με τον καρκίνο - στάδιο, τύπος (π.χ. παγκρεατικός καρκίνος, λέμφωμα), εντόπιση και παρουσία μεταστάσεων.
- (C) Παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία - νοσηλεία, μεταγγίσεις αίματος, χημειοθεραπεία και χειρουργικές επεμβάσεις. [Εικόνα 9]

Σε μοριακό επίπεδο, η ηλικία άνω των 60 ετών, η παχυσαρκία, ο καθιστικός τρόπος ζωής και η προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια συμβάλλουν στη μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα και στην αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος της θρομβίνης. Η ύπαρξη προηγούμενου



**Εικόνα 9.** Παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (Cancer-Associated Thrombosis, CAT). Πηγή: Tsantes, A. G. et al. (2024). Cancer-Associated Thrombosis: Pathophysiology, Laboratory Assessment, and Current Guidelines. *Cancers*, 16(11), 2082.

επεισοδίου θρόμβωσης ή κληρονομικής θρομβοφιλίας, όπως η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden, αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο μέσω ενίσχυσης της αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Στους καρκινοπαθείς, οι μηχανισμοί αυτοί εντείνονται λόγω της φλεγμονώδους κατάστασης, της απελευθέρωσης κυτταροκινών και της συστηματικής ενεργοποίησης του ενδοθηλίου.

Όσον αφορά τους παράγοντες που σχετίζονται με τον ίδιο τον όγκο, η έκταση, το στάδιο και η παρουσία μεταστάσεων καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό τον βαθμό προπηκτικότητας. Οι νεοπλασματικές μάζες εκκρίνουν προπηκτικές ουσίες όπως ο Tissue Factor (TF) και ο Cancer Procoagulant, ενώ απελευθερώνουν μικροσωματίδια (microparticles) που φέρουν ενεργούς παράγοντες πήξης [64].

Παράλληλα, οι κυτταροκίνες IL-1, IL-6 και TNF-α προάγουν τη φλεγμονή και διεγείρουν την παραγωγή θρομβίνης, μετατρέποντας το ενδοθήλιο από αντιπηκτικό σε προπηκτικό. Ειδικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η εμπλοκή της HSP70 στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η εξωκυττάρια μορφή της (eHSP70) έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιεί τους υποδοχείς TLR2 και TLR4 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας έκκριση IL-6 και έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως ICAM-1 και VCAM-1.

Αυτή η διεργασία ενισχύει την προσκόλληση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα, συμβάλλοντας στην έναρξη της θρομβωτικής αλυσιδωτής αντίδρασης. Παράλληλα, η HSP70 επηρεάζει και τη σταθερότητα των μικροσωματιδίων που απελευθερώνονται από τα καρκινικά κύτταρα, προσδίδοντάς τους μεγαλύτερη ικανότητα ενεργοποίησης της πήξης.

Η θεραπεία του καρκίνου αποτελεί έναν ακόμη καθοριστικό παράγοντα κινδύνου. Φάρμακα όπως η cisplatin, η thalidomide και οι αναστολείς της αγγειογένεσης (π.χ. bevacizumab) προάγουν την ενδοθηλιακή βλάβη και τη φλεγμονώδη απόκριση, ενεργοποιώντας τα αιμοπετάλια και αυξάνοντας τη θρομβογένεση [65].

Η παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων, οι παρατεταμένες νοσηλείες και η ακινησία ενισχύουν περαιτέρω την προθρομβωτική επιβάρυνση, καθιστώντας τη CAT αποτέλεσμα τόσο συστηματικών όσο και ιατρογενών παραγόντων. Πέρα από τους μηχανικούς παράγοντες, όμως, η σύγχρονη έρευνα έχει αναδείξει έναν περίπλοκο ιστό μοριακών διεργασιών που καθορίζουν τη θρομβογένεση.

### 2.3 Παθοφυσιολογία της Θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο

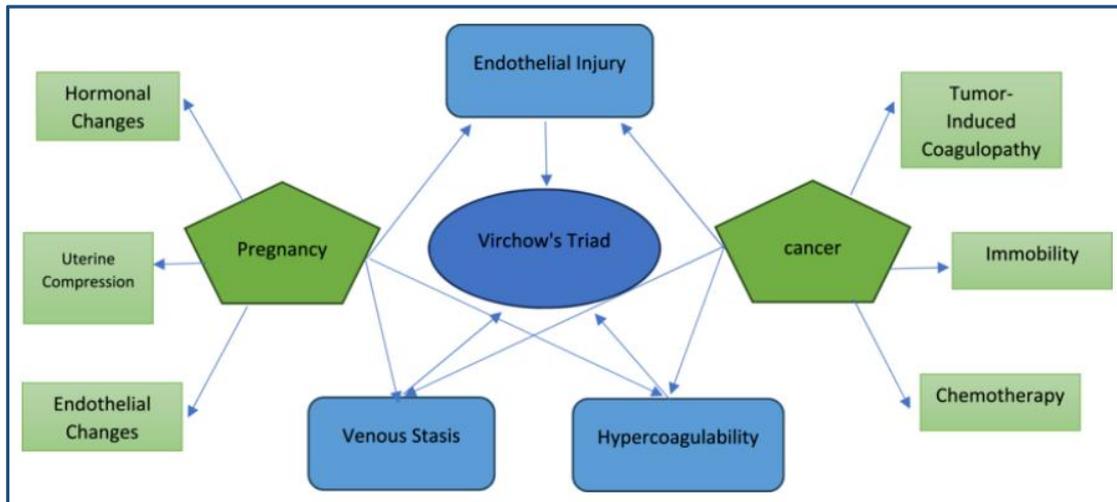
Η θρόμβωση αποτελεί αποτέλεσμα μιας αλληλουχίας μοριακών αλληλεπιδράσεων που εμπλέκουν αιμοπετάλια, ενδοθήλιο και πρωτεΐνες της πήξης. Έχει αποδειχθεί ότι, φυσιολογικά, κατά τον τραυματισμό ενός αιμοφόρου αγγείου, ενεργοποιούνται δύο αλληλοεξαρτώμενες και διαδοχικές βιολογικές διεργασίες: η αιμόσταση και η επακόλουθη πήξη του αίματος. Πρόκειται για θεμελιώδεις φυσιολογικούς μηχανισμούς του οργανισμού, οι οποίοι ενεργοποιούνται ως άμεση αμυντική απόκριση με σκοπό τη διατήρηση της αιματικής και αγγειακής ομοιόστασης. Η ομαλή λειτουργία τους εξασφαλίζει την έγκαιρη διακοπή της αιμορραγίας χωρίς υπερβολική ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού. Ωστόσο, η λεπτή ισορροπία —που διέπει τις δύο αυτές διαδικασίες και μοιάζει με τον «ζυγό» που αναφέρεται στα αρχικά κεφάλαια— ανάμεσα στην προπηκτική και την αντιπηκτική δραστηριότητα είναι ζωτικής σημασίας· η διατάραξή της, ακόμη και ελάχιστη, μπορεί να οδηγήσει είτε σε παθολογική αιμορραγία είτε σε θρομβωτικά φαινόμενα με σοβαρές κλινικές συνέπειες.

Η διαδικασία της αιμόστασης ξεκινά αμέσως μετά από τραυματισμό του αιμοφόρου αγγείου και εξελίσσεται σε τέσσερα βασικά στάδια. [Εικόνα 9] Πρώτα, κατά τη φάση της αγγειακής βλάβης, διαρρέουν κύτταρα του αίματος και ενεργοποιούνται ενδοθηλιακοί μηχανισμοί άμυνας. Ακολουθεί ο αγγειόσπασμος, όπου οι λείες μυϊκές ίνες του αγγειακού τοιχώματος συσπώνται τοπικά, μειώνοντας την απώλεια αίματος.

Στη συνέχεια, κατά τη φάση σχηματισμού του αιμοπεταλιακού θρόμβου, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται από χημικά σήματα και έρχονται σε επαφή με το εκτεθειμένο κολλαγόνο, προσκολλώνται μεταξύ τους και απελευθερώνουν ουσίες που ενισχύουν περαιτέρω την προσκόλλησή τους, δημιουργώντας συσσωματώματα. Τέλος, στη φάση της πήξης, στην οποία και θα επικεντρωθούμε, ενεργοποιούνται οι πηκτικοί παράγοντες που μετατρέπουν

το ινωδογόνο σε ινώδες, σχηματίζοντας ένα σταθερό πλέγμα το οποίο εγκλωβίζει αιμοπετάλια και ερυθρά αιμοσφαίρια, ολοκληρώνοντας έτσι τον σχηματισμό του θρόμβου.

Η θρόμβωση ορίζεται ως η παθολογική δημιουργία θρόμβου αίματος μέσα στο αγγειακό δίκτυο, χωρίς να υπάρχει αγγειακή βλάβη. Φυσιολογικά, η διαδικασία πήξης είναι ένας προστατευτικός μηχανισμός που ενεργοποιείται για να περιορίσει την απώλεια αίματος μετά από αγγειακή βλάβη. Όταν όμως η διαδικασία αυτή ενεργοποιείται παράτυπα ή



**Εικόνα 10.** Σχηματική απεικόνιση της Τριάδας του Virchow και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών μέσω των οποίων η κύηση και ο καρκίνος συμβάλλουν στην ανάπτυξη θρόμβωσης. Οι παράγοντες αυτοί, ενδοθηλιακή βλάβη, φλεβική στάση και υπερπηκτικότητα, αλληλεπιδρούν και προάγουν τη δημιουργία θρόμβων στο αγγειακό σύστημα. Πηγή: Vaezi, A., Rafiei, S. K. S., Amiri, B., & Deravi, N. (2025). The Impact of Malignancy on the Risk of Venous Thromboembolism in Pregnant Women: A Systematic Review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, April 2025.

υπερβολικά, οδηγεί σε σχηματισμό θρόμβου εντός του αγγείου, προκαλώντας απόφραξη της κυκλοφορίας και επακόλουθη ισχαιμία ιστών.

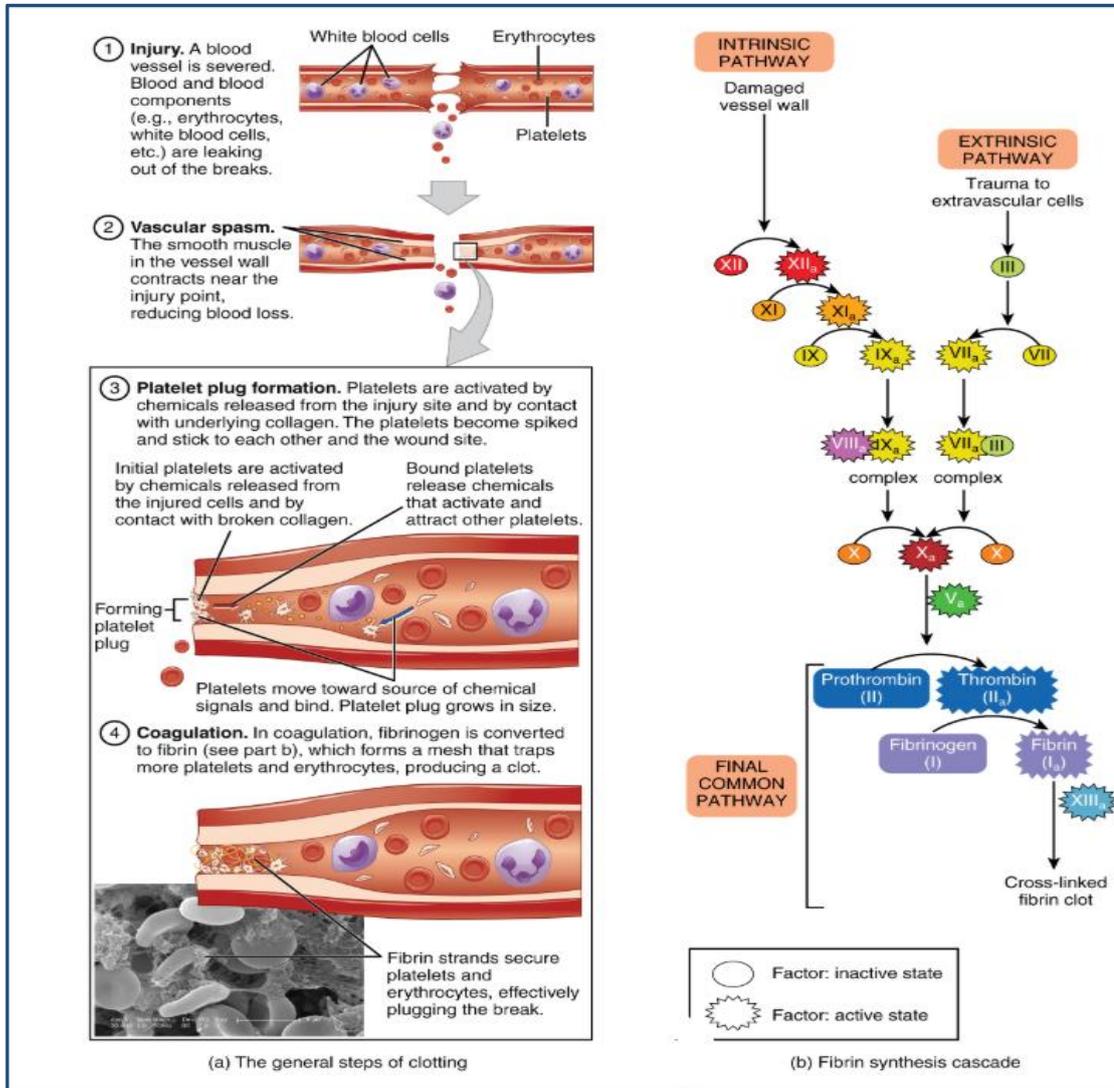
Η ομοίωση του αιμοστατικού μηχανισμού «ζυγιάζεται» μεταξύ πήξης και ινωδολύσης και περιλαμβάνει τρία βασικά στοιχεία, γνωστά ως τριάδα του Virchow, η ισορροπία των οποίων μπορεί να επηρεαστεί τόσο από φυσιολογικές καταστάσεις (όπως η κύηση) όσο και από παθολογικές, όπως ο καρκίνος [**Εικόνα 10**]:

1. Βλάβη του ενδοθηλίου
2. Αργή ή στάσιμη ροή αίματος
3. Υπερπηκτικότητα

Η διαταραχή ενός ή περισσότερων από τα παραπάνω στοιχεία οδηγεί στην ενεργοποίηση της αλυσίδας, στην παραγωγή θρομβίνης και, τελικά, στη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες, σχηματίζοντας ένα σταθερό αιμοστατικό πλέγμα.

## Εξωγενές και Ενδογενές Μονοπάτι Πήξης

Η πήξη του αίματος επιτυγχάνεται μέσω δύο κύριων οδών: του εξωγενούς και του ενδογενούς μονοπατιού, τα οποία τελικά συγκλίνουν στην κοινή οδό. [Εικόνα 11]



**Εικόνα 11.** Σχηματική αναπαράσταση των μηχανισμών αιμόστασης και των οδών πήξης του αίματος. (α) Τα βασικά στάδια της αιμόστασης περιλαμβάνουν: αγγειακή σύσπαση, δημιουργία αιμοπεταλιακού θρόμβου και σχηματισμός ινώδους θρόμβου. (β) Διάγραμμα της ενδογενούς και εξωγενούς οδού πήξης που συγκλίνει στην κοινή οδό, οδηγώντας στη μετατροπή προθρομβίνης σε θρομβίνη και ινωδογόνου σε ινώδες. Πηγή: OpenStax, *Anatomy and Physiology, 2nd edition*. OpenStax CNX, 2023.

### 1. Εξωγενές μονοπάτι:

Το εξωγενές μονοπάτι ενεργοποιείται αμέσως μετά από αγγειακή βλάβη, όταν εκτίθεται ο ιστικός παράγοντας (Tissue Factor, TF), μια πρωτεΐνη που φυσιολογικά βρίσκεται στο υποενδοθήλιο. Ο TF συνδέεται με τον παράγοντα VII, σχηματίζοντας το σύμπλοκο TF-VII<sub>a</sub>, το οποίο ενεργοποιεί τον παράγοντα X προς X<sub>a</sub>.

## 2. Ενδογενές μονοπάτι

Το ενδογενές μονοπάτι ενεργοποιείται χωρίς την ανάγκη εξωτερικού παράγοντα, όταν το αίμα έρθει σε επαφή με αρνητικά φορτισμένες ομάδες (π.χ. κολλαγόνο, υποενδοθήλιο). Ενεργοποιείται διαδοχικά η σειρά παραγόντων XII → XI → IX → VIII, και τελικά ο παράγοντας X προς Xa, όπως και στο εξωγενές μονοπάτι.

## 3. Κοινή οδός

Και οι δύο οδοί οδηγούν στην ενεργοποίηση του παράγοντα X, ο οποίος μαζί με τον παράγοντα V και ιόντα  $Ca^{2+}$  σχηματίζει το προθρομβινικό σύμπλοκο. Αυτό μετατρέπει την προθρομβίνη (παράγοντας II) σε θρομβίνη (IIa), η οποία μετατρέπει το ινωδογόνο (παράγοντας I) σε ινώδες — το κύριο συστατικό του θρόμβου. Η θρομβίνη ενεργοποιεί επίσης τα αιμοπετάλια, ενισχύοντας την τοπική συσσώρευση και σταθεροποίηση του θρόμβου.

Η θρόμβωση που επάγεται από κακοήθειες (Cancer-Associated Thrombosis, CAT) αποτελεί μια από τις πλέον αναγνωρισμένες και πολύπλοκες επιπλοκές του καρκίνου, συνδέοντας τη νεοπλασματική βιολογία με τη διαταραχή της αιμόστασης. Ο καρκίνος διαταράσσει τη φυσιολογική ισορροπία μεταξύ προπηκτικών και αντιπηκτικών μηχανισμών, οδηγώντας σε παθολογική ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και σχηματισμό θρόμβων χωρίς εμφανή αγγειακή βλάβη. Αυτή η προθρομβωτική κατάσταση προκύπτει από άμεσες δράσεις καρκινικών κυττάρων, που εκφράζουν ή απελευθερώνουν προπηκτικά μόρια όπως ο ιστικός παράγοντας (Tissue Factor, TF), καθώς και από έμμεσες επιδράσεις, όπως φλεγμονώδεις διεργασίες, κυτταροκίνες και άλλα.

Επομένως, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της ΚΑΘ μπορούν να χωριστούν σε δύο κύριες κατηγορίες: άμεσους και έμμεσους μηχανισμούς, οι οποίοι διευκρινίζουν την πολυπλοκότητα μιας τόσο κοινής και επαχθούς κλινικής οντότητας.[66]

### 2.4 Άμεσοι Μηχανισμοί Θρόμβωσης που Σχετίζεται με τον Καρκίνο

Η θρόμβωση που συνοδεύει τον καρκίνο αποτελεί μία από τις πλέον πολύπλοκες και μελετημένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ δύο συστημάτων - της αιμόστασης και της ογκογένεσης. Οι άμεσοι μηχανισμοί αφορούν ουσίες που παράγονται ή εκκρίνονται άμεσα από τα καρκινικά κύτταρα και προκαλούν ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης ή των αιμοπεταλίων χωρίς τη μεσολάβηση φλεγμονής ή έμμεσων παραγόντων. [Εικόνα 12]

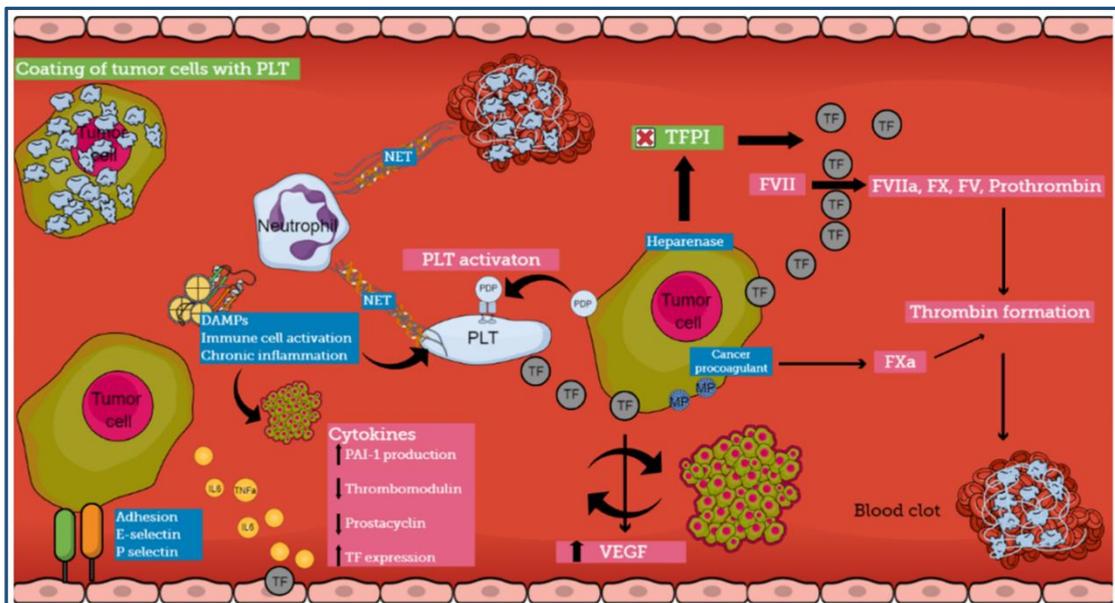
#### 2.4.1 Tissue Factor (TF) και Πρωτογενής Ενεργοποίηση της Πήξης

Η θρόμβωση που συνοδεύει τον καρκίνο αποτελεί αποτέλεσμα πολλαπλών και αλληλένδετων μηχανισμών, στους οποίους ο ιστικός παράγοντας (Tissue Factor, TF ή παράγοντας III) κατέχει κεντρική θέση. Ο TF είναι μία μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που

φυσιολογικά εκφράζεται σε υποενδοθηλιακά κύτταρα, όπως ινοβλάστες και λείες μυϊκές ίνες, και ενεργοποιεί την εξωγενή οδό πήξης μετά από αγγειακή βλάβη. Στο πλαίσιο της νεοπλασίας, ωστόσο, ο TF εκφράζεται παθολογικά σε κύτταρα του όγκου και σε ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας υπερπηκτικότητα ακόμη και απουσία τραυματισμού.

Η υπερέκφραση του TF από τα καρκινικά κύτταρα ενεργοποιεί την οδό του παράγοντα VII, οδηγώντας στην παραγωγή του παράγοντα Xa και τελικά στη δημιουργία θρομβίνης και ινώδους. Αυτός ο μηχανισμός δεν περιορίζεται τοπικά· μέσω της έκκρισης εξωκυτταρικών κυστιδίων (extracellular vesicles – EVs) που φέρουν ενεργό TF, το προπηκτικό σήμα διαχέεται στη συστηματική κυκλοφορία, ευνοώντας τον σχηματισμό θρόμβων σε απομακρυσμένες περιοχές [66].

Η αυξημένη δραστηριότητα του TF έχει περιγραφεί σε μια πληθώρα κακοηθειών, με πιο



**Εικόνα 12.** Μηχανισμός καρκινোসεπαγόμενης θρόμβωσης. Τα καρκινικά κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες, ιστικό παράγοντα (TF) και EVTFs, τα οποία ενεργοποιούν αιμοπετάλια (PLTs), ουδετερόφιλα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Η αλληλεπίδραση αυτή οδηγεί στην ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης μέσω του παράγοντα VII και του παράγοντα X, με τελικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό θρόμβου. Παράλληλα, η φλεγμονώδης απόκριση, η αγγειογένεση (μέσω VEGF) και η καταστολή φυσιολογικών αντιπηκτικών μηχανισμών (όπως προστακυκλίνη) ενισχύουν περαιτέρω την υπερπηκτικότητα. Πηγή: Πηγή: Tsantes, A. G. et al. (2024). Cancer-Associated Thrombosis: Pathophysiology, Laboratory Assessment, and Current Guidelines. *Cancers*, 16(11), 2082.

χαρακτηριστικά παραδείγματα τον παγκρεατικό αδενοκαρκίνο (PDAC), το γλοιοβλάστωμα και τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Σε αυτά τα νεοπλάσματα, μεταλλάξεις σε ογκογονίδια όπως τα KRAS και TP53, καθώς και απώλεια του PTEN, έχουν βρεθεί να ενισχύουν την έκφραση του TF μέσω σηματοδοτικών οδών που εμπλέκουν τον NF-κB και το MAPK μονοπάτι. Επιπλέον, αναδιατάξεις στο γονίδιο ALK σχετίζονται με αυξημένη παραγωγή TF και υψηλότερα ποσοστά φλεβικών θρομβώσεων, πιθανώς μέσω επαγωγής της επιθηλιομεσεγχευματικής μετάβασης (EMT)

στα νεοπλασματικά κύτταρα. Η EMT, πέραν της συμβολής της στη μεταστατική ικανότητα, ενισχύει και την προπηκτική δραστηριότητα του όγκου.

Σε μοριακό επίπεδο, η HSP70 έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχει στη ρύθμιση της δραστηριότητας του TF. Σε καρκινικά κύτταρα που υφίστανται οξειδωτικό στρες ή φλεγμονώδη διέγερση, η αυξημένη ενδοκυττάρια έκφραση της HSP70 προστατεύει τον TF από αποικοδόμηση, διασφαλίζοντας τη σταθερότητά του στη μεμβράνη. Αντίθετα, η εξωκυττάρια HSP70 (eHSP70) μπορεί να ενεργοποιήσει τα μονοκύτταρα μέσω των υποδοχέων TLR4, προκαλώντας δευτερογενή έκφραση TF και ενίσχυση της τοπικής προπηκτικής απόκρισης.

Η HSP70 λειτουργεί έτσι ως «μεταφραστής» του κυτταρικού στρες σε φλεγμονώδη και θρομβωτικά σήματα, ενοποιώντας τη μοριακή βιολογία της φλεγμονής με την παθοφυσιολογία της αιμόστασης.

Η συμβολή του TF στη δημιουργία εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVTF) έχει τεκμηριωθεί σε πολλούς τύπους καρκίνου, όπως ο παγκρεατικός, ο ωθηκικός και ο γαστρεντερικός. Τα EVs είναι πολύ μικρά κυστίδια (σαν μικροσκοπικές «φυσαλίδες») που απελευθερώνονται από τα κύτταρα στο εξωκυττάριο περιβάλλον. Περιέχουν πρωτεΐνες, λιπίδια, RNA, και βιοδραστικά μόρια και δρουν ως μέσα επικοινωνίας μεταξύ κυττάρων. Ανάλογα με το μέγεθος και τον τρόπο σχηματισμού, διακρίνονται σε:

- Εξωσώματα (exosomes) → πολύ μικρά (30–150 nm), προέρχονται από ενδοκύττωση.
- Μικροσωματίδια (microparticles ή microvesicles) → μεγαλύτερα (100–1000 nm), αποκόπτονται απευθείας από την κυτταρική μεμβράνη.
- Αποπτωτικά σωμάτια (apoptotic bodies) → σχηματίζονται κατά την απόπτωση.

Τα μικροσωματίδια αυτά μεταφέρουν ενεργό TF και φωσφατιδυλσερίνη, σχηματίζοντας επιφάνειες στις οποίες μπορούν να συναρμολογηθούν σύμπλοκα παραγόντων πήξης. Η παρουσία τους στο πλάσμα συσχετίζεται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης, ιδίως σε ασθενείς με Αδενοκαρκίνωμα Παγκρεατικού Πόρου. Παρότι ορισμένες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν αυτή τη συσχέτιση, οι περισσότερες υποδεικνύουν ότι το σύμπλεγμα TF–EVs αποτελεί βασικό μοριακό υπόβαθρο της καρκινογενούς υπερπηκτικότητας.

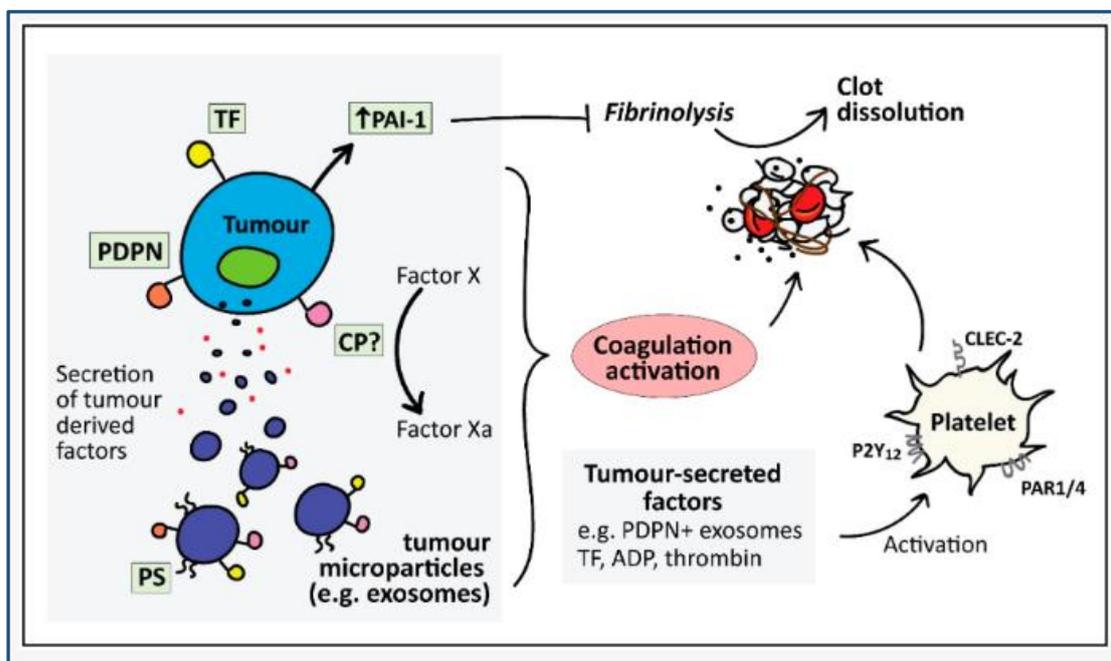
Η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου από τα EVTFs, καθώς και η απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, δημιουργούν ένα φαύλο κύκλο φλεγμονής και πήξης. Η HSP70 ενισχύει αυτόν τον κύκλο, ενεργοποιώντας το NF-κB και επάγοντας την έκφραση TF σε μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Ως αποτέλεσμα, διαμορφώνεται ένα μικροπεριβάλλον προθρομβωτικό, πλούσιο σε κυτταροκίνες και θρομβίνη, το οποίο διευκολύνει τόσο την ανάπτυξη θρόμβων όσο και τη μετάσταση του όγκου.

Συνοψίζοντας, ο TF δεν αποτελεί απλώς έναν μεσολαβητή πήξης, αλλά έναν πολυλειτουργικό ρυθμιστή που συνδέει την ογκογένεση, τη φλεγμονή και τη θρόμβωση.

Η HSP70, μέσω της σταθεροποίησης και επαγωγής του TF, καθίσταται βασικός μοριακός τροποποιητής αυτής της σχέσης, υποδηλώνοντας ότι η αναστολή της HSP70 ή η ρύθμιση του TF θα μπορούσαν να αποτελέσουν νέα θεραπευτικά μονοπάτια για την πρόληψη της CAT. Πέρα από τον ιστικό παράγοντα, έχει αναγνωριστεί και η podoplanin (PDPN), μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται παθολογικά σε ποικίλους τύπους νεοπλασιών

#### 2.4.2 Ενεργοποίηση Αιμοπεταλίων και Ρόλος της Podoplanin (PDPN)

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αποτελεί έναν από τους πλέον κρίσιμους μηχανισμούς μέσω των οποίων ο καρκίνος οδηγεί σε υπερπηκτικότητα και σχηματισμό θρόμβων. Τα αιμοπετάλια, εκτός από τη φυσιολογική τους συμμετοχή στην αιμόσταση, διαδραματίζουν σημαντικούς ρόλους στον καρκίνο ως λειτουργικοί μεσολαβητές μεταξύ όγκου,



**Εικόνα 13.** Άμεσοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο. Τα καρκινικά κύτταρα εκκρίνουν πολλούς προπηκτικούς παράγοντες όπως τον ιστικό παράγοντα (TF), την ποδοπλανίνη (PDPN), φωσφατιδυλοσερίνη (PS), καθώς και πιθανώς τον προπηκτικό του καρκίνου (CP). Αυτοί οι παράγοντες, μαζί με μικροσωματίδια όπως εξωσώματα, ενεργοποιούν τον παράγοντα X προς Xa και οδηγούν σε ενεργοποίηση της πήξης. Παράλληλα, παράγοντες όπως ο PAI-1 αναστέλλουν τη ινωδόλυση, περιορίζοντας τη διάλυση του θρόμβου. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται μέσω υποδοχέων όπως οι CLEC-2, P2Y<sub>12</sub> και PAR1/4, συμβάλλοντας περαιτέρω στη θρομβογένεση. Πηγή: Abdol Razak, N. B., Jones, G., Bhandari, M., Berndt, M. C., & Metharom, P. (2018). Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers*, 10(10), 380.

φλεγμονής και πήξης. [Εικόνα 13]

Τα καρκινικά κύτταρα διαθέτουν την ικανότητα να αλληλεπιδρούν άμεσα με τα αιμοπετάλια, ενεργοποιώντας τα μέσω διαφόρων μορίων προσκόλλησης επιφανείας και εκκρινόμενων παραγόντων. Ένα από τα σημαντικότερα μόρια που μεσολαβούν αυτή τη διαδικασία είναι η podoplanin (PDPN), μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που

εκφράζεται παθολογικά σε ποικίλους τύπους νεοπλασιών, όπως το γλοιοβλάστωμα, το μεσοθηλίωμα, ο καρκίνος του παγκρέατος και ο καρκίνος του πνεύμονα.

Η πρωτεΐνη αυτή έχει αναγνωριστεί ως ένας ισχυρός ενεργοποιητής και συσσωρευτής αιμοπεταλίων. Η PDPN αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα C-type lectin-like receptor 2 (CLEC-2) στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, προκαλώντας την ενεργοποίησή τους και επάγοντας συσώρευση, απελευθέρωση κοκκίων και παραγωγή θρομβίνης. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία μικροθρόμβων γύρω από τα καρκινικά κύτταρα, οι οποίοι όχι μόνο προστατεύουν τα κύτταρα αυτά από το ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά και διευκολύνουν τη μετάσταση μέσω της προσκόλλησης στα τοιχώματα του ενδοθηλίου [67].

Πέρα από την άμεση αλληλεπίδραση PDPN–CLEC-2, τα εξωκυτταρικά κυστίδια που απελευθερώνονται από τους όγκους μεταφέρουν ενεργό PDPN, επιτρέποντας την εξ αποστάσεως ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Αυτή η μηχανιστική διάσταση είναι ιδιαίτερα έντονη σε καρκίνους όπως ο παγκρεατικός και ο κολοορθικός, όπου έχει καταγραφεί παρουσία PDPN+ EVs στο πλάσμα. Τα κυστίδια αυτά συνεισφέρουν στη διασπορά της προπηκτικής δραστηριότητας και στη δημιουργία ενός αιμοπεταλιακού μικροπεριβάλλοντος υπέρ της θρόμβωσης [68].

Η HSP70 φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο και σε αυτή τη διεργασία. Εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει ότι η HSP70 ρυθμίζει τη σταθερότητα και την στρατολόγηση της PDPN, προάγοντας την επιφανειακή της έκφραση σε καρκινικά κύτταρα. Παράλληλα, η εξωκυττάρια HSP70 μπορεί να ενεργοποιήσει τα αιμοπετάλια μέσω υποδοχέων TLR2/4, ενισχύοντας την απελευθέρωση παραγόντων όπως ADP, σεροτονίνη και θρομβοξάνη A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), οι οποίοι με τη σειρά τους ενισχύουν την τοπική συσώρευση αιμοπεταλίων. Αυτή η αμφίδρομη σχέση HSP70–PDPN–αιμοπεταλίων οδηγεί στη δημιουργία ενός αυτοενισχυόμενου κύκλου προπηκτικής δραστηριότητας (θετική ανατροφοδότηση) [69].

Επιπλέον, καρκινικά κύτταρα απελευθερώνουν προπηκτικούς αγωνιστές αιμοπεταλίων, όπως η ADP και η θρομβίνη, που λειτουργούν μέσω των υποδοχέων P2Y<sub>1</sub> και P2Y<sub>12</sub>, επιταχύνοντας τη συσώρευση αιμοπεταλίων και τη δημιουργία ινώδους. Στην περίπτωση των παγκρεατικών όγκων, έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση των επιπέδων θρομβίνης στο πλάσμα, γεγονός που εξηγεί την ιδιαίτερα υψηλή θρομβογενετική δυναμική αυτών των κακοηθειών [70].

Παράλληλα, οι μουκίνες (ή βλεννίνες), μεγάλα γλυκοπρωτεϊνικά μόρια που υπερεκφράζονται σε πολλούς τύπους καρκίνου, συμβάλλουν επίσης στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Οι μουκίνες συνδέονται με τις σελεκτίνες (P- και L-selectin) στα αιμοπετάλια και στα ουδετερόφιλα, προάγοντας σχηματισμό μικροθρόμβων πλούσιων σε αιμοπετάλια. Η διαδικασία αυτή ενισχύει τη διασπορά καρκινικών κυττάρων και την επιβίωσή τους στην κυκλοφορία, υπογραμμίζοντας τον στενό δεσμό μεταξύ πήξης και μετάστασης [71].

Συνολικά, η PDPN και οι συνδεδεόμενοι μηχανισμοί αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης συνθέτουν ένα κρίσιμο μονοπάτι της καρκινοσχετιζόμενης θρόμβωσης. Μέσα από τη

συνέργεια της HSP70, του TF και των PDPN+ EVs, διαμορφώνεται ένα σύνθετο θρομβωτικό δίκτυο, στο οποίο τα καρκινικά κύτταρα εκμεταλλεύεται τους φυσιολογικούς μηχανισμούς αιμόστασης για να εξασφαλίσει την ανάπτυξη της, τη μετάσταση και την ανοσολογική της προστασία.

#### **2.4.3 Ο Ρόλος του Αναστολέα του Ενεργοποιητή του Πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) και η Διαταραχή της Ινωδόλυσης**

Η ινωδόλυση, δηλαδή η φυσιολογική διάσπαση του ινώδους μετά τη δημιουργία του θρόμβου, αποτελεί έναν από τους βασικούς μηχανισμούς που διατηρούν την ισορροπία της αιμόστασης. Στον καρκίνο, όμως, το σύστημα αυτό παρουσιάζει σοβαρή διαταραχή, οδηγώντας σε παθολογική υπερπηκτικότητα. Κεντρικό ρόλο σε αυτή τη διαταραχή κατέχει ο Αναστολέας του Ενεργοποιητή του Πλασμινογόνου τύπου 1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1), μια σερινοπρωτεάση που φυσιολογικά ελέγχει τη δράση του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) και της ουροκινάσης (uPA) [72].

Στους ασθενείς με κακοήθειες, παρατηρείται σημαντική αύξηση των επιπέδων του PAI-1 τόσο στο πλάσμα όσο και στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Ο PAI-1 εμποδίζει την αποδόμηση του ινώδους και περιορίζει τη δραστηριότητα της πλασμίνης, οδηγώντας σε συσσώρευση θρόμβων και σε παρατεταμένη σταθερότητα του ινώδους πλέγματος. Η συνέπεια είναι μια κατάσταση παρατεταμένης υπερπηκτικότητας, η οποία ευνοεί τη δημιουργία φλεβικών θρομβώσεων και μικροθρόμβων σε διάφορα όργανα [73]. Αυξημένα επίπεδα PAI-1 έχουν καταγραφεί σε πολλές μορφές καρκίνου, όπως το μελάνωμα, ο καρκίνος του παχέος εντέρου, του μαστού και κυρίως του παγκρέατος, όπου συσχετίζονται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (DIC) και μειωμένης αιματικής ροής στα τριχοειδή. Παράλληλα, η χορήγηση αντιαγγειογενετικών φαρμάκων όπως το bevacizumab φαίνεται να επιδεινώνει το φαινόμενο, καθώς προκαλεί αύξηση των επιπέδων του PAI-1 τόσο στο πλάσμα όσο και στον ιστό του όγκου, οδηγώντας σε έντονη προπηκτική δράση [74].

Σε μοριακό επίπεδο, η έκφραση του PAI-1 ρυθμίζεται από κυτταροκίνες όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), που δρουν μέσω ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB [75]. Εδώ εντάσσεται και ο ρόλος της πρωτεΐνης θερμικού σοκ HSP70, η οποία συμμετέχει στη σταθεροποίηση του PAI-1 και ενισχύει τη δράση του σε συνθήκες οξειδωτικού στρες. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η HSP70 προστατεύει τον PAI-1 από αποικοδόμηση, επιτρέποντάς του να διατηρεί παρατεταμένη αντι-ινωδολυτική δράση [76]. Παράλληλα, η εξωκυττάρια HSP70 μπορεί να προκαλέσει απελευθέρωση PAI-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενισχύοντας περαιτέρω τη διαταραχή της ινωδόλυσης [77].

Αυτή η συνεργική λειτουργία PAI-1 και HSP70 συμβάλλει στην εγκατάσταση ενός ανθεκτικού, προθρομβωτικού μικροπεριβάλλοντος, το οποίο όχι μόνο ενισχύει τη θρομβογένεση, αλλά συνδέεται και με την επιθετικότητα του όγκου. Η αυξημένη

συγκέντρωση PAI-1 σχετίζεται με προώθηση της αγγειογένεσης, αύξηση της διεισδυτικής ικανότητας των καρκινικών κυττάρων και αποφυγή της απόπτωσης [78]. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η μέτρηση της δραστηριότητας του PAI-1 (και όχι απλώς της συγκέντρωσής του) είναι πιο αξιόπιστος δείκτης για την πρόβλεψη θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχουν αναφερθεί περιοδικές αυξήσεις της δραστηριότητας του PAI-1, που συμπίπτουν με φάσεις αυξημένου ογκολογικού φορτίου ή έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης [79]. Συνοψίζοντας, ο PAI-1 αποτελεί βασικό παράγοντα παθολογικής αναστολής της ινωδολύσης στον καρκίνο. Μέσω της συνεργίας του με την HSP70, ενισχύει τη σταθερότητα του θρόμβου, περιορίζει την αποδόμησή του και συμβάλλει καθοριστικά στη δημιουργία της καρκινοσχετιζόμενης υπερπηκτικής κατάστασης. Η στοχευμένη ρύθμιση της HSP70 ή η αναστολή του PAI-1 θα μπορούσαν στο μέλλον να αποτελέσουν καινοτόμες θεραπευτικές στρατηγικές για την πρόληψη της καρκινικής θρόμβωσης [80].

#### **2.4.4 Το προπηκτικό του καρκίνου (Cancer Procoagulant, CP)**

Το προπηκτικό του καρκίνου (Cancer Procoagulant, CP) αποτελεί μια πρωτεΐση κυστεΐνης με τη μοναδική ικανότητα να ενεργοποιεί απευθείας τον Παράγοντα X (FX), παρακάμπτοντας την ανάγκη συμμετοχής του συμπλέγματος TF/VIIa. Αρχικά απομονώθηκε από κακοήγη ιστό κουνελιού και στη συνέχεια εντοπίστηκε σε ανθρώπινα καρκινώματα με υψηλή προπηκτική δραστηριότητα [81]. Η δράση του CP είναι ιδιαίτερη, καθώς διασπά τη βαριά αλυσίδα του FX σε διαφορετική θέση σε σύγκριση με τους άλλους φυσιολογικούς ενεργοποιητές του. Αυτή η ιδιότητα το καθιστά έναν δυναμικό μεσολαβητή της υπερπηκτικότητας που παρατηρείται σε πολλούς ασθενείς με κακοήθειες. Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες, όπως αυτή που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού, δεν κατέδειξαν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του CP και άλλων δεικτών προπηκτικής δραστηριότητας [82]. Το εύρημα αυτό δημιούργησε αμφιβολίες σχετικά με την καθαρότητα των παρασκευασμάτων CP που χρησιμοποιήθηκαν σε παλαιότερες έρευνες, εγείροντας την υπόθεση ότι ενδεχομένως να υπήρχε επιμόλυνση με TF/VIIa, γεγονός που απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση [83]. Επιπλέον, ορισμένοι όγκοι εκκρίνουν βιοδραστικά μόρια που δρουν ως αγωνιστές αιμοπεταλίων, προάγοντας την τοπική θρόμβωση και τη μεταστατική ικανότητα.

#### **2.4.5 Αγωνιστές αιμοπεταλίων που προέρχονται από όγκους**

Τα καρκινικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν αγωνιστές αιμοπεταλίων, ενισχύοντας τη συσσώρευση και την ενεργοποίησή τους, συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία ενός προθρομβωτικού μικροπεριβάλλοντος. Μεταξύ αυτών, η διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) αποτελεί σημαντικό παράγοντα ενεργοποίησης μέσω των υποδοχέων P2Y1 και P2Y12 στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων [84]. Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί αυξημένη παραγωγή θρομβίνης σε νεοπλάσματα του παγκρέατος, εύρημα που συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα θρομβίνης στο πλάσμα ασθενών με παγκρεατικό καρκίνο [85]. Δεδομένου ότι η θρομβίνη και η ADP είναι ισχυροί αγωνιστές της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης, η αυξημένη παρουσία τους σε καρκινικά μικροπεριβάλλοντα διευκολύνει

την πρωτοπαθή αιμόσταση και την ανάπτυξη θρομβωτικών συμβαμάτων. Οι παρατηρήσεις αυτές ενισχύουν την υπόθεση ότι οι εκκρίσεις από τους όγκους δρουν ως ρυθμιστές της αιμοπεταλιακής λειτουργίας, συμβάλλοντας στην ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης και στην προαγωγή της μετάστασης [86]. Επιπλέον, ορισμένοι όγκοι εκκρίνουν βιοδραστικά μόρια που δρουν ως αγωνιστές αιμοπεταλίων, προάγοντας την τοπική θρόμβωση και τη μεταστατική ικανότητα.

## 2.5 Έμμεσοι Μηχανισμοί Θρόμβωσης που Σχετίζεται με τον Καρκίνο

Η θρόμβωση που συνοδεύει την κακοήθεια δεν είναι ένα απλό αιματολογικό σύμβαμα, αλλά το αποτέλεσμα μιας πολυεπίπεδης, συστηματικής δυσλειτουργίας που προκαλείται από τον ίδιο τον όγκο και το μικροπεριβάλλον του. Πέρα από τους άμεσους μηχανισμούς, όπως η έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) ή η απελευθέρωση προπηκτικών κυστιδίων από τα καρκινικά κύτταρα, μια σειρά έμμεσων παθοφυσιολογικών διεργασιών διαμορφώνουν ένα επίμονα υπερπηκτικό υπόστρωμα. Οι διεργασίες αυτές αφορούν την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, την προφλεγμονώδη αναδιαμόρφωση του μικροπεριβάλλοντος, τη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων και των ουδετεροφίλων, την υποξία, την απελευθέρωση μορίων όπως οι DAMPs, καθώς και την παράπλευρη επίδραση αντικαρκινικών θεραπειών. [Εικόνα 12] Όλες μαζί συνθέτουν ένα μοριακό πλέγμα όπου η φλεγμονή, η πήξη και η καρκινική εξέλιξη συνυφαίνονται στενά, ενισχύοντας η μία την άλλη [87].

### 2.5.1 Φλεγμονώδεις Κυτταροκίνες και Ενδοθηλιακή Ενεργοποίηση

Η φλεγμονώδης απόκριση αποτελεί ίσως τον πιο θεμελιώδη έμμεσο μηχανισμό της καρκινοεπαγόμενης θρόμβωσης. Τα καρκινικά κύτταρα, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα παράγουν μια πλειάδα κυτταροκινών και χημειοκινών που όχι μόνο διαμορφώνουν το φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον του όγκου, αλλά προκαλούν και εκτεταμένες αλλοιώσεις στην διαδικασία της αιμόστασης [88]. Μεταξύ των σημαντικότερων φλεγμονωδών μεσολαβητών που εμπλέκονται στην προπηκτική αναδιαμόρφωση είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα (TNF-α), η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και η ιντερλευκίνη-17 (IL-17). Αυτές οι ουσίες δρουν μέσω σύνθετων μοριακών οδών - κυρίως μέσω ενεργοποίησης των μεταγραφικών παραγόντων NF-κΒ και STAT3 - με αποτέλεσμα τη μετατόπιση του ενδοθηλίου από αντιπηκτικό σε προπηκτικό φαινότυπο [89].

Η IL-1β και ο TNF-α επάγουν έντονη ενδοθηλιακή ενεργοποίηση, οδηγώντας σε αυξημένη έκφραση μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνη) και σε έκκριση παραγόντων πήξης, όπως ο ιστικός παράγοντας (TF) και ο παράγοντας von Willebrand (vWF). Η διέγερση αυτή συνοδεύεται από καταστολή της θρομβομοντουλίνης, ενός ενζυμικού συμπλόκου που ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C, με αποτέλεσμα τη μείωση των φυσικών αντιπηκτικών μηχανισμών [90]. Παράλληλα, οι κυτοκίνες αναστέλλουν την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) και προστακυκλίνης (PGI<sub>2</sub>), αφαιρώντας κρίσιμα αγγειοδιασταλτικά και αντιαιμοπεταλιακά ερεθίσματα. Το συνολικό αποτέλεσμα είναι ένα

ενδοθήλιο λειτουργικά δυσλειτουργικό, με αυξημένη διαπερατότητα, μειωμένη ελαστικότητα και ενισχυμένη τάση για προσκόλληση και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων [91]. Επιπλέον, η IL-6, πέρα από τον ρόλο της στην οξεία φάση της φλεγμονής, συμβάλλει στην αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ενισχύοντας περαιτέρω την προπηκτικότητα. Η IL-17, που εκκρίνεται από υποπληθυσμούς T-λεμφοκυττάρων (Th17), ενισχύει τη χημειοταξία ουδετεροφύλων και διεγείρει την απελευθέρωση αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI-1), με συνέπεια την αναστολή της ινωδολύσης [92]. Ο PAI-1, ως βασικός αναστολέας του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA), δρα ανασταλτικά στη διάσπαση του ινώδους και οδηγεί σε παρατεταμένη σταθεροποίηση του θρόμβου [93].

Παράλληλα, η παρουσία παραγόντων, όπως ο VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) και ο G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor), ενισχύει την έκφραση του TF σε μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο VEGF, μέσω ενεργοποίησης του μονοπατιού PI3K/AKT, διεγείρει επίσης την ενδοθηλιακή διαπερατότητα και επιτρέπει την τοπική εναπόθεση ινώδους, που λειτουργεί ως μήτρα για την περαιτέρω ανάπτυξη του όγκου [94].

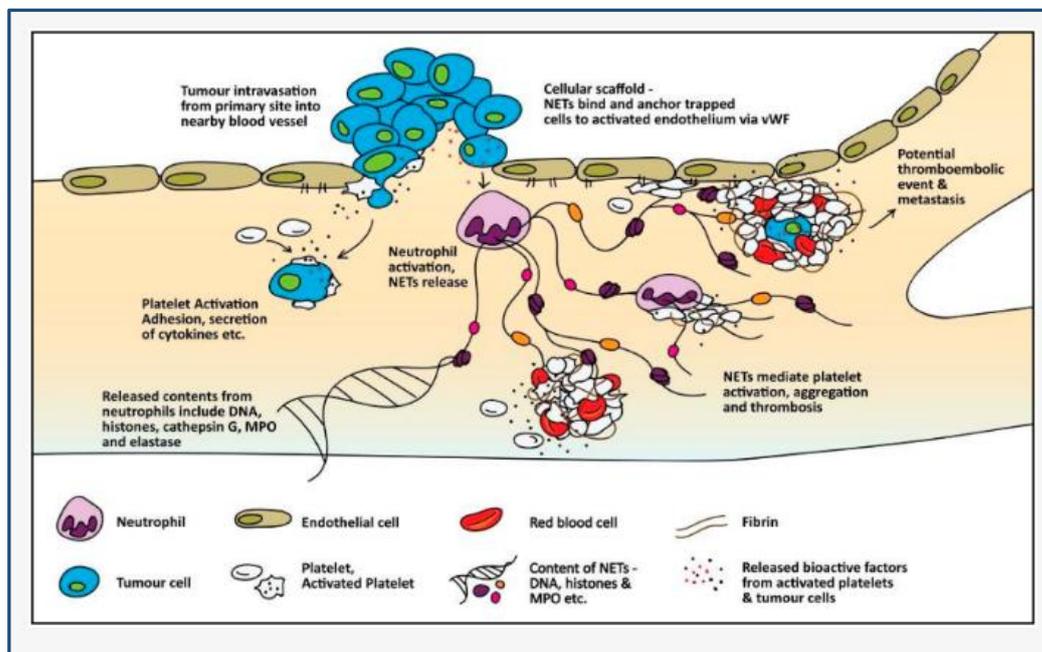
Ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι η χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονή στον καρκίνο μπορεί να προκαλέσει διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ). Το φαινόμενο αυτό, πέρα από τον οξύ κίνδυνο θρομβοεμβολής, δημιουργεί μια παθολογική ενεργοποίηση της θρομβίνης, η οποία με τη σειρά της ενισχύει τη φλεγμονή μέσω υποδοχέων PAR (Protease-Activated Receptors) [95]. Έτσι, εγκαθιδρύεται ένας φαύλος κύκλος όπου η φλεγμονή προάγει την πήξη και η πήξη ανατροφοδοτεί τη φλεγμονή, μετατρέποντας την κυκλοφορία του ξενιστή σε προπηκτικό και προφλεγμονώδες περιβάλλον [96].

### **2.5.2 Μόρια Κυτταρικής Προσκόλλησης και Διακυτταρικές Αλληλεπιδράσεις**

Η αλληλεπίδραση μεταξύ καρκινικών κυττάρων, ενδοθηλίου και αιμοπεταλίων αποτελεί κεντρικό άξονα στους έμμεσους μηχανισμούς της καρκινοεπαγόμενης θρόμβωσης. Τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης λειτουργούν ως γέφυρες που επιτρέπουν τη στενή επαφή μεταξύ διαφορετικών κυτταρικών πληθυσμών, μεταφέροντας σήματα ενεργοποίησης, επιβίωσης και φλεγμονής. Με αυτόν τον τρόπο, διευκολύνεται τόσο η ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης όσο και η επιβίωση των καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία, οδηγώντας σε ενισχυμένο μεταστατικό δυναμικό [97].

Η ενδοθηλιακή E-σελεκτίνη εκφράζεται έντονα υπό την επίδραση κυτοκινών όπως ο TNF- $\alpha$  και η IL-1 $\beta$  και προάγει την προσκόλληση καρκινικών κυττάρων στο ενδοθήλιο μέσω αναγνώρισης ειδικών υδατανθρακικών δομών στην επιφάνειά τους, όπως το σιαλλο-Lewis<sup>x</sup>. Το σιαλλο-Lewis<sup>x</sup> (sLe<sup>x</sup>) είναι μια εξειδικευμένη υδατανθρακική δομή (ολιγοσακχαρίτης) που βρίσκεται στην επιφάνεια πολλών καρκινικών κυττάρων.

Αποτελείται από συνδυασμό σακχάρων - φουκόζης, γαλακτόζης, N-ακετυλογλυκοζαμίνης και σιαλικού οξέος - που σχηματίζουν ένα χαρακτηριστικό τερματικό σιαλυλωμένο επιτοπο πάνω σε γλυκοπρωτεΐνες ή γλυκολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης. Το σιαλυλο-Lewis<sup>x</sup> λειτουργεί σαν μοριακό “κλειδί” που ταιριάζει με τις σελεκτίνες στα ενδοθηλιακά κύτταρα, επιτρέποντας στα καρκινικά κύτταρα να “κολλήσουν” πάνω τους και να ξεκινήσουν διαδικασίες μετάστασης και πήξης [98]. Αντίστοιχα, η P-σελεκτίνη, που



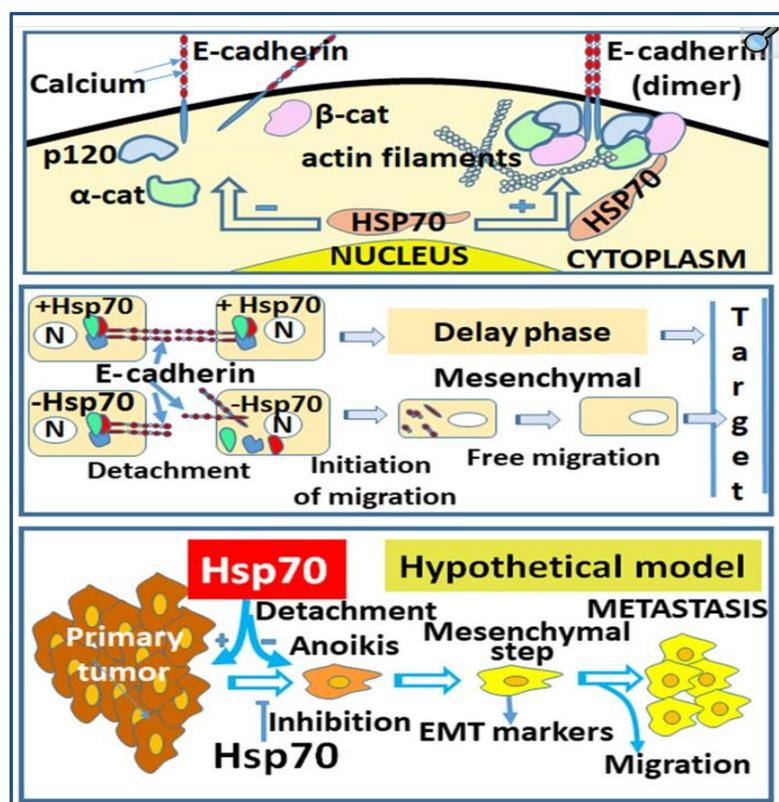
**Εικόνα 14.** Έμμεσοι μηχανισμοί που προάγουν τη θρόμβωση στον καρκίνο. Τα καρκινικά κύτταρα απελευθερώνουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Παράλληλα, διεγείρουν τα ουδετερόφιλα να απελευθερώνουν εξωκυττάρια παγίδες (NETs), οι οποίες λειτουργούν ως ικρίωμα για την παγίδευση και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων. Οι ιστόνες των NETs ενισχύουν την εναπόθεση ινώδους και τη συσσώρευση ερυθρών αιμοσφαιρίων, συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία και σταθεροποίηση θρόμβων. Πηγή: Razak et al., 2018, *Cancers (Basel)*, Figure 2 (CC BY 4.0).

εκφράζεται στα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, επιτρέπει την αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων-καρκινικών κυττάρων, οδηγώντας στον σχηματισμό συσσωματωμάτων [99]. Τα συσσωματώματα αυτά λειτουργούν σαν «προστατευτικά κουκούλια» γύρω από τα καρκινικά κύτταρα, προφυλάσσοντάς τα από την ανοσολογική αναγνώριση και επιτρέποντας τη μηχανική τους πρόσδεση σε ενδοθηλιακές επιφάνειες [100].

Οι μουκίνες, υψηλά γλυκοζυλιωμένες γλυκοπρωτεΐνες που υπερεκφράζονται σε βλενώδη αδενοκαρκινώματα (π.χ. παγκρέατος, ωοθηκών, γαστρεντερικού), συμβάλλουν καθοριστικά στην ενίσχυση της προπηκτικότητας. Οι μουκίνες δρουν ως φυσικοί λιγκάνδες σελεκτινών, ενεργοποιώντας μηχανισμούς προσκόλλησης αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων. Με τον τρόπο αυτό, δημιουργούν ένα υπόστρωμα που ευνοεί τη σχηματοποίηση μικροθρόμβων και την τοπική ενεργοποίηση της πήξης [101]. Έτσι, η HSP70 έχει βρεθεί να συμμετέχει έμμεσα στη ρύθμιση της έκφρασης των σελεκτινών μέσω ενδοκυττάρων σημάτων που επάγονται από στρες. Η υπερέκφραση της HSP70 σε καρκινικά κύτταρα έχει συσχετισθεί με ενίσχυση της ενδοθηλιακής φλεγμονώδους

απάντησης και αύξηση της κυτταρικής πρόσφυσης, γεγονός που πιθανόν να συμβάλλει στην προαγωγή της θρόμβωσης και της μετάστασης [102].

Επιπλέον, η αλληλεπίδραση μέσω των μορίων VCAM-1 και ICAM-1 οδηγεί σε σταθεροποίηση της προσκόλλησης των καρκινικών κυττάρων στο ενδοθήλιο και προάγει την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS). Αυτά με τη σειρά τους προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη, απογύμνωση υποενδοθηλιακών στοιχείων και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων [103]. Το αποτέλεσμα είναι ένα τοπικά ενεργοποιημένο αγγειακό τοίχωμα, έτοιμο να πυροδοτήσει την παραγωγή θρομβίνης [104]. Η συμμετοχή των σελεκτινών, των ιντεγκρινών και των μουκινών συγκροτεί ένα μοριακό δίκτυο διασταυρούμενων αλληλεπιδράσεων, όπου κάθε κύτταρο (ενδοθήλιο, αιμοπετάλιο, καρκινικό κύτταρο)



Εικόνα 15. Ρόλος της Hsp70 στη ρύθμιση της κυτταρικής προσκόλλησης, μετανάστευσης και μετάστασης των καρκινικών κυττάρων. Η Hsp70 σταθεροποιεί το σύμπλοκο E-cadherin/β-catenin, διατηρώντας την κυτταρική συνοχή. Η μείωσή της οδηγεί σε αποσταθεροποίηση της E-cadherin και ενεργοποίηση της επιθηλιο-μεσεγχυματικής μετάπτωσης (EMT), διευκολύνοντας τη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων. Πηγή: Kasoumi, P. et al, *Int J Oncol* (2018), 54(3):821–832.

μετατρέπει το άλλο σε ενεργό «συντελεστή» της πήξης [105].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ενεργοποίηση αιμοπεταλίων μέσω καρκινικών μικροσωκυστιδίων (extracellular vesicles, EVs), τα οποία φέρουν στην επιφάνειά τους μόρια προσκόλλησης και ενεργούς παράγοντες, όπως TF ή HSP70 [106]. Η HSP70, όταν εκκρίνεται στο εξωκυττάριο περιβάλλον, δρα ως σήμα κινδύνου, διεγείροντας υποδοχείς

όπως οι TLR2 και TLR4 στα αιμοπετάλια και στο ενδοθήλιο [107]. Αυτή η διαδικασία προκαλεί τοπική φλεγμονώδη αντίδραση και ενισχύει τη αιμοστατική διαταραχή. [108] Ιδιαίτερο ενδιαφέρον φαίνεται να έχει ο ρόλος της HSP70 στη μετανάστευση και εγκατάσταση των καρκινικών κυττάρων σε απομακρυσμένους ιστούς. Η πρωτεΐνη Hsp70 (HSP70A1A) συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση της κυτταρικής προσκόλλησης και της επιθηλιο-μεσεγγυματικής μετάπτωσης (EMT), δύο διεργασιών κρίσιμων για τη μετανάστευση και μετάσταση των καρκινικών κυττάρων. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η Hsp70 σταθεροποιεί το σύμπλοκο E-cadherin/ $\beta$ -catenin, διατηρώντας την κυτταρική συνοχή. [Εικόνα 15] [109]

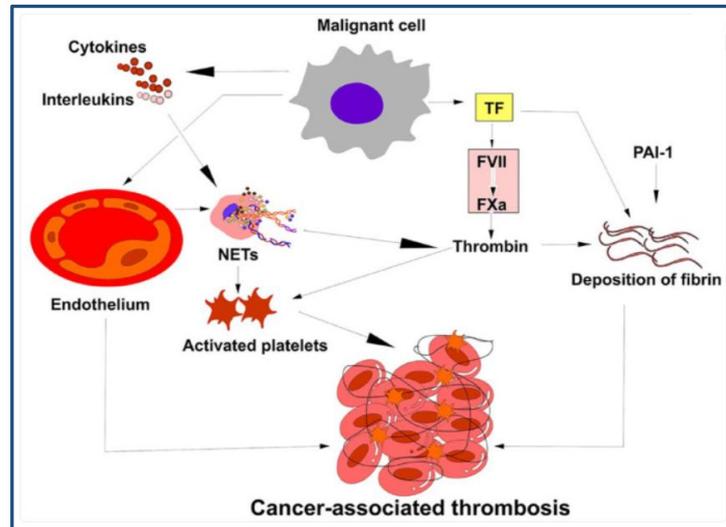
Η μείωση της έκφρασης της Hsp70 οδηγεί σε αποσταθεροποίηση της E-cadherin, απώλεια κυτταρικών συνδέσεων και αυξημένη κινητικότητα των κυττάρων. Το φαινόμενο αυτό ευνοεί τη μετάβαση των κυττάρων σε μεσεγγυματικό φαινότυπο, διευκολύνοντας την απόσπαση (detachment) από τον πρωτογενή όγκο, την αποφυγή του κυτταρικού θανάτου τύπου apoptosis, και τελικά την εγκατάσταση μεταστατικών εστιών. [110] Με βάση πρόσφατα δεδομένα η HSP70 έχει αποδειχθεί ότι δρα ως αρνητικός ρυθμιστής της EMT, και η απώλειά της συνδέεται με αυξημένο μετασταντικό δυναμικό του όγκου. Το μοντέλο αυτό υποδεικνύει ότι η Hsp70 μπορεί να αποτελέσει πιθανό θεραπευτικό στόχο για τον περιορισμό της καρκινικής διασποράς. [111]

Η συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, συνδέοντας έτσι το μοριακό στρες του όγκου με την Το αποτέλεσμα όλων αυτών των διεργασιών είναι η δημιουργία ενός προθρομβωτικού αγγειακού μικροπεριβάλλοντος, όπου τα καρκινικά κύτταρα, τα αιμοπετάλια και το ενδοθήλιο λειτουργούν ως συγκοινωνούντα δοχεία. Οποιοδήποτε ερέθισμα στρες - οξειδωτικό, φλεγμονώδες ή μηχανικό - οδηγεί σε περαιτέρω ενεργοποίηση των μορίων προσκόλλησης, εδραίωση μικροθρομβώσεων και συμβολή στη συνολική θρομβοφιλία του ασθενούς, την καρκινογένεση και επέκταση του όγκου. [112]

### 2.5.3 Εξωκυττάρια Παγίδες Ουδετεροφίλων (NETs)

Τα τελευταία χρόνια, η ανακάλυψη των εξωκυττάρια παγίδων ουδετεροφίλων (Neutrophil Extracellular Traps - NETs) προσέθεσε μια νέα διάσταση στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ φλεγμονής και θρόμβωσης. Οι NETs είναι δικτυωτές δομές DNA, εμπλουτισμένες με ιστόνες και πρωτεάσες (όπως η ελαστάση και η μυελοϋπεροξειδάση), που απελευθερώνονται κατά τη διαδικασία της NETosis, ενός ελεγχόμενου μηχανισμού κυτταρικού θανάτου. Φυσιολογικά, χρησιμεύουν για να παγιδεύουν μικρόβια Στο πλαίσιο του καρκίνου, η NETosis φαίνεται να επαγάγεται από παράγοντες του όγκου (όπως η IL-8, η G-CSF και το HMGB1) και να συνδέεται στενά με την ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης. [113]

Οι NETs λειτουργούν σαν μοριακά “δίκτυα” που παγιδεύουν αιμοπετάλια, ερυθρά και μικροσωματίδια, δημιουργώντας έναν πυκνό σκελετό πάνω στον οποίο επικάθεται το ινώδες. Οι ιστόνες που περιέχονται στις NETs δρουν ως ισχυροί ενεργοποιητές του ενδοθηλίου, επάγοντας την έκφραση του vWF και του TF [Εικόνα 16] [114]. Παράλληλα, οι ιστόνες προκαλούν άμεση ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, τα οποία απελευθερώνουν



**Εικόνα 16.** Μηχανισμοί καρκινικής θρόμβωσης. Κακοήθη κύτταρα εκκρίνουν ιστικό παράγοντα (TF) που ενεργοποιεί την εξωγενή οδό της πήξης μέσω του συμπλέγματος TF–FVIIa. Κυτοκίνες, NETs και αναστολέας PAI-1 ενισχύουν τη φλεγμονή, την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και τη σταθεροποίηση του θρόμβου, δημιουργώντας προθρομβωτικό μικροπεριβάλλον. Πηγή: Pavlovic, D., Niciforovic, D., Markovic, M., & Papic, D. (2023). Cancer-Associated Thrombosis: Epidemiology, Pathophysiological Mechanisms, Treatment, and Risk Assessment. Clin Med Insights Oncol, 17, 11795549231220297.

παραίτητο φλεγμονώδες μεσολαβητές και ενισχύουν την παραγωγή θρομβίνης [115]. Η HSP70 συμμετέχει έμμεσα και σε αυτόν τον μηχανισμό, καθώς δρα ροστατευτικά στα ουδετερόφιλα υπό στρες, παρατείνοντας τη βιωσιμότητά τους και ενισχύοντας τη φλεγμονώδη απάντηση. Επιπλέον, όταν απελευθερώνεται στο εξωκυττάριο περιβάλλον, η HSP70 μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω NETosis μέσω ενεργοποίησης του μονοπατιού TLR4–NFκB, διευρύνοντας έτσι το προθρομβωτικό περιβάλλον. [116]

Πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι οι NETs αυξάνουν τη φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση όταν συνυπάρχει καρκίνος, ενώ η φαρμακολογική τους αναστολή (π.χ ένζυμα που διασπούν το DNA τους όπως η DNase) μειώνει την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα βιοδεικτών NETs, όπως H3Cit-DNA (σύμπλοκο κιτρουλλινιωμένης ιστόνης H3 με DNA) και MPO-DNA (μυελοϋπεροξειδάση συνδεδεμένη με DNA), έχουν ανιχνευθεί στο πλάσμα ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος, του πνεύμονα και του στομάχου. Έχουν συσχετιστεί με υψηλότερη επίπτωση φλεβικής θρομβοεμβολής. [117]

Η ύπαρξη NETs δημιουργεί ένα αυτοενισχυόμενο κύκλωμα: τα NETs προκαλούν

ενδοθηλιακή βλάβη και απελευθέρωση DAMPs (π.χ. HMGB1, HSP70), τα DAMPs ενεργοποιούν περαιτέρω ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια, και ο κύκλος συνεχίζεται. Έτσι, ο καρκίνος δεν περιορίζεται στην τοπική ανάπτυξη, αλλά μεταβάλλει ολόκληρο το αιμοστατικό δίκτυο, οδηγώντας σε συστηματική υπερπηκτικότητα και αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης [118]

## 2.5.4 DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns)

Ένα από τα πιο κρίσιμα στοιχεία που συνδέουν τη νέκρωση των καρκινικών κυττάρων με την ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης είναι η απελευθέρωση μοριακών προτύπων που σχετίζονται με βλάβες - γνωστά ως DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns), δηλαδή ουσίες που απελευθερώνονται από κατεστραμμένα, νεκρά ή στρεσαρισμένα κύτταρα. Σκοπός τους είναι να “προειδοποιήσουν” τον οργανισμό ότι υπάρχει κυτταρική βλάβη. Όμως, στον καρκίνο, αυτά τα DAMPs ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα υπερβολικά και προκαλούν χρόνια φλεγμονή και θρόμβωση. Τα DAMPs αποτελούν ενδογενή μόρια, τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες παραμένουν ενδοκυττάρια, αλλά όταν απελευθερωθούν στο εξωκυττάριο περιβάλλον λειτουργούν ως σήματα κινδύνου, ενεργοποιώντας την έμφυτη ανοσία μέσω διαφόρων υποδοχέων της όπως TLR2, TLR4 και RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products). [119]

Κύρια DAMPs που σχετίζονται με την καρκινοεπαγόμενη θρόμβωση είναι οι ιστόνες, η HMGB1 (High Mobility Group Box 1) - πυρηνική πρωτεΐνη που δρα ως μεσολαβητής χρόνιας φλεγμονής. Όταν βρεθεί εκτός κυττάρου, προκαλεί ενεργοποίηση ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων, οδηγώντας σε παραγωγή NETs και περαιτέρω θρόμβωση, οι πρωτεΐνες της οικογένειας S100 και οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ, με κυριότερη τη HSP70. Οι ιστόνες, όταν απελευθερωθούν από νεκρωτικά κύτταρα ή μέσω NETosis, αποτελούν ισχυρούς προθρομβωτικούς παράγοντες: ενεργοποιούν το ενδοθήλιο, αυξάνουν την έκφραση TF, επάγουν την απελευθέρωση vWF και ενεργοποιούν απευθείας τα αιμοπετάλια. Η HMGB1, από την πλευρά της, δρα ως μεσολαβητής χρόνιας φλεγμονής, ενεργοποιώντας ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα, ενώ προάγει και τη NETosis, ενισχύοντας έτσι περαιτέρω τη θρομβογόνο απόκριση. [120]

Η HSP70, γνωστή για τον κυτταροπροστατευτικό της ρόλο, αποκτά εντελώς διαφορετική λειτουργία όταν απελευθερώνεται στο εξωκυττάριο περιβάλλον. Εκτός κυττάρου, η HSP70 μετατρέπεται σε DAMP με έντονη προφλεγμονώδη και προπηκτική δράση. Μέσω σύνδεσης με τους TLR2/4 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προκαλεί ενεργοποίηση του NF-κΒ, αυξάνοντας την έκφραση κυτοκινών (IL-6, TNF-α) και μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1). Παράλληλα, σε μακροφάγα και ουδετερόφιλα, η HSP70 διεγείρει την απελευθέρωση ιστονών και NETs, δημιουργώντας ένα θετικό ανατροφοδοτικό κύκλωμα φλεγμονής και θρόμβωσης. [121]

Η παρουσία DAMPs, επομένως, δεν είναι απλώς δείκτης ιστικής βλάβης, αλλά παίζει καθοριστικό ρόλο στη θρομβοφιλία του ασθενούς. Η σύγχρονη έρευνα εστιάζει όλο και

περισσότερο στη φαρμακολογική αναστολή ή εξουδετέρωση αυτών των μορίων - ιδιαίτερα του HMGB1 και της HSP70 - ως δυνητική στρατηγική για τη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου σε ασθενείς με νεοπλασίες. [122]

### **2.5.5 Υποξία και HIF-εξαρτώμενη αναπροσαρμογή**

Το υποξικό μικροπεριβάλλον του όγκου αποτελεί ένα από τα χαρακτηριστικότερα γνωρίσματα της καρκινογένεσης και συμβάλλει καθοριστικά στην ανάπτυξη ενός προπηκτικού φαινοτύπου. Η ανεπαρκής αιμάτωση των ταχέως αναπτυσσόμενων όγκων οδηγεί σε σταθεροποίηση του μεταγραφικού παράγοντα HIF-1α (Hypoxia-Inducible Factor 1α), ο οποίος ενεργοποιεί μια σειρά γονιδίων υπεύθυνων για την αγγειογένεση, τη γλυκόλυση και την επιβίωση των κυττάρων υπό στρες. Ωστόσο, παράλληλα, ο HIF-1α ενισχύει και την έκφραση παραγόντων πήξης, καθιστώντας την υποξία έναν κρίσιμο έμμεσο μηχανισμό υπερπηκτικότητας. [123]

Σε ενδοθηλιακά κύτταρα, η ενεργοποίηση του HIF-1α προκαλεί επαγωγή του ιστικού παράγοντα (TF) και του αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1), οδηγώντας αφενός σε αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και αφετέρου σε μειωμένη ινωδόλυση. Παράλληλα, η υποξία ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση A<sub>2</sub>, με συνέπεια την αυξημένη παραγωγή προσταγλανδινών και παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF), οι οποίοι προάγουν τη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων και τη στρατολόγηση ουδετεροφίλων. [124]

Η απελευθέρωση των σωμάτων Weibel–Palade από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, υπό συνθήκες υποξίας, οδηγεί σε έκφραση vWF και υπερέκφραση P-σελεκτίνης, διευκολύνοντας την αγγειακή προσκόλληση κυττάρων και την έναρξη της πήξης. Η μείωση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και της προστακυκλίνης (PGI<sub>2</sub>), δύο βασικών αντιαιμοπεταλιακών μορίων, επιτείνει τη θρομβωτική απάντηση. Το αποτέλεσμα είναι ένα ενδοθήλιο με μειωμένη αντιπηκτική ικανότητα, αυξημένη διαπερατότητα και έντονη ικανότητα για ενεργοποίηση αιμοπεταλίων. [125]

Η HSP70 παίζει ρόλο-κλειδί στη ρύθμιση της απόκρισης των κυττάρων στην υποξία. Ως μοριακός συνοδός (chaperone), συμβάλλει στη σταθεροποίηση του HIF-1α, προλαμβάνοντας την αποδόμησή του μέσω του πρωτεασώματος. Η διατήρηση αυξημένων επιπέδων HIF-1α παρατείνει τη μεταγραφική του δράση, ενισχύοντας την αγγειογένεση και τη φλεγμονώδη απόκριση. Ωστόσο, αυτή η ίδια διαδικασία ευνοεί την προπηκτική αναδιαμόρφωση του μικροπεριβάλλοντος, καθώς η παρατεταμένη ενεργοποίηση του HIF-1α προάγει τη συσώρευση ινώδους και την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων. Έτσι, η HSP70 έχει διττό ρόλο: προστατεύει το κύτταρο από την ισχαιμική νέκρωση, αλλά ταυτόχρονα συμβάλλει στη συντήρηση ενός χρόνια υποξικού, θρομβωτικού περιβάλλοντος. [126] Συνολικά, η υποξία στον καρκίνο δεν αποτελεί απλώς μεταβολικό φαινόμενο, αλλά έναν πολυπαραγοντικό ρυθμιστή της αιμόστασης, που ενώνει την αγγειογένεση, τη φλεγμονή και την πήξη κάτω από ένα κοινό μοριακό πλαίσιο. [127]

## 2.5.6 Επιδράσεις Αντικαρκινικών Θεραπειών και Γενετικοί Παράγοντες

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου, αν και απαραίτητη, συχνά επιβαρύνει περαιτέρω το αιμοστατικό προφίλ του ασθενούς. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, τα αντιαγγειογενετικά φάρμακα, καθώς και οι ορμονικές θεραπείες, είναι γνωστό ότι μεταβάλλουν την ισορροπία μεταξύ προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων, αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) ή αρτηριακών θρομβώσεων (ATE). [128]

Η σισπλατίνη, ένα από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντικαρκινικά, προκαλεί άμεση ενδοθηλιακή τοξικότητα και αύξηση των επιπέδων TF, οδηγώντας σε ενεργοποίηση της πήξης. Αντίστοιχα, η θαλιδομίδη και τα παράγωγά της, όταν συνδυάζονται με κορτικοστεροειδή ή αλκυλιωτικούς παράγοντες, αυξάνουν δραματικά τον κίνδυνο VTE, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα ή νεφροκυτταρικό καρκίνωμα. Οι αντιαγγειογενετικοί παράγοντες, όπως οι αναστολείς του VEGF, προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αγγειοσύσπαση και αύξηση της αρτηριακής πίεσης, δημιουργώντας συνθήκες ευνοϊκές για θρόμβωση. [129]

Πέρα από τα φάρμακα, η χημειοθεραπεία συνολικά συμβάλλει στη δημιουργία προφλεγμονώδους και προπηκτικού περιβάλλοντος μέσω επαγωγής απόπτωσης και απελευθέρωσης DAMPs, όπως της HSP70 και του HMGB1. Οι πρωτεΐνες αυτές ενισχύουν την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και την προσκόλληση αιμοπεταλίων, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο όπου η κυτταρική καταστροφή τροφοδοτεί νέα θρομβογόνα ερεθίσματα. [130]

Παράλληλα, η γενετική προδιάθεση του ασθενούς παίζει καθοριστικό ρόλο. Μεταλλάξεις σε ογκογονίδια όπως KRAS, STK11, MET και CTNNB1 έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CAT, πιθανώς μέσω ενίσχυσης φλεγμονωδών μονοπατιών και αυξημένης έκφρασης TF. Επίσης, πολυμορφισμοί σε γονίδια θρομβοφιλίας, όπως FV Leiden, προθρομβίνη G20210A, EPCR και FGG rs2066865, δρουν συνεργιστικά με τα σηματοδοτικά μονοπάτια του καρκίνου, ενισχύοντας το συνολικό προπηκτικό φορτίο και αποτέλεσμα. [131]

Σε όλα αυτά, η HSP70 λειτουργεί ως σηματοδοτικός μεσολαβητής της κυτταρικής αντίδρασης στο στρες. Η επαγωγή της μετά από χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία αυξάνει την ανθεκτικότητα και αντοχή των καρκινικών κυττάρων, αλλά ταυτόχρονα συνδέεται με ενισχυμένη ανοσολογική και φλεγμονώδη δραστηριότητα, οι οποίες επιβαρύνουν περαιτέρω το ενδοθήλιο. Η διττή της αυτή λειτουργία - προστατευτική για το κύτταρο αλλά δυνητικά θρομβογόνος για τον οργανισμό - καθιστά την HSP70 ένα μοριακό σταυροδρόμι μεταξύ κυτταρικής επιβίωσης και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. [132]

Η καρκινοεπαγόμενη θρόμβωση είναι το αποτέλεσμα μιας δυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ φλεγμονής, ενδοθηλιακής ενεργοποίησης και αιμοστατικής απορρύθμισης. Δεν

αποτελεί ένα απομονωμένο φαινόμενο, αλλά μια συστηματική απόκριση του οργανισμού στην κακοήθη νόσο, που αντανακλά τη βαθύτερη μοριακή αλληλεξάρτηση καρκινικής ανάπτυξης και αιμόστασης. [133]

Στο επίκεντρο αυτού του μοντέλου βρίσκεται το ενδοθήλιο, το οποίο υπό την επίδραση φλεγμονωδών κυτοκινών, DAMPs, υποξίας και θεραπευτικού στρες μετατρέπεται από αντιπηκτική «επιφάνεια» σε προπηκτικό και φλεγμονώδες όργανο. Η αυξημένη έκφραση μορίων όπως E-σελεκτίνη, P-σελεκτίνη, ICAM-1 και VCAM-1 δημιουργεί προϋποθέσεις συγκόλλησης κυττάρων, ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και τοπικής απελευθέρωσης παραγόντων πήξης. Ταυτόχρονα, η μειωμένη έκφραση της θρομβομοντουλίνης και η αύξηση του PAI-1 μειώνουν τη φυσιολογική ινωδόλυση, οδηγώντας σε παρατεταμένη σταθεροποίηση του ινώδους. [134]

Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών έχει άμεσες κλινικές προεκτάσεις. Οι βιοδείκτες που αντικατοπτρίζουν τη δραστηριότητα αυτών των οδών - όπως το H3Cit-DNA για τις NETs, το HMGB1 και η HSP70 για τα DAMPs, ή το PAI-1 και το vWF για την ενδοθηλιακή ενεργοποίηση- μπορούν να χρησιμοποιηθούν για στρωματοποίηση του κινδύνου και πρόωπη διάγνωση προθρομβωτικών καταστάσεων. Παράλληλα, η στοχευμένη αναστολή αυτών των παραγόντων, όπως η αναστολή των σελεκτινών, η εξουδετέρωση DAMPs με αντισώματα, ή η παρεμβολή στον άξονα HIF-1α/HSP70, αναδεικνύονται σε νέα θεραπευτικά μονοπάτια για τη μείωση της θρομβοφιλίας χωρίς να διαταράσσεται η φυσιολογική αιμόσταση. [135]

Από καρδιολογικής σκοπιάς, η κατανόηση του πλέγματος αυτών των μηχανισμών έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς αποκαλύπτει πως ο καρκίνος μπορεί να προκαλεί συστηματική ενδοθηλιακή φλεγμονή και διαταραχή μικροκυκλοφορίας, που θυμίζει σε αρκετά σημεία τη χρόνια αγγειακή φλεγμονή της αθηροσκλήρωσης. Η HSP70, ως ρυθμιστής κυτταρικού στρες, παίζει ανάλογο διττό ρόλο και στις δύο παθολογίες — προστατεύοντας βραχυπρόθεσμα το κύτταρο, αλλά μακροπρόθεσμα συμβάλλοντας στην παρατεταμένη αγγειακή ενεργοποίηση. [136]

Συμπερασματικά λοιπόν, οι έμμεσοι μηχανισμοί της καρκινοεπαγόμενης θρόμβωσης συγκροτούν ένα πολυεπίπεδο σύστημα στο οποίο η φλεγμονή, η υποξία, το ενδοθηλιακό στρες και το κυτταρικό μικροπεριβάλλον του όγκου αλληλεπιδρούν στενά με τη μικροκυκλοφορία και τον μηχανισμό πήξης. Κεντρικός ρόλος αναγνωρίζεται πλέον στην HSP70, που λειτουργεί ως κρίσιμος μοριακός σύνδεσμος ανάμεσα στο κυτταρικό στρες και στη συστηματική προπηκτικότητα. Μέσα από τη συμμετοχή της σε μηχανισμούς DAMPs, τη σταθεροποίηση του HIF-1α και τη διέγερση φλεγμονωδών και ενδοθηλιακών αποκρίσεων, η HSP70 συμβάλλει αποφασιστικά στη μετάβαση από το τοπικό νεοπλασματικό φαινόμενο σε μια γενικευμένη αιμοστατική ανισορροπία. [137]

Η διερεύνηση των έμμεσων μηχανισμών προσφέρει όχι μόνο θεωρητική κατανόηση αλλά και πρακτικές κατευθύνσεις για την κλινική διαχείριση των ασθενών με καρκίνο. Η ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλων βασισμένων σε μοριακούς δείκτες, όπως οι NETs, τα

DAMPs και η HSP70, καθώς και η εφαρμογή εξατομικευμένων σχημάτων αντιπηκτικής αγωγής, μπορούν να μειώσουν σημαντικά τη νοσηρότητα που σχετίζεται με τη θρόμβωση. Παράλληλα, η στόχευση της φλεγμονώδους-ενδοθηλιακής αλληλουχίας με βιολογικούς παράγοντες ή μικρά μόρια, ίσως αποτελέσει στο μέλλον έναν νέο θεραπευτικό άξονα που θα αντιμετωπίζει ταυτόχρονα τη νεοπλασματική εξέλιξη και τη θρομβοφιλία. Η αποκωδικοποίηση αυτών των διεργασιών συνιστά όχι μόνο πρόοδο στη βασική επιστήμη, αλλά και θεμέλιο για καινοτόμες, στοχευμένες θεραπείες που θα συνδυάζουν αντινεοπλασματική και αντιθρομβωτική δράση, ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο για τον ασθενή. [138]

## 2.6 Κλινικές Εκδηλώσεις και Διάγνωση

Οι θρομβώσεις σε ασθενείς με καρκίνο εμφανίζονται σε ποικίλες ανατομικές θέσεις και συχνά έχουν άτυπη κλινική εικόνα, γεγονός που δυσχεραίνει τη διάγνωση και οδηγεί σε υποεκτίμηση του πραγματικού επιπολασμού. Οι πιο συχνές εντοπίσεις είναι οι βαθιές φλέβες των κάτω άκρων και η πνευμονική κυκλοφορία, όπου προκαλούν πνευμονική εμβολή. Ωστόσο, θρόμβοι μπορεί να εμφανιστούν και σε εγκεφαλικές φλέβες, στο πυλαίο φλεβικό σύστημα ή ακόμη και σε αρτηρίες, οδηγώντας σε εγκεφαλικά ή ισχαιμικά επεισόδια.

Κλινικά, οι φλεβικές θρομβώσεις χαρακτηρίζονται από οίδημα, πόνο, ερυθρότητα και θερμότητα του προσβεβλημένου άκρου. Η πνευμονική εμβολή εκδηλώνεται με δύσπνοια, ταχυκαρδία, πλευριτικό άλγος και, σε σοβαρές περιπτώσεις, αιμοδυναμική αστάθεια. Οι εγκεφαλικές ή σπλαχνικές θρομβώσεις μπορεί να παρουσιάσουν μη ειδικά συμπτώματα όπως πονοκέφαλο, επιληπτικά επεισόδια ή κοιλιακό άλγος, γεγονός που συχνά καθυστερεί τη διάγνωση. Σε αρκετές περιπτώσεις, η θρόμβωση προηγείται χρονικά της διάγνωσης του καρκίνου και αποτελεί την πρώτη ένδειξη υποκείμενης νεοπλασματικής νόσου.

Η διάγνωση βασίζεται σε συνδυασμό απεικονιστικών και εργαστηριακών εξετάσεων. Η υπερηχογραφία Doppler είναι η εξέταση εκλογής για τις φλεβικές θρομβώσεις των άκρων, ενώ η αξονική αγγειογραφία (CT-PA) χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής. Εργαστηριακοί δείκτες όπως τα D-dimers, το fibrinogen και η προθρομβίνη παρέχουν πληροφορίες για τη δραστηριότητα του συστήματος πήξης. Ωστόσο, στους καρκινοπαθείς η ερμηνεία αυτών των δεικτών είναι δυσχερής, καθώς η φλεγμονή και η νέκρωση του όγκου μπορούν να αυξήσουν τα D-dimers ανεξάρτητα από θρομβωτικό επεισόδιο.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες που δείχνουν αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσας HSP70 σε ασθενείς με CAT, τα οποία φαίνεται να συσχετίζονται θετικά με τους δείκτες φλεγμονής και τη συγκέντρωση D-dimers. Η HSP70 μπορεί να αποτελέσει εν δυνάμει βιοδείκτη για την πρόιμη ανίχνευση ενδοθηλιακής ενεργοποίησης και προθρομβωτικής κατάστασης στους καρκινοπαθείς, συνδέοντας τη μοριακή βιολογία του στρες με τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. [139]

## 2.7 Θεραπεία και Πρόληψη

### 2.7.1 Θεραπεία του καρκίνου

Παρότι τα θεραπευτικά εργαλεία της ογκολογίας έχουν διευρυνθεί σημαντικά, η χημειοθεραπεία παραμένει ο πιο διαδεδομένος και ευρέως προσβάσιμος αλγόριθμος αντιμετώπισης, με σαφές θρομβογόνο «αποτύπωμα» σε ορισμένα σχήματα. Η σισπλατίνη, ειδικά, έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικών συμβαμάτων σε ασθενείς με κακοήθειες [140], αν και ο ακριβής μηχανιστικός της δρόμος δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί. Πειραματικά δεδομένα σε ανθρώπινες ενδοθηλιακές σειρές δείχνουν ότι η έκθεση σε σισπλατίνη προκαλεί απόπτωση, απελευθέρωση προπηκτικών ενδοθηλιακών μικροσωκυστιδίων και δημιουργία θρομβίνης, ενίοτε ανεξάρτητα από την παραδοσιακή οδό του ιστικού παράγοντα [141], κάτι που υποδηλώνει πολλαπλές παράλληλες οδούς ενεργοποίησης της πήξης.

Στην κλινική πράξη, η προθρομβωτική επιβάρυνση έχει αποδειχθεί ότι προκύπτει από έναν συνδυασμό φαρμακοτοξικότητας στο ενδοθήλιο, επαγωγής έκφρασης ιστικού παράγοντα σε κύτταρα του ξενιστή (μονοκύτταρα, μακροφάγα) και συστηματικών μεταβολών στην ηπατική σύνθεση φυσικών αντιπηκτικών, όπως η πρωτεΐνη C, η πρωτεΐνη S και η αντιθρομβίνη [142]. Επιπλέον, η χημειοθεραπεία μπορεί να κλιμακώσει τη σηματοδοτική καταίγιδα και να αυξήσει τόσο την έκφραση όσο και τη λειτουργικότητα του ιστικού παράγοντα [143], εντείνοντας τις διεργασίες της φλεγμονής, ενδοθηλιακής ενεργοποίησης και πήξης. Έτσι, η θρόμβωση που σχετίζεται με θεραπεία δεν είναι ένα μεμονωμένο γεγονός αλλά το αποτέλεσμα σύγκλισης κυτταρικού θανάτου, προπηκτικών μικροσωματιδίων και καταστολής των αντιπηκτικών μηχανισμών [144].

### 2.7.2 Θεραπεία της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση της καρκινοσχετιζόμενης θρόμβωσης, με ιστορικά εδραιωμένο ρόλο για τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους ως μονοθεραπεία [145], χάρη στη σταθερή φαρμακοκινητική, τον μικρό χρόνο ημιζωής και τις περιορισμένες αλληλεπιδράσεις, παρά την πρακτική επιβάρυνση των καθημερινών ενέσεων και το κόστος. Μετα-αναλυτικά δεδομένα δείχνουν ότι οι ηπαρίνες αυτές μειώνουν ουσιωδώς τον κίνδυνο υποτροπής έναντι των ανταγωνιστών βιταμίνης K [146], χωρίς μεγάλη αύξηση σε μείζονα αιμορραγία.

Τα τελευταία χρόνια, τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά - κυρίως οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη και ριβαροξαμπάνη - έχουν αναδειχθεί ως αποτελεσματικές και πρακτικές εναλλακτικές [147], με ευνοϊκό λόγο οφέλους/κινδύνου σε σχέση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης K στον γενικό πληθυσμό. Επίσης φαίνεται να έχουν συγκρίσιμη ή και καλύτερη προστασία από υποτροπή έναντι των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους στην καρκινοεπαγόμενη θρόμβωση [148]. Το

τίμημα είναι η αυξημένη κλινικά σημαντική μη μείζονα αιμορραγία και, σε ορισμένα πλαίσια, περισσότερα μείζονα γαστρεντερικά αιμορραγικά επεισόδια [149], ιδιαίτερα σε γαστρεντερικούς όγκους.

Ελλείπει άμεσων συγκρίσεων μεταξύ των διαφορετικών άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών, δεν μπορεί να προκριθεί συγκεκριμένος παράγοντας ως υπερέχων· οι τρέχουσες πρακτικές θεωρούν αποδεκτές επιλογές την απιξαμπάνη, την εδοξαμπάνη, τη ριβαροξαμπάνη ή την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους [150], με εξατομίκευση ανάλογα με την εντόπιση του όγκου, τον αιμορραγικό κίνδυνο, τη νεφρική και ηπατική λειτουργία και τις προτιμήσεις του ασθενούς. Η διάρκεια της θεραπείας εδράζεται τυπικά σε ορίζοντα τριών έως έξι μηνών [151] και παρατείνεται όσο η κακοήθεια παραμένει ενεργή ή οι προδιαθεσικοί παράγοντες επιμένουν. Κρίσιμο παραμένει το ερώτημα της αναλογίας οφέλους–επιβάρυνσης στην πρωτογενή ή παρατεταμένη αγωγή [152].

Τέλος, οι ανταγωνιστές βιταμίνης K συχνά αποθαρρύνονται σε καρκινοπαθείς [153] λόγω δυσκολίας ρύθμισης του INR, συχνών αλληλεπιδράσεων με αντικαρκινικές θεραπείες και μεταβλητής θρέψης και ενυδάτωσης, που αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

### 2.7.3 Γονιδιακό προφίλ – Ιατρική ακριβείας

Πέρα από τα θεραπευτικά ερεθίσματα, γενετικοί παράγοντες του όγκου και του ξενιστή μπορούν να ανασχηματίσουν το αιμοστατικό προφίλ υπέρ της υπερπηκτικότητας [154]. Μεταλλάξεις σε ογκογονίδια και βλάβες σε γονίδια της αιμόστασης έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκινοσχετιζόμενης θρόμβωσης ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου του καρκίνου. Μεταλλάξεις όπως STK11, KRAS, CTNNB1, KEAP1, CDKN2B και MET έχουν προταθεί ως προγνωστικοί δείκτες για αυξημένη επίπτωση αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου [155] ακόμη και έως ένα έτος πριν από την αρχική διάγνωση, αποτυπώνοντας μια πρόωρη επίδραση του όγκου στο σύστημα πήξης. Παράλληλα, πολυμορφισμοί και μεταλλάξεις του ξενιστή, όπως ο παράγοντας V Leiden και η G20210A της προθρομβίνης [156], συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβαμάτων σε γαστρεντερικές κακοήθειες.

Σε καρκίνο μαστού, συσχετίσεις με μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς των παραγόντων V και X και του ενδοθηλιακού υποδοχέα της πρωτεΐνης C (EPCR) [157] υποδηλώνουν γενετική ευαλωτότητα προς υπερπηκτικότητα. Επιπλέον, διπλό ομοζυγωτικό υπόβαθρο στο FGG rs2066865 έχει συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα φλεβοθρομβοεμβολής σε ενεργό κακοήθεια και ειδικότερα με αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής εμβολής [158], αναδεικνύοντας τον ρόλο της αρχιτεκτονικής του ινώδους στη θρομβογένεση του καρκίνου.

#### 2.7.4 Κατευθυντήριες γραμμές για την πρόληψη της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο

Με δεδομένο τον υψηλό και συχνά αθόρυβο κίνδυνο φλεβοθρομβοεμβολής στους ασθενείς εκτός νοσοκομείου [159], έχουν αναπτυχθεί συστήματα στρωματοποίησης κινδύνου ώστε να διευκολύνεται η εκπαίδευση, η αναγνώριση ασυμπτωματικών ασθενών υψηλού κινδύνου και, όπου ενδείκνυται, η πρωτογενής θρομβοπροφύλαξη. Το skor Khorana είναι το πλέον χρησιμοποιούμενο εργαλείο σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία [160], συνυπολογίζοντας εντόπιση καρκίνου, δείκτη μάζας σώματος, αιμοσφαιρίνη, αιμοπετάλια και λευκά πριν από τη χημειοθεραπεία.

Το Vienna CATS επεκτείνει την πρόγνωση στο ρίσκο υποτροπής [161], ενσωματώνοντας αντίστοιχες παραμέτρους όπως ο τύπος καρκίνου και το ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης. Ο κλινικός ιατρός οφείλει να τα χρησιμοποιεί συμπληρωματικά της κλινικής εξέτασης [162]. Η ανάγκη για κατευθυντήριες οδηγίες προκύπτει από την προοδευτική άνοδο της φλεβοθρόμβωσης [163]. Παρότι οι οδηγίες διευκολύνουν τη μεταφορά τεκμηρίων στην πράξη, η εφαρμογή τους συναντά εμπόδια: οικονομικοί και χρονικοί περιορισμοί, έλλειψη πόρων σε μικρότερες δομές και ανάγκη συνεχούς εκπαίδευσης.

Μεγάλοι ογκολογικοί και αιματολογικοί φορείς έχουν δημοσιεύσει οδηγίες για θρομβοπροφύλαξη [164], οι οποίες προτείνουν στοχευμένη προφύλαξη σε ομάδες υψηλού κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη αποτελεσματικότητα, αιμορραγικό κίνδυνο και κόστος.

Συμπεράσματικά, η ολοένα και αυξανόμενη επίπτωση, νοσηρότητα και θνητότητα της φλεβοθρομβοεμβολής στον καρκίνο [165] επιβαρύνει μια ήδη σύνθετη και βαριά νόσο. Η καρκινοσχετιζόμενη θρόμβωση ερμηνεύεται μέσω ενός πολυπαραγοντικού μωσαϊκού: θεραπευτικοί εκλυτικοί παράγοντες όπως η σισπλατίνη, γενετική προδιάθεση του όγκου και του ξενιστή, φλεγμονώδης και ενδοθηλιακή ενεργοποίηση, διαταραχή της ινωδόλυσης και απελευθέρωση προπηκτικών μικροσωματιδίων [166].

Παρά τη σημαντική πρόοδο, παραμένει αναπάντητη η ερώτηση για το αν τελικά πρέπει να εφαρμόζεται προφύλαξη σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς [167]. Απαιτείται στοχευμένη έρευνα για τον ακριβέστερο εντοπισμό παθοφυσιολογικών στόχων και την ανάπτυξη εξατομικευμένων στρατηγικών πρόληψης, διάγνωσης και θεραπείας της καρκινοσχετιζόμενης θρόμβωσης [168].

**Πίνακας 1.** Διαγνωστικές εξετάσεις σε θρόμβωση που σχετίζεται με καρκίνο.

Συμβατικές δοκιμές	
PT/INR	Κανονικός
aPTT	Κανονικό ή μικρότερο * (* δεν έχει καθοριστεί)
D-Διμερή	Αυξημένο (βαθμολογία CATS)
Λευκά αιμοσφαίρια	Φυσιολογικό ή αυξημένο (δεν έχει τεκμηριωθεί)
Δείκτες υπερπηκτικότητας	
F1 + 2 θραύσμα προθρομβίνης	Αυξημένο (δεν χρησιμοποιείται ως ρουτίνα ελέγχου)
Δοκιμή παραγωγής θρομβίνης	Αυξημένο (δεν χρησιμοποιείται ως ρουτίνα ελέγχου)
Σύμπλεγμα θρομβίνης αντιθρομβίνης	Αυξημένο (δεν χρησιμοποιείται ως ρουτίνα ελέγχου)
Δείκτες διαταραχής της ινωδόλυσης	
Αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1	Αυξημένο (δεν χρησιμοποιείται ως ρουτίνα ελέγχου)
Νέοι βιοδείκτες	
Διαλυτό CD62P	Αυξημένο (βαθμολογία CATS)
Μικροσωματίδια	Αυξημένο (μη τυποποιημένο)
Παράγοντας αιμοπεταλίων-4	Αυξημένο (δεν έχει τεκμηριωθεί)
Σύνδεσμος CD40	Αυξημένο (δεν έχει τεκμηριωθεί)
Αναλογία VWF/ADAMTS 13	Αυξημένο (δεν έχει τεκμηριωθεί)
Μοριακές δοκιμές	Αβέβαιος
Ιξωδοελαστικές μέθοδοι (POC)	
POTEM	Βραχύτερος CT, αυξημένος MCF, αυξημένη γωνία α
TEG	Μικρότερος χρόνος R και K, αυξημένη MA

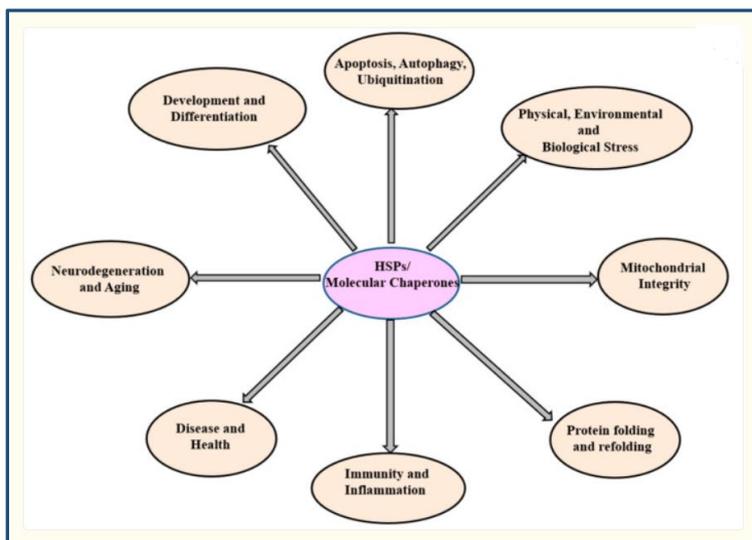
Πηγή: Tsantes, A. G. et al. (2024). Cancer-Associated Thrombosis: Pathophysiology, Laboratory Assessment, and Current Guidelines. *Cancers*, 16(11), 2082.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>- ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΘΕΡΜΙΚΟΥ ΣΟΚ (HSPs)

### Εισαγωγή

#### Εισαγωγή

Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (Heat Shock Proteins, HSPs) συνιστούν έναν από τους πλέον συντηρημένους και θεμελιώδεις μηχανισμούς επιβίωσης των κυττάρων σε όλους τους οργανισμούς, από τους προκαρυωτικούς έως τους ανώτερους ευκαρυώτες [169]. Ο



**Εικόνα 17.** Ρόλοι των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) στους μηχανισμούς του κυττάρου. Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs), γνωστές και ως μοριακοί συνοδοί (molecular chaperones), διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης των πρωτεϊνών και στην κυτταρική προστασία από στρεσογόνους παράγοντες. Πηγή: Singh, M. K., Shin, Y., Ju, S., Han, S., Choe, W., Yoon, K.-S., Kim, S. S., & Kang, I. (2024). Heat Shock Response and Heat Shock Proteins: Current Understanding and Future Opportunities in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 4209

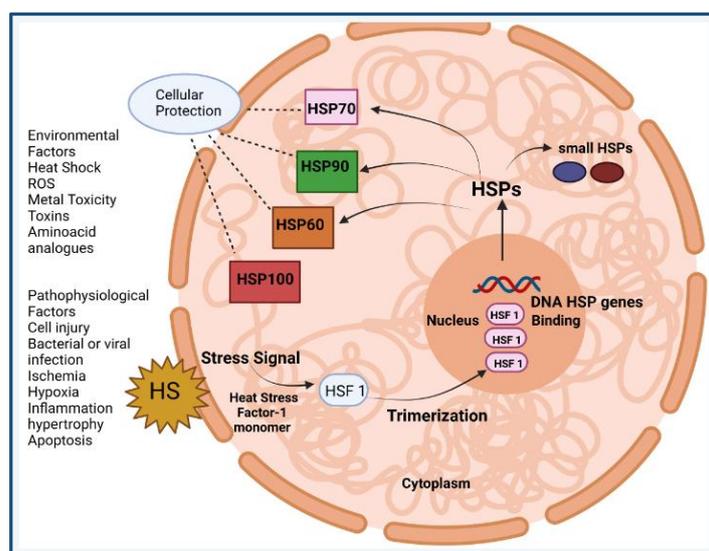
αρχικός τους ρόλος, όπως αποκαλύφθηκε μέσα από τα πειράματα της δεκαετίας του 1960 στη *Drosophila melanogaster*, ήταν η προστασία των κυττάρων από την υπερθερμία [170]. Έκτοτε, οι HSPs αναγνωρίστηκαν ως πολυλειτουργικά μόρια, ικανά να ανταποκρίνονται σε κάθε μορφή κυτταρικού στρες - υποξία, οξειδωτικό περιβάλλον, μεταβολικές διαταραχές, έκθεση σε τοξικές ουσίες ή φλεγμονώδεις κυτοκίνες.

Σε μοριακό επίπεδο, οι HSPs λειτουργούν ως μοριακοί συνοδοί, ρυθμίζοντας τη σωστή αναδίπλωση, σταθεροποίηση και μεταφορά των πρωτεϊνών εντός του κυττάρου. Η αποστολή τους δεν είναι απλώς δομική· είναι βαθύτατα ρυθμιστική, καθώς διασφαλίζουν ότι το περιβάλλον του κυττάρου παραμένει λειτουργικό ακόμη και υπό τις πιο αντίξοες συνθήκες. Η ικανότητά τους να παρεμβαίνουν στην αποκατάσταση πρωτεϊνών που έχουν υποστεί μερική αποδιάταξη, να αποτρέπουν τη συσσωμάτωση και να διευκολύνουν την αποικοδόμηση των μη επιδιορθώσιμων, τις καθιστά θεμέλιο της ομοιόστασης και επιβίωσης ενός οργανισμού [171].

Πέρα όμως από τον προστατευτικό τους ρόλο, οι HSPs έχουν αποδειχθεί κεντρικοί ρυθμιστές πολύπλοκων βιολογικών διεργασιών όπως η κυτταρική επιβίωση, η απόπτωση, η φλεγμονή και η καρκινογένεση — η ακεραιότητα των μιτοχονδρίων καθώς και η απόπτωση και αυτοφαγία. Επιπλέον, οι HSPs εμπλέκονται στη νευροεκφύλιση και τη γήρανση, στη διαφοροποίηση κυττάρων και στην αντίδραση σε φυσικό, περιβαλλοντικό και βιολογικό στρες. [Εικόνα 17] Το γεγονός ότι η έκφρασή τους αυξάνεται σε πληθώρα παθολογικών καταστάσεων - από ισχαιμική βλάβη έως νευροεκφυλιστικά νοσήματα και νεοπλασίες - υποδηλώνει τη βαθιά τους συμμετοχή στα μονοπάτια απόκρισης του οργανισμού στο στρες [172].

### 3.1 Δομή και Ταξινόμηση των HSPs

Η προσαρμοστική ικανότητα του κυττάρου σε στρεσογόνες καταστάσεις εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έκφραση πρωτεϊνών θερμικού σοκ, με κυριότερη την HSP70. Οι



**Εικόνα 18.** Ο παράγοντας HSF1 ενεργοποιείται υπό κυτταρικό στρες, τριμερίζεται και επάγει την έκφραση των γονιδίων HSPs (HSP70, HSP90, HSP60, HSP100), που προστατεύουν το κύτταρο μέσω σταθεροποίησης και αναδίπλωσης πρωτεϊνών. Πηγή: *Uradhyay et al., Front. Biosci. (Landmark Ed), 2025.*

HSPs διακρίνονται σε επιμέρους οικογένειες με βάση το μοριακό τους βάρος (kDa) και την ομολογία αλληλουχίας τους: HSP27 (ή μικρές HSPs), HSP40 (DNAJ), HSP60 (chaperonins), HSP70, HSP90 και HSP110 [173]. Η κάθε οικογένεια εκτελεί εξειδικευμένες λειτουργίες, αλλά διατηρεί τον κοινό πυρήνα δράσης: τη διατήρηση της πρωτεϊνικής ακεραιότητας.

Η ενεργοποίηση των γονιδίων των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) ρυθμίζεται από τον παράγοντα μεταγραφής HSF1 (Heat Shock Factor 1). Μετά από στρεσογόνα ερεθίσματα (όπως θερμότητα, τοξικότητα, υποξία ή φλεγμονή), ο HSF1 τριμερίζεται και προσδένεται

σε ειδικές περιοχές του DNA, ενεργοποιώντας τη μεταγραφή γονιδίων που κωδικοποιούν τις HSP70, HSP90, HSP60, HSP100 και τις μικρές HSPs. Επομένως, οι πρωτεΐνες αυτές προστατεύουν το κύτταρο μέσω σταθεροποίησης και αναδίπλωσης πρωτεϊνών υπό συνθήκες στρες. [Εικόνα 18]

Οι μικρές HSPs (π.χ. HSP27) σχηματίζουν ολιγομερή σύμπλοκα και αναστέλλουν τη δημιουργία συσσωματωμάτων αποτελούμενα από μη σωστά αναδιπλούμενες πρωτεΐνες. Η HSP40 λειτουργεί κυρίως ως συν-πρωτεΐνη, καθοδηγώντας την HSP70 στην αναγνώριση και πρόσδεση στόχων. Η HSP60 δρα στο μιτοχόνδριο, διασφαλίζοντας τη σωστή αναδίπλωση των μιτοχονδριακών ενζύμων, ενώ η HSP90 και η HSP70 αποτελούν τις δύο πιο κρίσιμες πρωτεΐνες στη ρύθμιση του κυτταρικού στρες.

Η HSP70, ειδικότερα, διαθέτει έναν εξαιρετικά συντηρημένο δομικό μηχανισμό με δύο κύριες περιοχές:

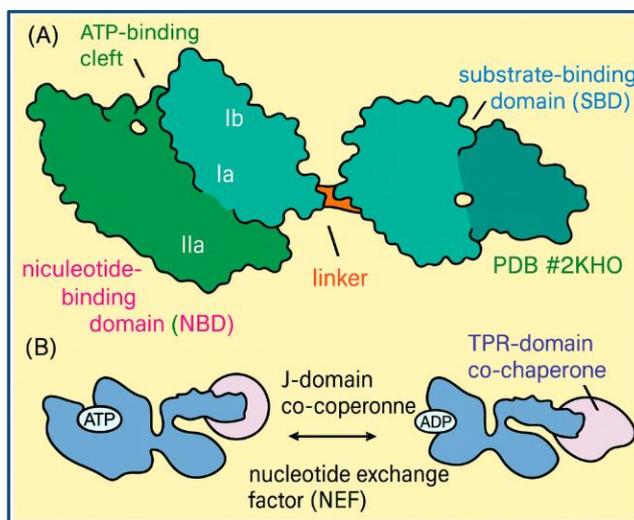
1. Μια N-τελική περιοχή πρόσδεσης ATP (τομέα σύνδεσης νουκλεοτιδίων), που λειτουργεί ως μοριακός διακόπτης,
  2. Και μια C-τελική περιοχή πρόσδεσης πρωτεΐνης (τον τομέα σύνδεσης υποστρώματος), μέσω της οποίας αναγνωρίζει μερικώς αναδιπλωμένα πεπτίδια.
- [Εικόνα 19]

Η αλληλεπίδραση αυτών των δύο περιοχών είναι καίρια για τη λειτουργικότητα του μορίου: όταν η HSP70 δεσμεύει ATP, βρίσκεται σε “ανοικτή” κατάσταση, έτοιμη να προσδεθεί σε νέα υποστρώματα· όταν το ATP υδρολύεται σε ADP, η HSP70 “κλειδώνει” το υπόστρωμα στη θέση πρόσδεσης και επιτελεί τη λειτουργία αναδίπλωσης. Οι συν-πρωτεΐνες – μια ομάδα πρωτεϊνών που αναλύουμε παρακάτω (κεφάλαιο 3.3) – είναι αυτές που ρυθμίζουν πότε θα γίνει η υδρόλυση του ATP, δηλαδή πότε η HSP θα «ανοίξει» ή θα «κλείσει» πάνω στο υπόστρωμα. Αυτός ο κύκλος καθοδηγείται και από πρωτεΐνες όπως η HSP40 και η HSP10, που προσδίδουν εξειδίκευση και ταχύτητα στη διαδικασία [174].

### 3.2 Μηχανισμός Δράσης

Ο μηχανισμός δράσης των πρωτεϊνών θερμικού σοκ είναι ένα αριστούργημα της κυτταρικής φυσιολογίας. Οι HSPs, ιδιαίτερα οι HSP70 και HSP90, λειτουργούν ως δυναμικοί ρυθμιστές του πρωτεϊνικού κύκλου ζωής, εξασφαλίζοντας ότι κάθε πρωτεΐνη αποκτά, διατηρεί ή αποδομεί τη σωστή της διαμόρφωση σύμφωνα με τις ανάγκες του κυττάρου. Αυτή η λειτουργία προϋποθέτει εναλλασσόμενους κύκλους πρόσδεσης και αποδέσμευσης, οι οποίοι απαιτούν ενέργεια υπό τη μορφή ATP, όπως είπαμε και παραπάνω [175].

Κατά τη διάρκεια του κυτταρικού στρες - είτε λόγω υπερθερμίας, είτε εξαιτίας οξειδωτικών βλαβών ή τοξικών παραγόντων - πολλές πρωτεΐνες χάνουν τη φυσιολογική τους τρισδιάστατη δομή, αποκαλύπτοντας υδρόφοβες επιφάνειες που υπό κανονικές συνθήκες παραμένουν «κρυφές». Αυτή η αποδιάταξη μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση



**Εικόνα 19.** Δομή και μηχανισμός δράσης της Hsp70. Αποτελείται από δύο κύρια δομικά τμήματα: τον τομέα σύνδεσης νουκλεοτιδίων (NBD) και τον τομέα σύνδεσης υποστρώματος (SBD). Ο κύκλος λειτουργίας της εξαρτάται από την υδρόλυση του ATP. Τροποποιημένη εικόνα από: Evans, C. G., Chang, L., & Gestwicki, J. E. (2010). Heat Shock Protein 70 (Hsp70) as an emerging drug target. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(12), 4585–4602

και αδρανοποίηση κρίσιμων ενζύμων, προκαλώντας τελικά απόπτωση ή νέκρωση. Οι HSPs ανιχνεύουν αυτές τις μη σωστά αναδιπλούμενες πρωτεΐνες και συνδέονται με αυτές μέσω των ειδικών περιοχών δέσμευσης πεπτιδίων.

Η HSP70, σε συνεργασία με την HSP40, σχηματίζει ένα σύμπλοκο αναδίπλωσης. Η HSP40 αναγνωρίζει πρώτη το μη σωστά αναδιπλωμένο υπόστρωμα και το κατευθύνει προς την HSP70, διεγείροντας τη δραστηριότητα ATPάσης της. Στη φάση πρόσδεσης του ADP, η HSP70 «σφραγίζει» την πρωτεΐνη και αρχίζει η αναδίπλωση. Μόλις ολοκληρωθεί, η ανταλλαγή ADP με νέο ATP επιτρέπει την αποδέσμευση του σωστά διαμορφωμένου μορίου. Αυτός ο κύκλος είναι γνωστός ως *chaperone cycle* [176].

Ωστόσο, η λειτουργία των HSPs εκτείνεται πολύ πέρα από τη σταθεροποίηση πρωτεϊνών. Οι HSP90 και HSP70 συμμετέχουν ενεργά στη ρύθμιση σηματοδοτικών μονοπατιών που ελέγχουν την ανάπτυξη, τη φλεγμονή και την απόκριση σε οξειδωτικό στρες. Στην πραγματικότητα, πολλά από τα πρωτεϊνικά υποστρώματα της HSP90 — όπως οι κινάσες AKT, Raf-1 και ERK1/2, αλλά και μεταγραφικοί παράγοντες όπως ο p53 και ο NF-κΒ — αποτελούν κεντρικά στοιχεία της επιβίωσης και προσαρμογής των καρκινικών κυττάρων [177].

Η σταθεροποίηση αυτών των πρωτεϊνών από την HSP90 επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να διατηρούν ενεργά τα μονοπάτια επιβίωσης, ακόμα και σε συνθήκες υποξίας ή στρες που επάγεται από χημειοθεραπευτικά φάρμακα.

Στην ίδια λογική, η HSP70 δρα ως φρένο στην απόπτωση. Αναστέλλει τη συναρμολόγηση του αποπτωτικού συμπλέγματος Araf-1/caspase-9 και αλληλεπιδρά με τη μιτοχονδριακή πρωτεΐνη Bax, εμποδίζοντας την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c. Με αυτόν τον τρόπο, καθιστά τα καρκινικά κύτταρα ανθεκτικά σε σήματα κυτταρικού θανάτου, γεγονός που εξηγεί την αποτυχία πολλών χημειοθεραπευτικών παραγόντων να επάγουν απόπτωση σε HSP- υπερεκφραζόμενους όγκους [178].

### 3.3 Ρύθμιση της Έκφρασης και της Δράσης των HSPs

Η έκφραση των HSPs ρυθμίζεται με εξαιρετική ακρίβεια μέσω ενός μοριακού συστήματος που επιτρέπει την άμεση ανταπόκριση του κυττάρου σε στρες. Ο κύριος ρυθμιστής αυτής της διαδικασίας είναι ο Heat Shock Factor 1 (HSF1), όπως αναφέραμε και στην αρχή του κεφαλαίου [179]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο HSF1 βρίσκεται σε ανενεργή μορφή στο κυτταρόπλασμα, συνδεδεμένος με HSP70 και HSP90, που λειτουργούν ως αναστολείς του. Όταν το κύτταρο εκτεθεί σε στρεσογόνο ερέθισμα - θερμικό, οξειδωτικό ή φλεγμονώδες - οι HSPs αποδεσμεύονται από τον HSF1 για να αναλάβουν δράση. Ο απελευθερωμένος HSF1 υποβάλλεται σε τριμερισμό, φωσφορυλίωση και μεταφορά στον πυρήνα, όπου δεσμεύεται σε ειδικές αλληλουχίες DNA γνωστές ως Heat Shock Elements (HSEs). Αυτή η δέσμευση ενεργοποιεί τη μεταγραφή γονιδίων των HSPs, οδηγώντας σε ραγδαία αύξηση της έκφρασης πρωτεϊνών [180].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η ενεργοποίηση του HSF1 δεν περιορίζεται σε καταστάσεις θερμικού στρες. Σε κακοήθη κύτταρα, ο HSF1 δρα ως μεταγραφικός ενεργοποιητής της καρκινογένεσης, ρυθμίζοντας όχι μόνο HSPs αλλά και γονίδια που εμπλέκονται στην αγγειογένεση, τον μεταβολισμό και την μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων. Επομένως, η HSF1-HSP70-HSP90 οδός δεν είναι απλώς ένας μηχανισμός προστασίας, αλλά ένα μοριακό εργαλείο προσαρμογής των καρκινικών κυττάρων, που τα καθιστά εξαιρετικά ανθεκτικά και επιθετικά.

Η ενεργοποίηση του HSF1 επηρεάζεται επίσης από σηματοδοτικά μονοπάτια όπως το PI3K/AKT, το MAPK/ERK και αυτό του NF-κB, τα οποία ενεργοποιούνται σε συνθήκες φλεγμονής ή υποξίας. Η διασταύρωση αυτών των οδών με το μονοπάτι HSF1 δημιουργεί ένα δίκτυο θετικής ανατροφοδότησης, όπου το στρες, η φλεγμονή και η κακοήθεια αλληλοτροφοδοτούνται. Αυτό το φαινόμενο έχει περιγραφεί ως «HSF1-driven malignancy» και θεωρείται ένας από τους πυλώνες της κυτταρικής ανθεκτικότητας στον καρκίνο.

Σπουδαίο ρόλο στην ρύθμιση της λειτουργίας των HSPs παίζουν κάποιες μικρές πρωτεΐνες

που λέγονται «συν-πρωτεΐνες» (co-proteins ή co-chaperones). Οι συν-πρωτεΐνες αποτελούν ουσιαστικά συν-μοριακούς συνοδούς των κύριων πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) και λειτουργούν ως ρυθμιστικοί παράγοντες της δράσης τους. Ενώ οι HSPs, όπως οι HSP70 και HSP90, είναι υπεύθυνες για την αναδίπλωση, τη σταθεροποίηση και την επιδιόρθωση άλλων πρωτεϊνών, οι συν-πρωτεΐνες δεν επιτελούν οι ίδιες αυτή τη λειτουργία· αντιθέτως, καθοδηγούν, ενεργοποιούν και συντονίζουν τη δράση των HSPs, εξασφαλίζοντας ότι οι διεργασίες αυτές εκτελούνται με ακρίβεια και ενεργειακή οικονομία. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η HOP (Hsp70–Hsp90 Organizing Protein), η οποία συνδέει τη HSP70 με τη HSP90 και επιτρέπει τη διαδοχική μεταβίβαση της υπό αναδίπλωση πρωτεΐνης από τη μία στην άλλη τρισδιάστατη μορφή. Άλλες συν-πρωτεΐνες, όπως η CHIP και η p23, ρυθμίζουν την υδρόλυση του ATP ή κατευθύνουν τις μη λειτουργικές πρωτεΐνες προς αποικοδόμηση μέσω του πρωτεασώματος. Έτσι, το σύστημα των HSPs λειτουργεί ως συντονισμένο δίκτυο μοριακών και συν-μοριακών συνοδών, που διασφαλίζει την ορθή αναδίπλωση και ομοιοστάση των πρωτεϊνών, αποτρέποντας τη συσσώρευση λανθασμένων ή τοξικών μορφών τους [181].

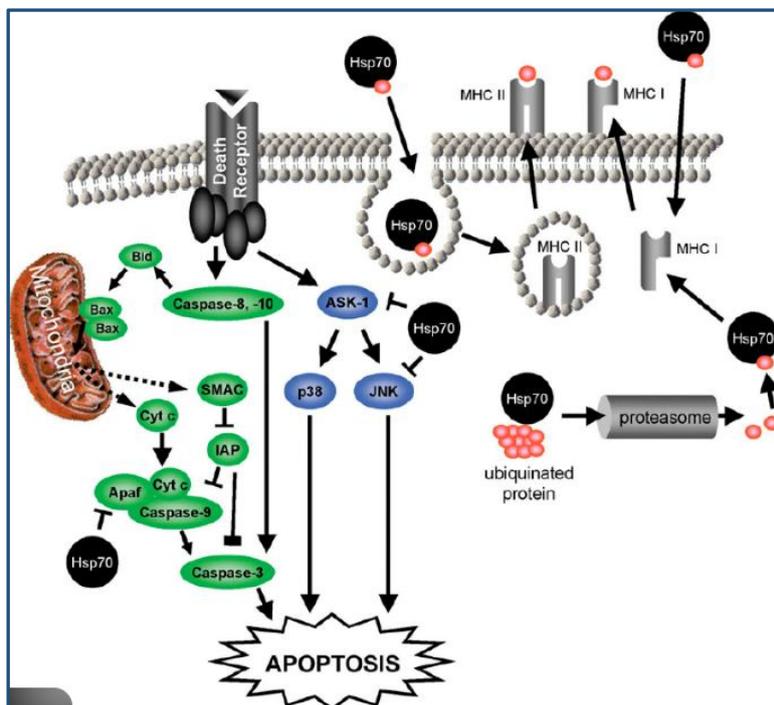
### 3.4 Ρόλος των HSPs στην Καρκινογένεση

Η εμπλοκή των πρωτεϊνών θερμικού σοκ στην καρκινογένεση αποτελεί ένα από τα πλέον συναρπαστικά και παράλληλα αμφίσημα κεφάλαια της μοριακής βιολογίας. Ενώ αρχικά θεωρήθηκαν ως απλές «προστατευτικές» πρωτεΐνες έναντι του στρες, σήμερα είναι σαφές ότι οι HSPs, και ιδιαίτερα οι HSP70 και HSP90, διαδραματίζουν ενεργό ρόλο στη διατήρηση του ενεργού πολλαπλασιαστικού δυναμικού των καρκινικών κυττάρων[182]. Σε φυσιολογικά κύτταρα, οι HSPs λειτουργούν ως φύλακες της πρωτεϊνικής ισορροπίας, εξασφαλίζοντας την ακεραιότητα των πρωτεϊνών και προστατεύοντας από την απόπτωση. Στα καρκινικά κύτταρα, ωστόσο, αυτή η λειτουργία στρέφεται υπέρ της επιβίωσης του ίδιου του όγκου. Η υπερέκφραση των HSPs έχει καταγραφεί σχεδόν σε κάθε μορφή νεοπλασίας: από τον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα και του ήπατος, έως τον παγκρεατικό και το γλοιοβλάστωμα [183].

Η HSP90 είναι ίσως η πιο κεντρική «μοριακός συνοδός» της καρκινογένεσης. Σταθεροποιεί πολλά ογκογονίδια ή τις αντίστοιχες ογκοπρωτεΐνες, όπως τους υποδοχείς τυροσινικής κινάσης HER2 και EGFR, τις κινάσες AKT και BRAF, καθώς και τον μεταγραφικό παράγοντα HIF-1α, ο οποίος προάγει την νεοαγγειογένεση και την επιβίωση σε συνθήκες υποξίας. Μέσω της δράσης αυτής, η HSP90 καθιστά τα καρκινικά κύτταρα λειτουργικά αυτάρκη - ικανά να αντέχουν τη μεταβολική «πίεση», να αποφεύγουν την απόπτωση και να διαφεύγουν της ανοσολογικής επιτήρησης.

Από την άλλη, η HSP70 παίζει διπλό ρόλο: ενδοκυτταρικά λειτουργεί ως αναστολέας του κυτταρικού θανάτου, ενώ εξωκυτταρικά, όταν απελευθερωθεί, δρα ως προφλεγμονώδες σήμα κινδύνου (DAMP). Στο εσωτερικό των καρκινικών κυττάρων, η HSP70 συνδέεται με τις κασπάσες και με τον παράγοντα Araf-1, εμποδίζοντας την ενεργοποίηση του αποπτωτικού μονοπατιού. Επίσης, αλληλεπιδρά με τη μιτοχονδριακή πρωτεΐνη AIF,

εμποδίζοντας την απελευθέρωσή της στο κυτταρόπλασμα, και έτσι αναστέλλει τον προγραμματισμένο θάνατο [Εικόνα 20].

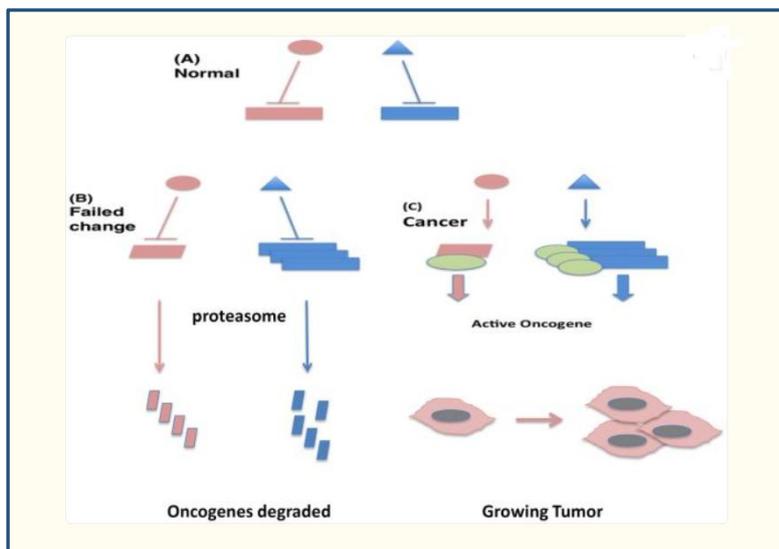


**Εικόνα 20.** Ο ρόλος της HSP70 στην αναστολή της απόπτωσης και στη ρύθμιση της κυτταρικής επιβίωσης. Πηγή: Gober M. D., Wales S. Q., & Aurelian L. (2005). Herpes simplex virus type 2 encodes a heat shock protein homologue with apoptosis regulatory functions. *Journal of Virology*, 79(19), 12286-12295.

Εξωκυτταρικά, η ίδια πρωτεΐνη αποκτά διαφορετική ταυτότητα. Η απελευθέρωση της HSP70 στο μικροπεριβάλλον του όγκου λειτουργεί ως σήμα φλεγμονώδους ενεργοποίησης, οδηγώντας σε στρατολόγηση ανοσοκυττάρων, παραγωγή κυτοκινών και ενίσχυση της φλεγμονώδους μικροαγγειακής αντίδρασης. Επομένως, η HSP70 αποτελεί μοριακή «γέφυρα» μεταξύ φλεγμονής και καρκινικής προόδου, καθώς το προφλεγμονώδες περιβάλλον προάγει την αγγειογένεση, την αναδιαμόρφωση του στρώματος και τελικά τη μετάσταση [184].

Αυτή η διαλεκτική μεταξύ προστασίας και καταστροφής καθιστά τις HSPs ουσιώδεις για τη δυναμική ισορροπία του όγκου. Από τη μία, προστατεύουν τα καρκινικά κύτταρα από την κυτταρική κατάρρευση· από την άλλη, υποστηρίζουν τις συνθήκες που ευνοούν την εξέλιξη και τη διασπορά τους. Η σύγχρονη ογκολογία θεωρεί τις HSPs «μοριακούς φρουρούς του όγκου», γιατί χωρίς τη δράση τους, μεγάλο ποσοστό καρκινικών κυττάρων θα οδηγούνταν σε νέκρωση λόγω της μεταβολικής αστάθειας που χαρακτηρίζει τους όγκους. Μοριακούς φρουρούς γιατί η υπερέκφραση των HSPs σταθεροποιεί τις μεταλλαγμένες ή ενεργοποιημένες ογκοπρωτεΐνες (π.χ. Ras, Akt, HER2, Bcr-Abl), αποτρέποντας την αποικοδόμησή τους από το πρωτεάσωμα και επιτρέποντας τη συνεχή σηματοδότηση για κυτταρική ανάπτυξη και επιβίωση [Εικόνα 21].

Με τον τρόπο αυτό, οι HSPs λειτουργούν ως «προστατευτικό πλέγμα» γύρω από τις ογκοπρωτεΐνες, αποτρέποντας την αποδόμησή τους και προάγοντας την ογκογένεση



**Εικόνα 21.** Η συμβολή των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) στην ενεργοποίηση ογκογονιδίων. Αναστέλλοντας το πρωτεάσωμα επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Πηγή: Calderwood, S. K., & Gong, J. (2016). Heat Shock Proteins Promote Cancer: It's a Protection Racket. *Trends in Biochemical Sciences*, 41(4), 311–323.

και την ανθεκτικότητα στη θεραπεία. Η δράση τους αυτή αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα του πώς ένα φυσιολογικό κυτταρικό σύστημα προστασίας μπορεί να καταστεί παθολογικός μηχανισμός υποστήριξης και προαγωγής του καρκίνου.

### 3.5 HSPs και Θρόμβωση

Η σύνδεση των πρωτεϊνών θερμικού σοκ με την αιμόσταση και τη θρόμβωση είναι πιο περίπλοκη απ' ό,τι είχε αρχικά θεωρηθεί. Ιδιαίτερα η HSP70 έχει αναδειχθεί ως κομβικός ρυθμιστής της ενδοθηλιακής λειτουργίας, της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων και της προπηκτικής απάντησης στον καρκίνο.

Όταν η HSP70 απελευθερωθεί στο εξωκυττάριο περιβάλλον - είτε από νεκρά κύτταρα, είτε από καρκινικά κύτταρα μέσω εξωκυττάρων κυστιδίων - λειτουργεί ως DAMP (Damage-Associated Molecular Pattern). Συνδέεται με τους υποδοχείς TLR2 και TLR4 στο ενδοθήλιο και στα μονοκύτταρα, ενεργοποιώντας το μονοπάτι NF-κB και οδηγώντας σε έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF). Το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού πήξης και η έκφραση θρομβίνης, που με τη σειρά της προκαλεί ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και σχηματισμό μικροθρόμβων [185]. Παράλληλα, η HSP70 ενισχύει την παραγωγή ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1), εντείνοντας τη φλεγμονώδη και προπηκτική απάντηση. Η IL-6

αυξάνει τα επίπεδα του ινωδογόνου και της CRP, ενώ ο PAI-1 αναστέλλει την ινωδόλυση, οδηγώντας σε παρατεταμένη σταθεροποίηση του θρόμβου. Επιπλέον, η HSP70 έχει αποδειχθεί να επηρεάζει τη μορφολογία και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, αυξάνοντας τη συγκόλλησή τους μέσω του μονοπατιού PI3K/AKT και της φωσφορυλίωσης της GPIIb/IIIa.

Η απελευθέρωση εξωκυττάρων HSPs (eHSPs) έχει παρατηρηθεί σε πολλούς τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του παγκρεατικού και του γαστρικού, όπου συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση φλεβοθρομβοεμβολικών επεισοδίων. Αυτές οι eHSPs, συχνά ενσωματωμένες σε εξωκυττάρια κυστίδια (EVs), δρουν ως μοριακοί αγγελιοφόροι που μεταφέρουν προπηκτικά σήματα από τα καρκινικά κύτταρα στο ενδοθήλιο, ενισχύοντας την υπερπηκτικότητα. Η HSP70, ειδικά, έχει βρεθεί σε επιφάνειες μικροκυστιδίων που φέρουν επίσης ιστικό παράγοντα. [186].

Σημαντική είναι η συμμετοχή της HSP70 και στον κύκλο NETs-DAMPs-θρόμβωσης. Κατά τη διάρκεια του φαινομένου της NETosis, μιας μορφής κυτταρικού θανάτου, τα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν εξωκυττάρια «παγίδες» NETs ως απόκριση σε φλεγμονώδη ή παθογόνα ερεθίσματα. Τα δίκτυα αυτά περιέχουν DNA που προέρχεται από το ίδιο το ουδετερόφιλο (πυρηνικό ή μιτοχονδριακό), ιστόνες και ένζυμα όπως η μυελοϋπεροξειδάση (MPO), η ελαστάση των ουδετεροφίλων (NE) και πρωτεάσες. Ουσιαστικά το ουδετερόφιλο «θυσιάζεται»: το DNA του απελευθερώνεται στο εξωκυττάριο περιβάλλον σαν ένα ιστός ή δίκτυο που παγιδεύει μικρόβια, τοξίνες, ή - στην περίπτωση του καρκίνου- αιμοπετάλια και προπηκτικούς παράγοντες. Φυσιολογικά τα NETs βοηθούν στην άμυνα του οργανισμού παγιδεύοντας παθογόνα. Όμως, όταν σχηματίζονται υπερβολικά, συμβάλλουν σε φλεγμονή και θρόμβωση, καθώς ενεργοποιούν το ενδοθήλιο, προσελκύουν αιμοπετάλια και ινώδες και δημιουργούν «σκαλωσιά» για τον σχηματισμό θρόμβου αίματος.

Στον καρκίνο τα NETs ενεργοποιούνται συχνά από DAMPs όπως η HSP70, με αποτέλεσμα να δημιουργούν ένα προθρομβωτικό μικροπεριβάλλον που ενισχύει τη μετάσταση και τη συστηματική υπερπηκτικότητα. Η HSP70, ως DAMP, ενεργοποιεί επιπλέον ουδετερόφιλα μέσω των TLRs, προκαλώντας περαιτέρω NETosis - ένας θετικά ανατροφοδοτούμενος κύκλος που διατηρεί το ενδοθήλιο σε κατάσταση φλεγμονώδους υπερδραστικότητας. Τα δίκτυα αυτά, είναι εμπλουτισμένα και με άλλα μόρια όπως ο παράγοντας von Willebrand (vWF) ο οποίος διευκολύνει τη πρόσδεση των αιμοπεταλίων με το DNA των NETs, ενισχύοντας τη σταθεροποίηση του θρόμβου και τη διασταύρωση μεταξύ ενδοθηλιακής φλεγμονής και αιμόστασης.

Παράλληλα, οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος C3a και C5a, που δρουν ως ισχυρές αναφυλατοξίνες, ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα μέσω των υποδοχέων C3aR και C5aR, προκαλώντας περαιτέρω NETosis και αυξάνοντας τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου. Το C5a ενισχύει επίσης την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, προάγοντας τη θρομβογένεση. [Εικόνα 20] Μέσω αυτών των αλληλεπιδράσεων, εγκαθίσταται ένας φαύλος κύκλος μεταξύ NETs, vWF, συμπληρώματος και DAMPs (όπως η HSP70), που οδηγεί σε

παρατεταμένη φλεγμονή και συστηματική υπερπηκτικότητα, χαρακτηριστική της καρκινοεπαγόμενης θρόμβωσης.

Ανακεφαλαιώνοντας, οι HSPs, και ιδίως η HSP70, συνιστούν το σημείο τομής όπου φλεγμονή, κυτταρικός στρες και αιμόσταση συναντώνται. Η δράση τους υπερβαίνει τα όρια του μεμονωμένου κυττάρου και διαμορφώνει τη συστηματική παθοφυσιολογία της καρκινοεπαγόμενης θρόμβωσης.

### **3.6 Συνεργασία ανάμεσα σε διαφορετικές HSPs**

Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) αντιπροσωπεύουν έναν από τους πιο σύνθετους και ακριβείς κλοκα πρωτεϊνών μεταξύ τους και με συν-πρωτεΐνες, ώστε να επιτελούν διαδοχικά στάδια επιδιόρθωσης. Η HSP70 αναλαμβάνει τη σταθεροποίηση και αρχική αναδίπλωση των μερικώς κατεστραμμένων πρωτεϊνών, ενώ η HSP90 επιτελεί το τελικό στάδιο διαμόρφωσης και ωρίμανσης της δομής τους. Αυτό το "πέραςμα" του υποστρώματος από τη μία HSP στην άλλη, μέσω της πρωτεΐνης HOP (Hsp70–Hsp90 Organizing Protein), διασφαλίζει μια διαδοχική, ενεργοεξαρτώμενη διαδικασία που θυμίζει περισσότερο βιολογική γραμμή συναρμολόγησης παρά τυχαία μοριακή αλληλεπίδραση.

#### **3.6.1 Δομή και Λειτουργία των HSP90**

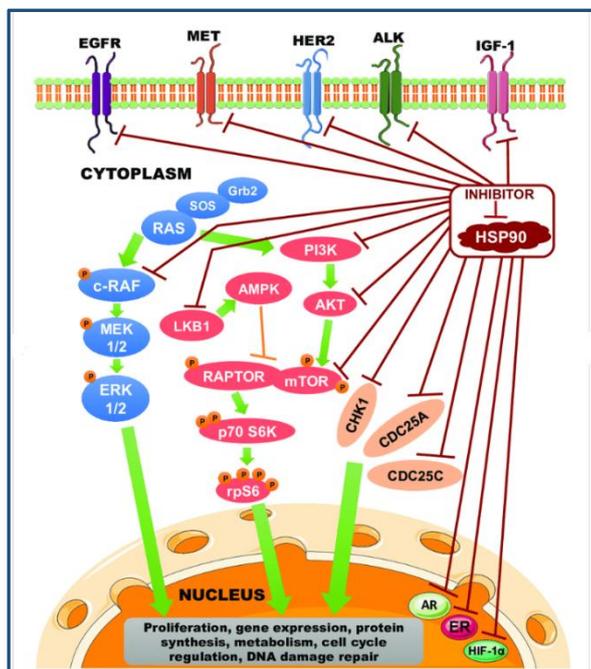
Η HSP90, από την άλλη, αποτελεί ένα εξαιρετικά άφθονο και εξελικτικά διατηρημένο μόριο, που συμμετέχει όχι μόνο στην πρωτεϊνική αναδίπλωση, αλλά και στη διαμόρφωση σηματοδοτικών μονοπατιών σε ολόκληρο το κύτταρο. Αντιπροσωπεύει περίπου το 1–2% του συνόλου των πρωτεϊνών των ευκαρυωτικών κυττάρων [187].

Η HSP90 διαθέτει τρεις δομικές περιοχές:

1. N-τελική περιοχή, που δεσμεύει ATP και καθορίζει τη διαμόρφωση “ανοιχτής” ή “κλειστής” μορφής·
2. Μεσαία περιοχή, υπεύθυνη για τη δέσμευση και σταθεροποίηση των πελατών πρωτεϊνών·
3. C-τελική περιοχή, που επιτρέπει τον σχηματισμό ομοδιμερών - μια διαμόρφωση απαραίτητη για τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης.

Η δράση της HSP90 είναι διαφορετική από της HSP70, καθώς απαιτείται σε μεταγενέστερο στάδιο της πρωτεϊνικής ωρίμανσης. Πολλές πρωτεΐνες-στόχοι της είναι μεταγραφικοί παράγοντες ογκογονιδίων, όπως HER2, AKT, RAF και HIF-1α, που αποτελούν βασικούς ρυθμιστές του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της αγγειογένεσης και της κυτταρικής επιβίωσης [188]. Η σταθεροποίηση αυτών των πρωτεϊνών από την HSP90 επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να διατηρούν ενεργά σηματοδοτικά μονοπάτια ακόμα και σε συνθήκες μεταβολικής «πενίας» ή υποξίας.

Η αναστολή της HSP90, μέσω μορίων όπως η geldanamycin ή η 17-AAG, οδηγεί σε αποικοδόμηση των πρωτεϊνών-στόχων, με αποτέλεσμα την αναστολή της ανάπτυξης του όγκου. [Εικόνα 21] Ως αποτέλεσμα, οι πρωτεΐνες-στόχοι που εξαρτώνται από την HSP90



Εικόνα 23. Μηχανισμός δράσης των αναστολέων της HSP90. Πηγή: Chatterjee, S., Bhattacharya, S., Socinski, M. A., & Burns, T. F. (2016). HSP90 inhibitors in lung cancer: Promise still unfulfilled. *Oncogene*, 35(1), 22–35.

(όπως οι HER2, AKT, c-RAF, HIF-1 $\alpha$ , EGFR και ALK) αποσταθεροποιούνται και οδηγούνται σε αποικοδόμηση μέσω του πρωτεασώματος.

Η αναστολή αυτών των σηματοδοτικών μονοπατιών προκαλεί διακοπή του κυτταρικού κύκλου και αναστολή της αγγειογένεσης. Παράλληλα, οι HSP90 αναστολείς έχει αποδειχθεί να ευαισθητοποιούν τα καρκινικά κύτταρα στη χημειοθεραπεία και την ακτινοβολία, καθιστώντας την HSP90 έναν από τους πιο ελπιδοφόρους φαρμακολογικούς στόχους της ογκολογίας [189].

### 3.6.2 Συνεργασία HSP70 - HSP90

Η συνεργασία μεταξύ HSP70 και HSP90 αντιπροσωπεύει ένα από τα πιο καλοσυντονισμένα παραδείγματα συνέργειας στη μοριακή βιολογία. Οι δύο πρωτεΐνες δεν λειτουργούν απομονωμένα· αντίθετα, σχηματίζουν ένα ολόκληρο σύμπλοκο συνοδών (chaperone network) που συντονίζεται μέσω εξειδικευμένων συν-πρωτεϊνών. Ο κύριος συνδετικός κρίκος αυτής της συνεργασίας είναι η HOP (Hsp70–Hsp90 Organizing Protein), μια πρωτεΐνη γεφυροποιός που φέρει επαναλαμβανόμενα μοτίβα TPR (tetratricopeptide repeats), επιτρέποντας τη σύζευξη των δύο HSPs [190].

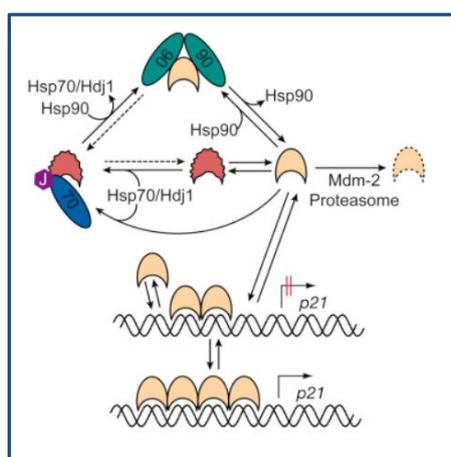
Η λειτουργική αλληλεπίδραση των HSP70 και HSP90 μπορεί να περιγραφεί ως “μοριακό relay σύστημα”, στο οποίο η HSP70 αναλαμβάνει την πρώτη επαφή με την πρωτεΐνη-στόχο, τη σταθεροποιεί και, όταν η αναδίπλωσή της φτάσει σε ένα ενδιάμεσο στάδιο, τη μεταφέρει μέσω της HOP στην HSP90 για την τελική ωρίμανση. Αυτός ο μηχανισμός διασφαλίζει ότι κάθε στάδιο επιτελείται με ενεργειακή ακρίβεια και χρονική συνέπεια, αποτρέποντας την τυχαία αλληλεπίδραση που θα μπορούσε να οδηγήσει σε λανθασμένες διαμορφώσεις [191].

Επιπλέον, η HSP70 και η HSP90 συνεργάζονται στενά με άλλες συνοδούς, όπως οι p23, Aha1 και Cdc37, που ρυθμίζουν τη δέσμευση ATP και τη σταθερότητα των πελατών. Η Cdc37, για παράδειγμα, λειτουργεί ως εξειδικευμένος μοριακός συνοδός κινασών, εξασφαλίζοντας ότι οι HSPs αναγνωρίζουν και σταθεροποιούν μόνο τις πρωτεΐνες που είναι δομικά ώριμες και έτοιμες να αναδιπλωθούν [192].

Το σύμπλοκο HSP70-HSP90 έχει τεράστια σημασία στην ογκογένεση, καθώς σταθεροποιεί κρίσιμες ογκοπρωτεΐνες όπως ορμονικοί υποδοχείς (ER, AR), κινάσες (AKT, RAF, CDK4/6) και μεταγραφικούς παράγοντες (STAT3, NF-κB). Έτσι, η διατήρηση αυτού του συστήματος δεν είναι απλώς τεχνική λεπτομέρεια της κυτταρικής φυσιολογίας· είναι θεμέλιο της επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων [193].

### 3.7 Αλληλεπιδράσεις των HSPs με Μεταγραφικούς Παράγοντες

Η HSP70 και η HSP90 δεν περιορίζονται μόνο στην διαμόρφωση της δομής άλλων πρωτεϊνών, αλλά παρεμβαίνουν και ενεργά σε κρίσιμα σηματοδοτικά μονοπάτια. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις καθορίζουν αν ένα κύτταρο θα επιβιώσει, θα πολλαπλασιαστεί ή θα



**Εικόνα 24.** Αλληλεπίδραση των HSP70 -HSP90 και p53. Πηγή: Boysen, M., Kityk, R., & Mayer, M. P. (2019). Hsp70- and Hsp90-mediated regulation of the conformation of p53 DNA binding domain and p53 cancer variants. *Molecular Cell*, 74(4), 816–830.e7.

οδηγηθεί σε προγραμματισμένο θάνατο.

### 3.7.1 HSPs και p53

Η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53 είναι η επιτομή της κυτταρικής φρουράς απέναντι σε μεταλλαξιγόνα ερεθίσματα, γνωστή ως φύλακας άγγελος του γονιδιώματος. Η πρωτεΐνη αυτή είναι υπεύθυνη για την διακοπή του κυτταρικού κύκλου, την απόπτωση και την επιδιόρθωση DNA. Η σωστή της λειτουργία εξαρτάται από τη σταθερή και σωστά αναδιπλωμένη δομή του DNA-binding domain, την οποία ρυθμίζουν οι HSP70 και HSP90. Η HSP70 δρα στο πρώιμο στάδιο αναδίπλωσης, αναγνωρίζοντας μερικώς διπλωμένες μορφές της p53, ενώ η HSP90 ολοκληρώνει τη σταθεροποίησή της και προλαμβάνει την αποικοδόμηση μέσω του πρωτεασώματος [194].

Η HSP70, σε καταστάσεις υπερβολικού στρες ή κακοήθους εξαλλαγής, μπορεί να παρεμποδίσει τη σωστή αναδίπλωση της p53, οδηγώντας σε μερική απώλεια λειτουργίας και αποδυνάμωση της αποπτωτικής απόκρισης [195]. Αντίθετα, η HSP90 προστατεύει τον p53 από αποικοδόμηση μέσω του πρωτεασώματος, διατηρώντας την σε σταθερή αλλά ενίοτε παθολογική μορφή. Όταν το σύστημα διαταραχθεί, η p53 υφίσταται αποικοδόμηση μέσω της οδού Mdm2-πρωτεασώματος, με αποτέλεσμα τη μείωση της ικανότητάς της να ενεργοποιεί γονίδια-στόχους, όπως το p21 (βλέπε κεφάλαιο 1.3.4), που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο και την απόπτωση. [Εικόνα 24]

Η ισορροπία μεταξύ HSP70 και HSP90 καθορίζει, επομένως, την «τύχη» του p53: όταν υπερισχύει η δράση της HSP70, το κύτταρο παρατείνει τη ζωή του· όταν επικρατεί η HSP90, ο p53 μπορεί να αποκτήσει ανώμαλη σταθερότητα και να μετατραπεί σε “gain-of-function” μορφή, που ενισχύει την ογκογένεση [196].

### 3.7.2 HSPs και HIF-1α

Σε συνθήκες υποξίας, όπου η παροχή οξυγόνου είναι περιορισμένη, τα καρκινικά κύτταρα ενεργοποιούν προσαρμοστικούς μηχανισμούς για να εξασφαλίσουν την επιβίωση και τη συνεχή ανάπτυξή τους. Κεντρικός ρυθμιστής αυτής της απόκρισης είναι ο HIF-1α (Hypoxia-Inducible Factor-1α), ένας μεταγραφικός παράγοντας που ελέγχει την έκφραση γονιδίων υπεύθυνων για τη γλυκόλυση, την αγγειογένεση (VEGF), την ανθεκτικότητα στην απόπτωση και τη μεταστατική ικανότητα [197].

Στη διαδικασία αυτή, οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (Heat Shock Proteins, HSPs) διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο, λειτουργώντας ως μοριακοί συνοδοί (molecular chaperones) που σταθεροποιούν και ρυθμίζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του HIF-1α. Η HSP90, κυριότερος μοριακός συνοδός του HIF-1α, συνδέεται με αυτόν και τον προστατεύει από την υδροξυλίωση και την αποδόμηση μέσω VHL, εξασφαλίζοντας την πυρηνική του μεταφορά και τη μεταγραφική του δραστηριότητα. Μέσω αυτής της σταθεροποίησης, ο HIF-1α παραμένει ενεργός ακόμη και σε επίπεδα οξυγόνου που φυσιολογικά θα οδηγούσαν σε αποδόμηση του [198].

Εκτός από την HSP90, σημαντική είναι και η συμβολή της HSP70, η οποία παρουσιάζει διττή λειτουργία ως προς τη ρύθμιση του HIF-1α. Σε φυσιολογικές ή μέτρια υποξικές συνθήκες, η HSP70 δρα προστατευτικά, αναγνωρίζοντας και σταθεροποιώντας τον HIF-1α αμέσως μετά τη σύνθεσή του, με τη βοήθεια της HSP40 και της HOP για τη μεταφορά του προς την HSP90 [199]. Ωστόσο, σε περιπτώσεις υπερέκφρασης HSP70 ή παρατεταμένου κυτταρικού στρες, η HSP70 μπορεί να συμπράξει με την E3-ουβικουιτίνη λιγάση CHIP, οδηγώντας σε ουβικουιτινίωση και αποδόμηση του HIF-1α στο πρωτεάσωμα [200]. Επιπλέον, άλλες πρωτεΐνες του ίδιου συστήματος, όπως η HSP40 (DnaJ) και η HSP110, συμμετέχουν σε δευτερεύοντες μηχανισμούς ρύθμισης - η πρώτη ενισχύοντας τη δέσμευση της HSP70 στον HIF-1α και η δεύτερη ανακυκλώνοντας το ATP της HSP70 για επαναλαμβανόμενους κύκλους σύνδεσης-απελευθέρωσης [201].

Η παθολογική υπερέκφραση των HSPs, ιδίως των HSP70 και HSP90, σε καρκινικά κύτταρα, έχει συσχετιστεί με ενισχυμένη αγγειογένεση, αυξημένη μεταστατική ικανότητα και ανθεκτικότητα σε αντικαρκινικές θεραπείες. Αντίστροφα, η φαρμακολογική αναστολή της HSP90 (π.χ. με geldanamycin, 17-AAG ή ganetespib) οδηγεί σε αποσταθεροποίηση του HIF-1α, καταστολή της αγγειογένεσης και ευαισθητοποίηση των καρκινικών κυττάρων στη χημειοθεραπεία. Η στοχευμένη τροποποίηση της HSP70 μέσω αναστολέων ή CHIP-αγωνιστών μπορεί επίσης να περιορίσει τη μακροχρόνια ενεργοποίηση του HIF-1α [202].

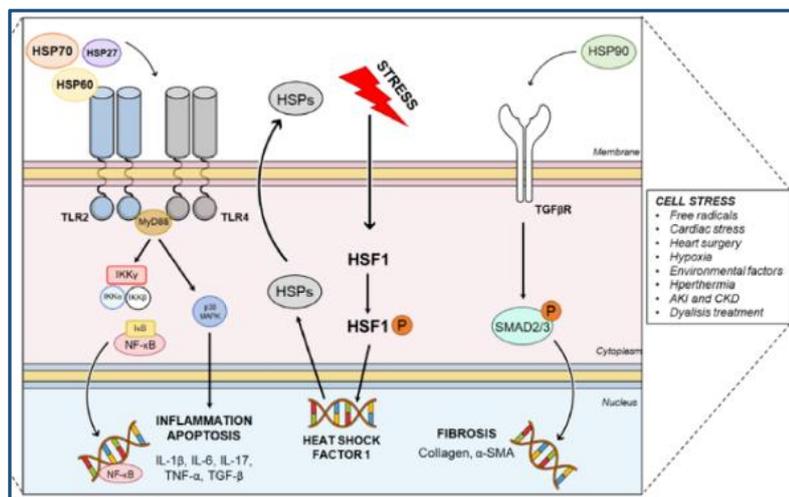
Συνολικά, η πολύπλοκη συνεργασία μεταξύ των HSPs και του HIF-1α αποτελεί κεντρικό άξονα της καρκινικής προσαρμογής στην υποξία: η HSP90 δρα ως κύριος σταθεροποιητής, η HSP70 ως ρυθμιστής διπλής δράσης, η HSP40 ενισχύει τη συναρμογή του συμπλόκου, ενώ η HSP110 υποστηρίζει την ενεργειακή του αποδοτικότητα. Η διαταραχή αυτής της ισορροπίας μετατρέπει την προσαρμογή σε παθολογική επιβίωση, καθιστώντας τις HSPs και τον HIF-1α ελκυστικούς στόχους για θεραπείες που στοχεύουν τη μοριακή βάση της υποξικής ανθεκτικότητας [203].

### 3.7.3 HSPs και NF-κB

Ο παράγοντας NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους ρυθμιστές της φλεγμονής, της ανοσολογικής απάντησης και της κυτταρικής επιβίωσης. Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) συμμετέχουν ενεργά στη ρύθμιση της δραστηριότητάς του, επιδεικνύοντας αντίθετους αλλά συμπληρωματικούς ρόλους [204].

Η HSP70 εμφανίζει ανασταλτική δράση στο μονοπάτι του NF-κB, εμποδίζοντας την αποδέσμευση του μεταγραφικού παράγοντα από τον αναστολέα του IκB. Με αυτόν τον τρόπο, παρεμποδίζει τη μεταφορά του NF-κB στον πυρήνα και περιορίζει την έκφραση γονιδίων που προάγουν τη φλεγμονή, όπως IL-1β, IL-6 και TNF-α [205]. Αντίθετα, η HSP90 ενισχύει την ενεργοποίηση του NF-κB, διατηρώντας σταθερό το σύμπλοκο IKK (IκB kinase) και διευκολύνοντας τη φωσφορλίωση και αποδόμηση του IκB, οδηγώντας στην απελευθέρωση του NF-κB και στην είσοδό του στον πυρήνα [206].

Αυτή η αντίρροπη δράση αποκαλύπτει τη διττή φύση των HSPs: άλλοτε λειτουργούν προστατευτικά, περιορίζοντας τη φλεγμονή και τη βλάβη ιστών, και άλλοτε ενισχύουν τα φλεγμονώδη και προπηκτικά μονοπάτια που στηρίζουν την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Στο καρκινικό μικροπεριβάλλον, η χρόνια και συστηματική φλεγμονή καθιστά την ισορροπία μεταξύ HSP70 και HSP90 καθοριστική: αν επικρατήσει η δράση της HSP90, η φλεγμονώδης απόκριση μετατρέπεται σε μηχανισμό υποστήριξης της



**Εικόνα 25.** Ρόλος των HSPs (HSP70, HSP90, HSP60, HSP27) στην απόκριση του κυττάρου σε στρες μέσω της ενεργοποίησης ή αναστολής της οδού NF-κB και του μεταγραφικού παράγοντα HSF1. **Πηγή:** Junho, C. V. C., Azevedo, C. A. B., da Cunha, R. S., Rodriguez de Yurre, A., Medei, E., Stinghen, A. E. M., & Carneiro-Ramos, M. S. (2023). Heat Shock Proteins: Connectors between Heart and Kidney. *Frontiers in Physiology*, 14, 1123456.

ογκογένεσης και της θρόμβωσης [207].

Παραπάνω απεικονίζεται η λειτουργική διασύνδεση των HSPs με τα μονοπάτια του κυτταρικού στρες και της φλεγμονής. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι HSP70 και HSP27 διατηρούν την πρωτεϊνική ομοιόσταση και αναστέλλουν την ενεργοποίηση του NF-κB, συμβάλλοντας στην αντιφλεγμονώδη ισορροπία. Ωστόσο, σε συνθήκες έντονου στρες - όπως υποξία, οξειδωτική βλάβη ή ισχαιμία - η HSP90 ενεργοποιεί το μονοπάτι TLR4-MyD88-IKK, που οδηγεί στη φωσφορυλίωση του IκB και στη μετακίνηση του NF-κB στον πυρήνα, προκαλώντας αυξημένη έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1β, IL-6, TNF-α, TGF-β) [208].

Επιπλέον, μέσω της οδού TGFβR/SMAD2/3, η HSP90 εμπλέκεται στη ρύθμιση της ινωτικής απόκρισης και της αναδόμησης ιστών, διεργασίες που, όταν παρατείνονται, δημιουργούν ένα προ-ογκογόνο μικροπεριβάλλον. Παράλληλα, ο μεταγραφικός παράγοντας HSF1 ενεργοποιείται από τη θερμική καταπόνηση και επάγει την έκφραση των HSPs, δημιουργώντας έναν βρόχο θετικής ανατροφοδότησης μεταξύ φλεγμονής, απόκρισης στο στρες και κυτταρικής επιβίωσης [209].

## Συμπεράσματα

Η μελέτη των πρωτεϊνών θερμικού σοκ δεν αποτελεί απλώς ένα κεφάλαιο της μοριακής βιολογίας, αλλά ένα ταξίδι κατανόησης της ίδιας της ανθεκτικότητας της ζωής. Από την επιβίωση των πρώτων πρωτόγονων κυττάρων σε ακραίες θερμοκρασίες έως την ανθεκτικότητα των καρκινικών κυττάρων μέσα σε εχθρικά μικροπεριβάλλοντα, οι HSPs συνοδεύουν τη βιολογική εξέλιξη ως οι «αθέατοι μηχανικοί» της επιβίωσης [210].

Στον καρκίνο, αυτός ο μηχανισμός αποκτά μια τραγική διάσταση: οι ίδιες πρωτεΐνες που αναπτύχθηκαν για να προστατεύουν τη ζωή, μετατρέπονται σε σύμμαχους της νόσου. Οι HSP70 και HSP90, αντί να διασφαλίζουν τη φυσιολογική ομοιότητα, προστατεύουν το καρκινικό κύτταρο από την απόπτωση και την καταστροφή. Η αναστολή της δράσης τους μέσω φαρμακολογικών παραγόντων όπως η geldanamycin και η VER-155008, προσφέρει ένα παράθυρο θεραπευτικής ελπίδας, καθώς στοχεύει στην αποκατάσταση της φυσικής ισορροπίας μεταξύ προστασίας και φθοράς [211].

Οι HSPs δεν είναι εχθροί, αλλά μηχανισμοί της ζωής που ο καρκίνος εκμεταλλεύεται προς όφελός του. Η πρόκληση της επιστήμης είναι να τους επαναφέρει στον αρχικό τους ρόλο: την προστασία της φυσιολογίας, όχι της παθολογίας. Γιατί η υπερβολική άμυνα - όπως κάθε ανισορροπία στη φύση - καταλήγει σε αυτοκαταστροφή.

Η μελέτη των μοριακών συνοδών HSP70 και HSP90 αποκαλύπτει την απίστευτη πολυπλοκότητα με την οποία το κύτταρο προστατεύει τον εαυτό του — αλλά και το τίμημα αυτής της προστασίας όταν η ισορροπία χάνεται. Οι HSPs είναι ρυθμιστές της μοίρας του κυττάρου, ελέγχοντας καθοριστικούς παράγοντες όπως ο p53, ο HIF-1α και ο NF-κB, και διαμορφώνουν τη λεπτή γραμμή μεταξύ επιβίωσης και φθοράς, μεταξύ ομοιότητας και νεοπλασίας [212].

Πέραν της κυτταρικής επιβίωσης, πολυάριθμες μελέτες τεκμηριώνουν τον καθοριστικό ρόλο των HSPs και στη διατήρηση της αιμοστατικής ισορροπίας. Η ενεργοποίησή τους στο καρκινικό μικροπεριβάλλον ενισχύει τη φλεγμονή, τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση εξωκυττάρων παγίδων DNA (NETs), συνδέοντας τη μοριακή απόκριση στο στρες με την παθοφυσιολογία της θρόμβωσης [213]. Έτσι, οι HSPs αναδεικνύονται όχι μόνο ως ρυθμιστές της ζωής και του θανάτου του κυττάρου, αλλά και ως διαμεσολαβητές μιας βαθύτερης ισορροπίας μεταξύ καρκίνου και αιμοποιητικού συστήματος. Η υπερδραστηριοποίησή τους μπορεί να μετατρέψει τη φυσιολογική προστασία σε παθολογική ανθεκτικότητα, θέτοντας τα θεμέλια για τη θρομβωτική επιπλοκή του καρκίνου [214].



αυξημένη παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-6, IL-1) και μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin). **[Εικόνα 26]**

Αυτές οι μεταβολές προκαλούν ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και των αιμοπεταλίων, ευνοώντας έναν προφλεγμονώδη και προθρομβωτικό φαινότυπο, δηλαδή μια κατάσταση όπου το αγγειακό μικροπεριβάλλον καθίσταται πιο επιρρεπές στη δημιουργία θρόμβων. Αντίθετα, η ενδοκυττάρια HSP70 δρα προστατευτικά, ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα της eNOS και μειώνοντας το οξειδωτικό στρες μέσω SOD και SIRT-1, ενώ η ανισορροπία μεταξύ των δύο μορφών συμβάλλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στην αγγειακή φλεγμονή.

Η διασταύρωση των σημάτων της eHSP70 με τα μονοπάτια της θρομβίνης (υποδοχείς PAR), της IL-6/STAT3 και του HIF-1α δημιουργεί ένα περιβάλλον όπου η φλεγμονή, η υποξία και η πήξη αλληλεπιδρούν στενά. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι αυτή η εξωκυττάρια δεξαμενή HSP70 συνδέεται με αυξημένη δραστηριότητα ιστικού παράγοντα (TF) σε μονοκύτταρα, ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, έκκριση παράγοντα von Willebrand (vWF) από ενδοθήλιο και, εν τέλει, παραγωγή θρομβίνης **[216]**. Η HSP70, έτσι, παύει να είναι πλέον απλώς δείκτης στρες και καθίσταται μοριακός αγγελιοφόρος που μεταδίδει τοπικά ερεθίσματα τα οποία διαμεσολαβούν την καρκινο-επαγόμενη θρόμβωση.

#### **4.1 HSP70 και Ενδοθήλιο**

Το ενδοθήλιο κατέχει κεντρικό ρόλο στη δημιουργία θρόμβωσης που προάγεται από τον καρκίνο, διότι καθορίζει αν τα τοιχώματα του αγγείου θα εμφανίσουν αντιπηκτική δράση (θρομβομοντουλίνη, NO, PGI<sub>2</sub>) ή προπηκτική (vWF, P-σελεκτίνη, TF). Σε φυσιολογικές συνθήκες, η ενδοκυττάρια HSP70 στηρίζει τη λειτουργία της eNOS, περιορίζει το οξειδωτικό στρες και συμβάλλει στη διατήρηση αγγειοδιαστολής **[217]**.

Στον καρκίνο, όμως, όπως προαναφέρθηκε, η eHSP70 προσδένεται στους υποδοχείς TLR2/4 του ενδοθηλίου, ενεργοποιεί τον NF-κB και οδηγεί σε υπερέκφραση ICAM-1, VCAM-1 και P-σελεκτίνης, αυξημένη απελευθέρωση vWF από τα Weibel-Palade σωματίδια και μειωμένη έκφραση θρομβομοντουλίνης **[218]**. Η λειτουργία της HSP70 στο ενδοθήλιο, επομένως, είναι διττή: αφενός ενισχύει την προσκόλληση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων στην επιφάνεια, αφετέρου διευκολύνει τη συναρμολόγηση συμπλεγμάτων πήξης μέσω φωσφατιδυλσερίνης και TF. Παράλληλα, η ενεργοποίηση των οδών MAPK/ERK και p38 από την eHSP70 αυξάνει την παραγωγή TNF-α και IL-6, που με τη σειρά τους εντείνουν την έκφραση TF και PAI-1, παγιώνοντας έναν αντιαντιπηκτικό, αντινωδολυτικό τόνο **[219]**.

Η συνολική εικόνα είναι ένα ενδοθήλιο υψηλής τριβής, προσκολλητικό και θρομβογενές, όπου μικρές αιμοδυναμικές προκλήσεις (όπως διατμητικές δυνάμεις ή μικροτραυματισμοί) μπορούν να πυροδοτήσουν τοπική παραγωγή θρομβίνης και σχηματισμό μικροθρόμβων.

## 4.2 HSP70 και Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια, εκτός από τη θεμελιώδη λειτουργία τους στην αιμόσταση, αναγνωρίζονται πλέον ως ενεργοί ρυθμιστές της φλεγμονής και της ανοσοθρόμβωσης. Αποτελούν αισθητήρες διαταραχής του ενδοθηλίου, ικανοί να ανιχνεύουν DAMPs. Σε αυτό το πλαίσιο, η εξωκυττάρια HSP70 (eHSP70) διαδραματίζει κεντρικό ρόλο ως «συνδετικός κρίκος» μεταξύ στρες και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων [220].

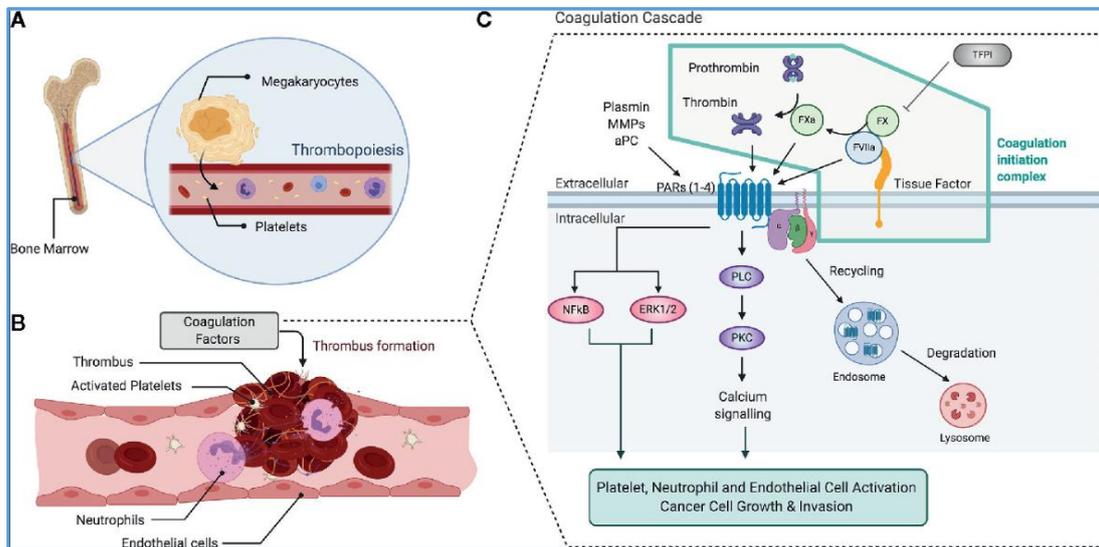
Η eHSP70, απελευθερούμενη είτε παθητικά από νεκρωτικά καρκινικά κύτταρα είτε ενεργητικά μέσω εξωκυττάρων κυστιδίων, αναγνωρίζεται από τους υποδοχείς TLR2 και TLR4 στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων [221]. Η δέσμευση αυτών των υποδοχέων πυροδοτεί αλληλουχία σημάτων που περιλαμβάνει την PI3K/AKT και την MAPK/ERK οδό, οδηγώντας σε αύξηση  $Ca^{2+}$ , φωσφορυλίωση πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού και ενεργοποίηση της ιντεγκρίνης GPIIb/IIIa - κύριου υποδοχέα του ινωδογόνου - η οποία οδηγεί σε αυξημένη συγκόλληση και σταθεροποίηση του αιμοπεταλιακού θρόμβου [222].

Πέρα από τη συγκόλληση, η eHSP70 επάγει έκκριση κοκκίων πλούσιων σε CD62P (P-σελεκτίνη) και θρομβοξάνη  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>), που στρατολογούν περισσότερα αιμοπετάλια μέσω αυτοκρινών και παρακρινών μηχανισμών. Η P-σελεκτίνη στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων διευκολύνει τη δημιουργία συσσωματωμάτων με λευκοκύτταρα και καρκινικά κύτταρα, τα οποία εμφανίζουν έντονα προπηκτικό φαινότυπο. Στα συσσωματώματα αυτά, η αλληλεπίδραση P-σελεκτίνης με PSGL-1 στα μονοκύτταρα προκαλεί έκφραση TF και συμβάλλει στη δημιουργία μικροθρομβώσεων [223].

Κατά τη διαδικασία της θρομβοποίησης, τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού παράγουν αιμοπετάλια που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Φυσιολογικά, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, σε συνδυασμό με ουδετερόφιλα και ενδοθηλιακά κύτταρα, συμμετέχουν στον σχηματισμό θρόμβου υπό την επίδραση των παραγόντων πήξης. Ο καταρράκτης σηματοδότησης ξεκινάει από τον TF: το σύμπλοκο TF-FVIIa ενεργοποιεί τον FX σε FXa, ο οποίος μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη δρα μέσω των υποδοχέων PARs (Protease-Activated Receptors), ενεργοποιώντας PKC, PLC, ERK1/2 και NF-κB. [Εικόνα 27]

Αυτοί οι άξονες οδηγούν σε έκφραση προφλεγμονωδών γονιδίων, αύξηση του  $Ca^{2+}$  και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, ενδοθηλίου και ουδετερόφιλων, συνδέοντας τη φλεγμονή με την πήξη [224]. Τα αιμοπετάλια, εκτός από τη θεμελιώδη λειτουργία τους στην αιμόσταση, αναγνωρίζονται πλέον ως ενεργοί ρυθμιστές της φλεγμονής και της ανοσοθρόμβωσης.

Αποτελούν αισθητήρες διαταραχής του ενδοθηλίου, ικανοί να ανιχνεύουν DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns). Έτσι, η εξωκυττάρια HSP70 (eHSP70) διαδραματίζει κεντρικό ρόλο ως «συνδετικός κρίκος» μεταξύ του στρες και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων [225].



**Εικόνα 27.** Σχηματισμός θρόμβου και ενεργοποίηση κυτταρικών σηματοδοτικών οδών μέσω του ιστικού παράγοντα (TF). **(Α)** Η θρομβογένεση λαμβάνει χώρα στον μυελό των οστών, όπου τα μεγακαρυοκύτταρα παράγουν αιμοπετάλια. **(Β)** Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνεργάζονται με τους παράγοντες πήξης για τη δημιουργία θρόμβου. **(C)** Ο TF σχηματίζει σύμπλοκο έναρξης της πήξης με τον FVIIa, ενεργοποιώντας τις οδούς FX και FXa, οδηγώντας σε παραγωγή θρομβίνης. Η θρομβίνη ενεργοποιεί τους υποδοχείς PAR, οι οποίοι μέσω PLC, PKC και ERK1/2 ενεργοποιούν τον NF-κB, προάγοντας τη φλεγμονή και την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. **Πηγή:** Hill C.N. et al., *Frontiers in Oncology* (2023) 13:1201453.

Η eHSP70, απελευθερούμενη είτε παθητικά από νεκρωτικά καρκινικά κύτταρα είτε ενεργητικά μέσω εξωκυττάρων κυστιδίων, αναγνωρίζεται από τους υποδοχείς TLR2 και TLR4 στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων [226]. Η δέσμευση αυτών των υποδοχέων πυροδοτεί μια αλληλουχία σημάτων που περιλαμβάνουν την PI3K/AKT και την MAPK/ERK οδό, οδηγώντας σε ενδοκυττάρια αύξηση  $Ca^{2+}$ , φωσφορυλίωση πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού και ενεργοποίηση της ιντεγκρίνης GPIIb/IIIa. Η GPIIb/IIIa αποτελεί τον κύριο υποδοχέα ινωδογόνου, η οποία οδηγεί σε αυξημένη συγκόλληση και σταθεροποίηση του αιμοπεταλιακού θρόμβου [227].

Πέρα από τη συγκόλληση, η eHSP70 επάγει έκκριση κοκκίων πλούσιων σε CD62P (P-σελεκτίνη) και θρομβοξάνη  $A_2$  ( $TXA_2$ ), τα οποία στρατολογούν ολόένα και περισσότερα αιμοπετάλια μέσω αυτοκρινών και παρακρινών σημάτων. Η P-σελεκτίνη, εκτιθέμενη στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, επιτρέπει τη δημιουργία συσσωματωμάτων αποτελούμενων από λευκοκύτταρα και καρκινικά κύτταρα, τα οποία εμφανίζουν έντονα προπηκτικό φαινότυπο [228]. Στα συσσωματώματα αυτά, η αλληλεπίδραση P-σελεκτίνης με PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) στα μονοκύτταρα προκαλεί έκφραση Tissue Factor (TF) και προάγει τη δημιουργία τοπικών μικροθρομβώσεων.

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από την eHSP70 έχει επίσης συνέργεια με τα κλασικά αιμοπεταλιακά ερεθίσματα όπως το ADP, η θρομβίνη και η κολλαγόνο-επαγόμενη ενεργοποίηση. Η παρουσία eHSP70 μειώνει την ουδό ενεργοποίησης, με αποτέλεσμα τα αιμοπετάλια να αποκρίνονται ταχύτερα και ισχυρότερα στα φυσιολογικά ερεθίσματα. Αυτή η υπερέκφραση έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες με TEG (Thromboelastography) και ROTEM, όπου η παρουσία eHSP70 συνδέεται με παρατεταμένο MA<sup>1</sup> (Maximum Amplitude) και ταχύτερη έναρξη σχηματισμού θρόμβου [229].

Σε μοριακό επίπεδο, η ενεργοποίηση ERK1/2 από την eHSP70 αποτελεί κρίσιμη ρύθμιση της αιμοπεταλιακής αποκοκκίωσης και της σύνθεσης εικοσανοειδών. Ο άξονας ERK1/2 → cPLA<sub>2</sub> → COX-1 οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή θρομβοξάνης A<sub>2</sub>, η οποία δρα ως τοπικός ενισχυτής της θρομβογένεσης. Παράλληλα, η ενεργοποίηση του p38 MAPK ενισχύει τη φωσφορυλίωση πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού και συμβάλλει σε δομικές αλλαγές των αιμοπεταλίων, ένα βήμα αναγκαίο για τη σταθεροποίηση του αιμοπεταλιακού θρόμβου [230].

Επιπλέον, η eHSP70 προκαλεί ενίσχυση του οξειδωτικού στρες στα αιμοπετάλια μέσω ενεργοποίησης της NADPH οξειδάσης και παραγωγής αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Οι ROS, με τη σειρά τους, δρουν ως δευτερογενείς αγγελιοφόροι ενισχύοντας τη φωσφορυλίωση ERK και p38, δημιουργώντας έτσι έναν θετικό ανατροφοδοτικό βρόχο. Αυτός ο μηχανισμός αυξάνει τη διάρκεια και το εύρος της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, κάνοντας πιο έντονο τον προθρομβωτικό φαινότυπο [231].

Σε προκλινικά μοντέλα καρκίνου, η χορήγηση ανασυνδυασμένης eHSP70 επιταχύνει τη θρόμβωση και αυξάνει τη συγκέντρωση D-διμερών, ενώ η αναστολή των TLR2/4 ή του ERK1/2 εξαλείφει το θρομβωτικό αποτέλεσμα. Κλινικά, ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος και του πνεύμονα εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα eHSP70, τα οποία συσχετίζονται θετικά με δείκτες αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης (sP-selectin, PF4) και παραμέτρους υπερπηκτικότητας [232].

Η συμμετοχή της eHSP70 στην αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση ενισχύεται και μέσω της αλληλεπίδρασής της με εξωκυττάρια κυστίδια (EVs). Τα EVs που φέρουν HSP70 στην επιφάνειά τους μπορούν να προσδεθούν σε αιμοπετάλια και να ενισχύσουν την απάντησή τους στα φυσιολογικά ερεθίσματα. Ενδεικτικά, σε καρκινικά μοντέλα, τα HSP70<sup>+</sup> EVs προάγουν την έκφραση P-σελεκτίνης και την παραγωγή TF<sup>+</sup> μικροσωματιδίων, αυξάνοντας δραματικά την τοπική προπηκτικότητα [233].

---

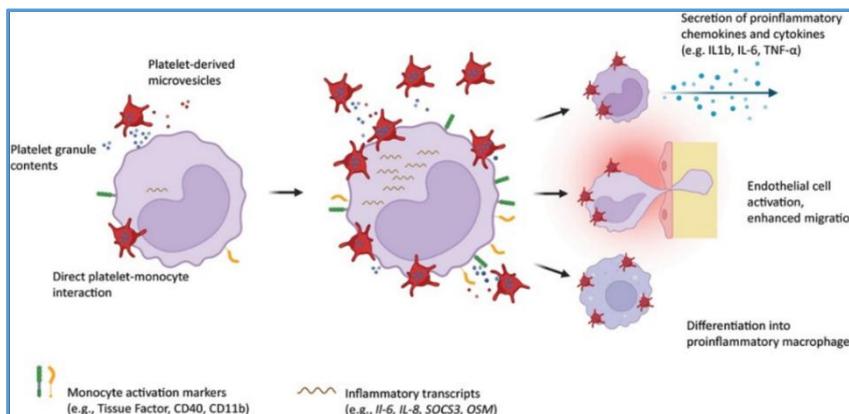
1. Το MA (Maximum Amplitude) αντιπροσωπεύει το μέγιστο πλάτος της καμπύλης πήξης στο TEG ή στο ROTEM· δηλαδή το σημείο στο οποίο ο θρόμβος έχει αναπτύξει τη μέγιστη μηχανική του αντοχή.

Συνολικά, η HSP70 λειτουργεί ως γέφυρα μεταξύ φλεγμονής και αιμόστασης, μετατρέποντας τα αιμοπετάλια από απλούς εκτελεστές της πήξης σε ενεργούς ρυθμιστές της θρομβογένεσης. Η παρουσία της στο μικροπεριβάλλον του όγκου και στη συστηματική κυκλοφορία αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη υπερπηκτικότητας, ιδίως σε νεοπλασματικά νοσήματα.

### 4.3 HSP70 και Μονοκύτταρα/Μακροφάγα

Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα αποτελούν θεμελιώδεις μεσολαβητές της φλεγμονώδους απόκρισης και ταυτόχρονα βασικούς φορείς του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor, TF) στην κυκλοφορία. Ο TF είναι η κύρια πρωτεΐνη εκκίνησης της εξωγενούς οδού πήξης και η υπερέκφρασή της σε μονοκύτταρα σχετίζεται στενά με την ανάπτυξη προθρομβωτικών καταστάσεων, ιδίως σε καρκίνο και σε χρόνιες φλεγμονές. Στο πλαίσιο αυτό, η εξωκυττάρια HSP70 (eHSP70) αναδεικνύεται ως ισχυρός ενεργοποιητής των μονοκυττάρων, συνδέοντας τη φλεγμονή με τη θρόμβωση μέσω σηματοδότησης που εξαρτάται από TLR4/CD14 και διαμεσολαβείται από τις οδούς του NF-κΒ και του AP-1 [234].

Τα αιμοπετάλια είτε προσκολλώνται απευθείας στην επιφάνεια του μονοκυττάρου (direct interaction), είτε απελευθερώνουν μικροσωματίδια (platelet-derived microvesicles, MVBs),



**Εικόνα 28.** Ενεργοποίηση μονοκυττάρων από αιμοπεταλιακής προέλευσης μικροσωματίδια και επαγωγή φλεγμονώδους-προπηκτικού φαινοτύπου.

**Πηγή:** Koupenova, M., et al. Platelet–monocyte interactions in inflammation and thrombosis. *Frontiers in Immunology*, 2022; 13:912345.

που μεταφέρουν περιεχόμενο από τα κοκκία τους (π.χ. P-σελεκτίνη, CD40L, PF4). Το αιμοπετάλιο “προσκολλάται” πάνω στο μονοκύτταρο μέσω υποδοχέων όπως P-selectin–PSGL-1, CD40–CD40L, και TLR2/4.

Αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση του μονοκυττάρου με αυξημένη έκφραση TF, CD40, CD11b και παραγωγή IL-6, IL-8, TNF-α. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι: το ενεργοποιημένο μονοκύτταρο να εκκρίνει κυτοκίνες (IL-1β, IL-6, TNF-α). [Εικόνα 28] Ενεργοποιεί το ενδοθήλιο, αυξάνοντας τη μετανάστευση και τη διαπερατότητα και

διαφοροποιείται σε προφλεγμονώδη μακροφάγα, ενισχύοντας περαιτέρω τη θρομβογόνο φλεγμονή.

Η eHSP70 προσδένεται σε TLR4 - CD14 σύμπλοκα της επιφάνειας των μονοκυττάρων, ενεργοποιώντας κατεξοχήν την MyD88-εξαρτώμενη οδό. Η ενεργοποίηση αυτή προκαλεί μετατόπιση του NF-κΒ στον πυρήνα, όπου επάγει τη μεταγραφή των γονιδίων IL-1β, IL-6, TNF-α και Tissue Factor (F3) [235]. Παράλληλα, το μονοπάτι MAPK (ERK1/2, p38, JNK) ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα AP-1, ο οποίος σεβσυνεργασία με τον NF-κΒ ρυθμίζουν την έκφραση φλεγμονωδών και προπηκτικών γονιδίων. Έτσι, η eHSP70 λειτουργεί ως ισχυρό προφλεγμονώδες σήμα, μετατρέποντας το μονοκύτταρο σε κύτταρο υψηλής θρομβογενετικής δραστηριότητας.

Η παραγωγή Tissue Factor είναι κεντρική για την παθοφυσιολογία της καρκινοεπαγόμενης θρόμβωσης. Σε συνθήκες όπου το μονοκύτταρο εκτίθεται σε eHSP70, το TF μπορεί είτε να παραμένει στην κυτταρική μεμβράνη, είτε να ενσωματώνεται σε εξωκυτταρικά κυστίδια (TF<sup>+</sup> microvesicles), τα οποία κυκλοφορούν στο αίμα και δρουν ως φορητοί ενεργοποιητές της πήξης [236]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η συσχέτιση eHSP70 και TF<sup>+</sup>-EVs είναι θετική σε καρκινοπαθείς με υψηλή επίπτωση φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), όπως σε παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα και αδεροκαρκίνωμα των πνευμόνων [237]. Η αυξημένη κυκλοφορία TF<sup>+</sup>-EVs συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα D-διμερών, θραυσμάτων προθρομβίνης F1+2 και συμπλόκων θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT), τα οποία υποδηλώνουν σιωπηλή (υποκλινικά) ενεργοποίηση του συστήματος πήξης [238].

Σε μοριακό επίπεδο, η eHSP70 δρα συνεργιστικά με άλλες κυτταροκίνες όπως η IL-6 και ο TNF-α, ενισχύοντας την έκφραση PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1), ο οποίος αναστέλλει την ινωδόλυση και παγιώνει έναν αντινωδολυτικό, προπηκτικό φαινότυπο. Η αυξημένη συγκέντρωση του τελευταίου περιορίζει τη διάσπαση του ινώδους, επιμηκύνει τη διάρκεια ζωής του θρόμβου και συμβάλλει στη σταθεροποίηση μικροθρόμβων στις φλέβες [239]. Παράλληλα, η IL-1β και η TNF-α αυξάνουν την έκφραση ICAM-1 και VCAM-1 στο ενδοθήλιο, διευκολύνοντας την προσκόλληση των ενεργοποιημένων μονοκυττάρων στα τοιχώματα των αγγείων, γεγονός που ενισχύει την τοπική ενεργοποίηση της πήξης.

Η δράση της HSP70 στα μονοκύτταρα δεν περιορίζεται στη φλεγμονή: εμπλέκεται και σε αναπροσαρμογή μονοπατιών του μεταβολισμού του κυττάρου. Η ενεργοποίηση του NF-κΒ και του AP-1 αυξάνει τη γλυκόλυση, ενισχύοντας την παραγωγή ενέργειας (ATP) και επιτρέποντας στα μονοκύτταρα να διατηρούν παρατεταμένη φλεγμονώδη και προθρομβωτική δραστηριότητα [240]. Επιπλέον, η eHSP70 επάγει την έκφραση του HIF-1α σε συνθήκες υποξίας, γεγονός που ευνοεί την έκκριση VEGF και ενισχύει την αγγειογένεση γύρω από τον όγκο, δημιουργώντας ένα περιβάλλον πλούσιο σε κυτταροκίνες και παράγοντες πήξης [241].

Μια ενδιαφέρουσα πτυχή της eHSP70 η δράση της μέσω ενεργοποίησης των NETs (Neutrophil Extracellular Traps). Αν και τα NETs παράγονται κυρίως από ουδετερόφιλα, η διασταυρούμενη ενεργοποίηση μεταξύ μονοκυττάρων και ουδετερόφιλων μέσω HSP70 και TLR4 δημιουργεί έναν παθολογικό βρόχο θρόμβωσης-φλεγμονής (immunothrombosis) [242]. Οι NETs παρέχουν αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες για τη συγκέντρωση παραγόντων πήξης και ενεργοποιούν ταυτόχρονα αιμοπετάλια, με αποτέλεσμα σχηματισμό μικροθρόμβων στα τριχοειδή αγγεία.

Σε μοντέλα καρκινικής θρόμβωσης, η εξουδετέρωση της eHSP70 με ειδικά αντισώματα ή η αναστολή των TLR4/CD14 μειώνει σημαντικά την έκφραση TF στα μονοκύτταρα, περιορίζοντας έτσι τη θρομβογένεση [243]. Αντίθετα, η εξωγενής χορήγηση eHSP70 αυξάνει τα επίπεδα TF και TAT στο πλάσμα, ενώ οδηγεί σε συντομότερο χρόνο πήξης και αυξημένο ινώδες στους *in vitro* θρόμβους. Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι η HSP70 δεν είναι απλώς δείκτης κυτταρικού στρες, αλλά ενεργός μοριακός διαμεσολαβητής που μετατρέπει τη φλεγμονώδη απόκριση σε προπηκτική.

Κλινικά, ασθενείς με κακοήθειες που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα eHSP70 παρουσιάζουν συχνότερα υποκλινική ή εκδηλωμένη φλεβική θρομβοεμβολή (VTE). Οι υψηλές συγκεντρώσεις της eHSP70 στο πλάσμα συνδέονται με αυξημένα D-διμερή, PF1+2, TAT complexes και με προφλεγμονώδη προφίλ κυτταροκινών (IL-6, IL-1β, TNF-α). Σε καρκίνους του παγκρέατος, του πνεύμονα και των ωοθηκών, ο συνδυασμός eHSP70 – TF – IL-6 έχει προταθεί ως ισχυρός προγνωστικός δείκτης VTE [244]. Μάλιστα, η αναλογία eHSP70/συνολικής HSP70 έχει αποδειχθεί να συσχετίζεται θετικά με την ενεργοποίηση της πήξης, υποδεικνύοντας ότι η ανισορροπία μεταξύ ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας HSP70 είναι καθοριστική για το προθρομβωτικό προφίλ.

Η συνεργία μεταξύ HSP70 και μονοκυττάρων έχει και θεραπευτικές προεκτάσεις. Αναστολείς της HSP70 (όπως οι VER-155008, JG-98 και MKT-077) έχουν αποδειχθεί ικανοί να αναστέλλουν την ενεργοποίηση TLR4/NF-κB, μειώνοντας δραστικά την έκφραση TF και IL-6 σε καλλιέργειες μονοκυττάρων [245]. Επιπλέον, φαρμακολογικοί αναστολείς του P-σελεκτίνης-PSGL-1 άξονα μπορούν να περιορίσουν τη δημιουργία ετεροκυτταρικών συσσωματωμάτων μονοκυττάρων-αιμοπεταλίων, μειώνοντας την τοπική παραγωγή θρομβίνης και τον σχηματισμό μικροθρόμβων.

Συνοψίζοντας, η eHSP70 αποτελεί ισχυρό DAMP μόριο που, μέσω των TLR4/CD14, μετατρέπει τα μονοκύτταρα σε φορείς προπηκτικότητας και φλεγμονής. Η έκφραση TF και η απελευθέρωση TF<sup>+</sup>-EVs διαμορφώνουν ένα κυκλοφορικό περιβάλλον υπερπηκτικότητας, ενώ η ταυτόχρονη παραγωγή IL-6 και TNF-α ενισχύει την ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και τη διασταυρούμενη επικοινωνία με τα αιμοπετάλια. Η HSP70, συνεπώς, λειτουργεί ως μοριακός κόμβος που συνδέει τη φλεγμονώδη απόκριση με την παθολογική πήξη, καθιστώντας τα μονοκύτταρα έναν κρίσιμο στόχο για τη θεραπευτική διακοπή της καρκινοεπαγόμενης θρόμβωσης.

## 4.4 HSP70, Φλεγμονή και Πήξη

Η φλεγμονή και η πήξη αποτελούν δύο θεμελιώδεις βιολογικές διεργασίες, οι οποίες όχι μόνο αλληλοεπικαλύπτονται αλλά και αλληλοτροφοδοτούνται. Ο όρος “immunothrombosis” χρησιμοποιείται πλέον για να περιγράψει την ενσωμάτωση των ανοσολογικών και αιμοστατικών μηχανισμών σε ένα κοινό σύστημα άμυνας που, σε φυσιολογικές συνθήκες, περιορίζει τις λοιμώξεις και την ιστική βλάβη, αλλά σε παθολογικές καταστάσεις - όπως ο καρκίνος - οδηγεί σε υπερπηκτικότητα και μικροαγγειακή απόφραξη [246].

Στην καρδιά αυτής της διεργασίας βρίσκεται η HSP70, μια πρωτεΐνη με διττή φύση: προστατευτική ενδοκυττάρια (iHSP70) και προφλεγμονώδης εξωκυττάρια (eHSP70). Η ισορροπία ανάμεσα στις δύο μορφές καθορίζει αν η HSP70 θα λειτουργήσει ως “φρουρός” ή “πυροδότης” της φλεγμονώδους - προπηκτικής αλληλουχίας βημάτων-σημάτων.

### 4.4.1 Μοριακές οδοί που συνδέουν τη φλεγμονή με την πήξη

Η eHSP70 δρα ως DAMP (Damage-Associated Molecular Pattern) και προσδέεται σε υποδοχείς όπως TLR2, TLR4, CD14 και RAGE, ενεργοποιώντας ενδοκυττάριας σηματοδοτικές οδούς των NF-κB, MAPK (ERK1/2, JNK, p38) και PI3K/AKT [247]. Αυτή η ενεργοποίηση οδηγεί στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1β, IL-6, TNF-α) και χημειοκινών (MCP-1, IL-8) που μεταβάλλουν τη λειτουργική κατάσταση του ενδοθηλίου, των αιμοπεταλίων και των μονοκυττάρων.

Η IL-1β και ο TNF-α αυξάνουν την ενδοθηλιακή διαπερατότητα και επάγουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης, όπως τα ICAM-1 και VCAM-1, διευκολύνοντας την προσκόλληση και μετανάστευση των λευκοκυττάρων. Παράλληλα, η IL-6 διεγείρει τη σύνθεση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) στο ήπαρ και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αναστέλλοντας τη διαδικασία της ινωδολύσης και παρατείνοντας τη διάρκεια ζωής του θρόμβου. Επιπλέον, ο TNF-α και η IL-1β επάγουν την έκφραση του Ιστικού Παράγοντα (Tissue Factor, TF) σε μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα, ενεργοποιώντας την εξωγενή οδό της πήξης.

Κατ’ αυτόν τον τρόπο, μέσω της αλληλεπίδρασης eHSP70-TLR-NF-κB, η φλεγμονώδης απόκριση μεταφράζεται σε μοριακό επίπεδο σε προπηκτικό φαινότυπο, με αποτέλεσμα την ενισχυμένη παραγωγή θρομβίνης και ινώδους και την εγκατάσταση υπερπηκτικής κατάστασης [248].

#### 4.4.2 HSP70 ως κόμβος φλεγμονώδους - προπηκτικής σηματοδότησης

Η HSP70 καταλαμβάνει μια μοναδική θέση στο “σταυροδρόμι” φλεγμονής και πήξης. Ενώ ενδοκυττάρια ρυθμίζει τη σωστή αναδίπλωση των πρωτεϊνών και περιορίζει το οξειδωτικό στρες, όταν απελευθερωθεί εξωκυττάρια, μετατρέπεται σε σήμα κινδύνου. Η eHSP70 ενεργοποιεί NF-κB, οδηγώντας σε παραγωγή κυτταροκινών πρώτης γραμμής (IL-1β, TNF-α), οι οποίες με τη σειρά τους ενισχύουν την έκφραση TF, την αύξηση του PAI-1, και την αναστολή της ινωδόλυσης [249].

Η συσσώρευση PAI-1 έχει ως αποτέλεσμα την παράταση της ζωής του ινώδους θρόμβου, αφού η διάσπασή του από την πλασμίνη παρεμποδίζεται. Επιπλέον, ο TNF-α και η IL-1β καταστέλλουν τη σύνθεση της θρομβομοντουλίνης (TM) στο ενδοθήλιο, εξαλείφοντας μια σημαντική αντιπηκτική οδό. Έτσι, το αγγειακό ενδοθήλιο μετατρέπεται από αντιθρομβωτικός σε προθρομβωτικό ιστός.

Παράλληλα, η eHSP70 ενεργοποιεί αιμοπετάλια μέσω TLR2/4, ενισχύοντας την έκφραση P-σελεκτίνης και την παραγωγή θρομβοξανής A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), ενώ ενεργοποιεί και τα μονοκύτταρα για την παραγωγή TF<sup>+</sup> εξωκυτταρικών κυστιδίων. Το αποτέλεσμα είναι ένα σύστημα πολλαπλών ανατροφοδοτήσεων, όπου κάθε στοιχείο (ενδοθήλιο, αιμοπετάλια, μονοκύτταρα) ενεργοποιεί το άλλο.

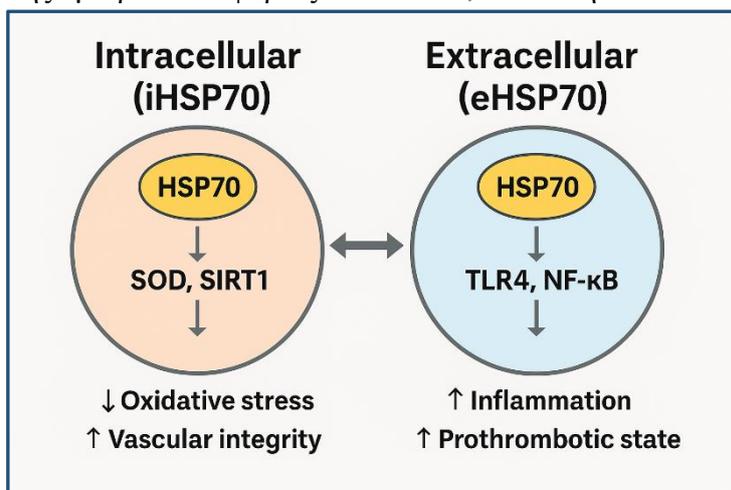
Αυτό το κυκλικό σχήμα φλεγμονής - πήξης οδηγεί σε χρόνια υπερπηκτικότητα, όπως παρατηρείται σε καρκινοπαθείς, αυτοάνοσες νόσους και σηψαιμία. Στο πλαίσιο αυτό, η υποξία και η αυξημένη παραγωγή ROS προάγουν περαιτέρω την εξωκυττάρια απελευθέρωση HSP70, ενισχύοντας το παθολογικό “loop” της ανοσοθρόμβωσης [250].

#### 4.4.3 Η διττή φύση της HSP70

Παρά τη σαφή συμμετοχή της στη φλεγμονώδη και προπηκτική αλληλουχία, η HSP70 δεν αποτελεί εγγενώς μια «παθολογική» πρωτεΐνη. Αντιθέτως, η ενδοκυττάρια μορφή της (iHSP70) επιτελεί καίριες κυτταροπροστατευτικές λειτουργίες, συμβάλλοντας στη διατήρηση της αγγειακής και κυτταρικής ομοιόστασης. Η δράση της σχετίζεται με τη ρύθμιση της λειτουργίας της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), ενισχύοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του NO και υποστηρίζοντας την αγγειακή χαλάρωση.

Παράλληλα, η iHSP70 μειώνει το οξειδωτικό στρες μέσω ενεργοποίησης αντιοξειδωτικών μηχανισμών, όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD) και η SIRT1, ενώ αναστέλλει την υπερβολική ενεργοποίηση του NF-κB, περιορίζοντας έτσι την υπέρμετρη φλεγμονώδη απόκριση. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η πρωτεΐνη HSP70 λειτουργεί ως ρυθμιστής ισορροπίας, προστατεύοντας το κύτταρο από την παθολογική εκτροπή σηματοδοτικών μονοπατιών που οδηγούν σε φλεγμονή και σε έναν προπηκτικό φαινότυπο [251].

Η δράση αυτή συμβάλλει στη διατήρηση της αγγειακής ακεραιότητας και στη σταθερότητα της μικροκυκλοφορίας. Αντίθετα, όταν η HSP70 απελευθερωθεί στο



**Εικόνα 29.** Η διπλή φύση της πρωτεΐνης HSP70. **Πηγή:** Δημιουργία βάσει συνδυασμού δεδομένων από: Hill C.N. et al., *Frontiers in Oncology* (2023) 13:1201453, Costa-Beber L.C. et al., *Archives of Physiology and Biochemistry* (2020) & οπτική απόδοση από ChatGPT (2025).

εξωκυττάριο περιβάλλον, μετατρέπεται σε προφλεγμονώδες μόριο, που ενεργοποιεί τα αγγειακά και ανοσολογικά κύτταρα. Αυτή η διπλή φύση εξηγεί γιατί η βιβλιογραφία περιλαμβάνει αντιφατικές παρατηρήσεις σχετικά με τον ρόλο της HSP70 στη θρόμβωση. [Εικόνα 29] Σε περιβάλλον ήπιου στρες (π.χ. ισχαιμία) η HSP70 δρα ευεργετικά, προλαμβάνοντας την απόπτωση και τις διαταραχές του ενδοθηλίου. Αντίθετα, σε περιβάλλον υψηλού καρκινικού φορτίου ή οξείας φλεγμονής, η eHSP70 υπερενεργοποιεί το ενδοθήλιο, προκαλώντας προθρομβωτικό μετασχηματισμό [252].

Η πορεία της HSP70 από προστατευτικό σε επιθετικό παράγοντα εξαρτάται από:

1. Το είδος του κυττάρου (ενδοθήλιο, αιμοπετάλια, μονοκύτταρα),
2. Το μικροπεριβάλλον (υποξία, ROS, καρκινικό φορτίο), και
3. Τη συγκέντρωση της eHSP70 στο πλάσμα.

Σε φυσιολογικές ή ήπιες καταστάσεις στρες, η HSP70 προάγει την ομοιόσταση. Σε παρατεταμένο στρες, όπως στον καρκίνο, η συνεχής απελευθέρωση eHSP70 μετατρέπει την προστατευτική αντίδραση σε παθολογική υπερδραστηριότητα. Αυτή η μετάβαση αντικατοπτρίζει τη θεμελιώδη αρχή της βιολογίας: η υπερβολή, ακόμη και σε προστατευτικούς μηχανισμούς, οδηγεί σε δυσλειτουργία [253].

Η κατανόηση του “πλαισίου” μέσα στο οποίο δρα η HSP70 είναι ουσιώδης για τη θεραπευτική αξιοποίησή της. Ο ίδιος μοριακός άξονας (eHSP70–TLR–NF-κB–TF) μπορεί να είναι είτε σωτήριος (π.χ. σε επούλωση ιστών, περιορισμό λοίμωξης) είτε καταστροφικός (π.χ. σε καρκινική θρόμβωση). Η HSP70 επομένως δεν είναι “καλή” ή “κακή”: είναι ρυθμιστική. Το ζητούμενο είναι να αποκατασταθεί η ισορροπία ανάμεσα στην προστασία και στην υπεραντίδραση.

## Προκλήσεις και προοπτικές

Παρά τα ιδιαίτερα ενθαρρυντικά προκλινικά και κλινικά δεδομένα σχετικά με τη θεραπευτική στόχευση της HSP70, το ζήτημα της ασφάλειας παραμένει κεντρικής σημασίας. Η HSP70 αποτελεί θεμελιώδη μοριακό συνοδό για τη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης, διασφαλίζοντας τη σωστή αναδίπλωση πρωτεϊνών, την επιδιόρθωση κατεστραμμένων μορίων και την επιβίωση των φυσιολογικών κυττάρων υπό συνθήκες στρες. Η συστηματική και μη εκλεκτική αναστολή της ενδέχεται να διαταράξει κρίσιμους φυσιολογικούς μηχανισμούς, οδηγώντας σε διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος, αυξημένη ευαλωτότητα σε λοιμώξεις, καθώς και πιθανή ευαισθησία ιστών με υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις, όπως το μυοκάρδιο [254]. Επιπλέον, δεδομένου ότι η HSP70 συμμετέχει στην προσαρμοστική απόκριση των κυττάρων σε οξειδωτικό και φλεγμονώδες στρες, η πλήρης καταστολή της θα μπορούσε να έχει απρόβλεπτες συνέπειες σε καταστάσεις οξείας φλεγμονής ή ισχαιμίας.

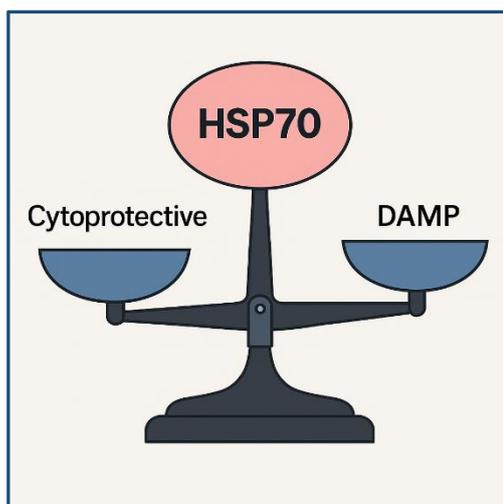
Για τον λόγο αυτό, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις οφείλουν να είναι εξαιρετικά στοχευμένες, χρονικά περιορισμένες και εξατομικευμένες. Η χορήγηση αναστολέων θα πρέπει να επικεντρώνεται σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου, ιδίως κατά τις πρώτες φάσεις μετά τη διάγνωση της κακοήθειας ή κατά τη διάρκεια έντονης χημειοθεραπευτικής αγωγής, όπου ο κίνδυνος καρκινοεπαγόμενης θρόμβωσης είναι ιδιαίτερα αυξημένος. Η δυναμική παρακολούθηση βιοδεικτών, όπως τα επίπεδα κυκλοφορούσας eHSP70, D-dimer ή P-selectin, θα μπορούσε να καθοδηγήσει τον χρόνο έναρξης και διακοπής της θεραπείας, μειώνοντας τον κίνδυνο υπερβολικής αναστολής της φυσιολογικής κυτταροπροστατευτικής λειτουργίας της πρωτεΐνης. Έτσι, η θεραπευτική στρατηγική μετατοπίζεται από τη γενικευμένη καταστολή σε μια πιο “έξυπνη” και προσαρμοστική παρέμβαση.

Η ιδανική προσέγγιση θα πρέπει να στοχεύει εκλεκτικά την παθολογική υπερδραστηριότητα της εξωκυττάριας μορφής της HSP70 (eHSP70), διατηρώντας ανέπαφη τη φυσιολογική και προστατευτική δράση της ενδοκυττάριας μορφής (iHSP70). Προς αυτήν την κατεύθυνση, αναπτύσσονται καινοτόμες τεχνολογίες, όπως επιλεκτικοί αναστολείς των HSP70-positive εξωσωμάτων (extracellular vesicles), nanobody-based φαρμακευτικά μόρια που αναγνωρίζουν ειδικά την εξωκυττάρια επιφάνεια της HSP70, καθώς και γονιδιακές ή επιγενετικές παρεμβάσεις που ρυθμίζονται βάσει δυναμικών βιοδεικτών [255]. Παράλληλα, η ενσωμάτωση νανοτεχνολογικών συστημάτων στοχευμένης μεταφοράς μπορεί να περιορίσει την έκθεση των υγιών ιστών και να αυξήσει τη θεραπευτική εκλεκτικότητα. Η μελλοντική πρόκληση δεν έγκειται απλώς στην αναστολή μιας πρωτεΐνης, αλλά στη λεπτή ρύθμιση ενός μοριακού άξονα που ισορροπεί μεταξύ προστασίας και παθολογίας, καθιστώντας την HSP70 χαρακτηριστικό παράδειγμα θεραπευτικού στόχου υψηλής πολυπλοκότητας.

Η HSP70 βρίσκεται στο επίκεντρο της καρκινικής ανοσοθρόμβωσης, λειτουργώντας ως μοριακός διαμεσολαβητής μεταξύ κυτταρικού στρες, φλεγμονώδους σηματοδότησης, επιβίωσης του όγκου και ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης. Η κατανόηση αυτής της πολυεπίπεδης διασταύρωσης δεν αποτελεί απλώς θεωρητική γνώση, αλλά θεμέλιο για τη μεταφραστική ιατρική, γεφυρώνοντας τη βασική έρευνα με την κλινική πράξη. Από την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) έως τη διατήρηση της αγγειακής ομοιόστασης, η HSP70 αναδεικνύεται σε κρίσιμο ρυθμιστικό κόμβο, ικανό να επηρεάζει τόσο τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου όσο και το θρομβωτικό φορτίο του ασθενούς.

Σε πρακτικό επίπεδο, η αξιοποίηση της HSP70 μπορεί να αναπτυχθεί σε τρεις διακριτές αλλά αλληλένδετες διαστάσεις. Πρώτον, διαγνωστικά, μέσω της ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης της εξωκυττάριας HSP70 (eHSP70) ή των HSP70<sup>+</sup> εξωσωμάτων (EVs), τα οποία αντανakλούν τη βιολογική δραστηριότητα του όγκου και τη φλεγμονώδη επιβάρυνση του μικροπεριβάλλοντος. Δεύτερον, προγνωστικά, καθώς τα αυξημένα επίπεδα HSP70 συσχετίζονται με ενισχυμένο προπηκτικό φαινότυπο και υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκινοεπαγόμενης θρόμβωσης, επιτρέποντας την έγκαιρη αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου και τη λήψη προληπτικών μέτρων. Τρίτον, θεραπευτικά, δεδομένου ότι στοχευμένες και εκλεκτικές παρεμβάσεις που ρυθμίζουν τη δράση της HSP70 - χωρίς να καταργούν τη φυσιολογική της κυτταροπροστατευτική λειτουργία - θα μπορούσαν να προσφέρουν διπλό όφελος: αντικαρκινική και αντιθρομβωτική δράση.

Η HSP70 βρίσκεται στο επίκεντρο της καρκινικής ανοσοθρόμβωσης, λειτουργώντας ως μοριακός “διαμεσολαβητής” μεταξύ στρες, φλεγμονής, κυτταρικής επιβίωσης και πήξης. Η γνώση αυτής της διασταύρωσης ανοίγει νέους δρόμους στη μεταφραστική ιατρική: από την πρόληψη του VTE έως την αποκατάσταση της αγγειακής ομοιόστασης. Πρακτικά, η HSP70 παρέχει σημαντικές δυνατότητες σε τρία επίπεδα. Αρχικά, μπορεί να αξιοποιηθεί διαγνωστικά μέσω της ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης των επιπέδων της eHSP70 ή των



**Εικόνα 30.** Η “ζυγαριά” της HSP70 μεταξύ κυτταροπροστασίας και φλεγμονής. **Πηγή:** Δημιουργία βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων από Hill C.N. et al., *Frontiers in Oncology* (2023) και Costa-Beber L.C. et al., *Archives of Physiology and Biochemistry* (2020), οπτική απόδοση από ChatGPT (2025)

HSP70<sup>+</sup> εξωσωμάτων (EVs). Παράλληλα, διαθέτει προγνωστική αξία για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης, συμβάλλοντας έτσι στην έγκαιρη αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου.

Η HSP70 δεν είναι απλώς ένα “μόριο”· είναι ρυθμιστής ισορροπίας. [Εικόνα 30] Όταν λειτουργεί αρμονικά, προστατεύει· όταν υπερενεργοποιείται, προκαλεί. Η πρόκληση της σύγχρονης ιατρικής είναι να βρει το μέτρο - το σημείο εκείνο όπου η προστασία σταματά να γίνεται υπεραντίδραση και η θεραπεία παραμένει σε ισορροπία με τη φυσιολογία.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup> - ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΩΝ HSPs & ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

### Εισαγωγή

Η στοχευμένη φαρμακολογική αναστολή των πρωτεϊνών θερμικού σοκ αποτελεί τα τελευταία έτη ένα ιδιαίτερα εξελισσόμενο και υποσχόμενο πεδίο . Αν και αρχικά περιγράφηκαν ως μοριακοί συνοδοί οι οποίοι διασφαλίζουν τη σωστή αναδίπλωση των πρωτεϊνών, σήμερα είναι σαφές ότι οι HSPs κατέχουν κομβικό ρόλο στη ρύθμιση κρίσιμων σηματοδοτικών μονοπατιών. Συμμετέχουν σε μηχανισμούς που αφορούν την ομοιοστάση των κυττάρων υπό συνθήκες στρες, την επιβίωσή τους, τη φλεγμονώδη απάντηση, καθώς και τη διαδικασία της πήξης [256]. Επιπλέον, συμβάλλουν στη σταθεροποίηση διαφόρων ογκοπρωτεϊνών, ενισχύοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων, αναστέλλοντας την απόπτωση και προσδίδοντάς τους χαρακτηριστικά που τα καθιστούν ανθεκτικότητα στη χημειοθεραπεία.

Μιας σύγχρονης θεραπευτικής στρατηγική, σύμφωνα με την οποία η αναστολή των HSPs δύναται να αποσταθεροποιήσει τον θάκο των καρκινικών κυττάρων, δύναται να αποτελεί μελλοντικό επίτευγμα. Με την παρεμπόδιση της λειτουργίας τους, τα καρκινικά κύτταρα στερούνται βασικών μηχανισμών προσαρμογής και επιδιόρθωσης σε συνθήκες, όπως η υποξία, η φλεγμονώδης διεργασία ή η έκθεση σε κυτταροτοξικούς παράγοντες. Υπό αυτό το πρίσμα, οι HSPs θεωρούνται «ευάλωτο σημείο» του καρκινικού φαινοτύπου, προσφέροντας ευρύ θεραπευτικό πεδίο και ταυτόχρονα δυνατότητα παρέμβασης στους μηχανισμούς καρκινοεπαγόμενης υπερπηκτικότητας [257].

Η φαρμακολογική αναστολή τους στοχεύει κυρίως στην απορρύθμιση των λεγόμενων client proteins, δηλαδή των πρωτεϊνών που εξαρτώνται από τις HSPs για τη σταθερότητα και τη λειτουργικότητά τους. Σε αυτές περιλαμβάνονται σημαντικοί ρυθμιστές της κυτταρικής επιβίωσης, όπως οι HER2, RAF και AKT. Η διατάραξη της αλληλεπίδρασης αυτής οδηγεί σε ενεργοποίηση αποπτωτικών μηχανισμών στα καρκινικά κύτταρα. Παράλληλα, η αναστολή των HSPs φαίνεται να περιορίζει προπηκτικές διεργασίες, δεδομένου ότι οι συγκεκριμένες πρωτεΐνες εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και στη ρύθμιση της έκφρασης παραγόντων όπως ο Tissue Factor, οι οποίοι ενισχύουν τη θρομβογόνο δραστηριότητα εντός του μικροπεριβάλλοντος του όγκου [258].

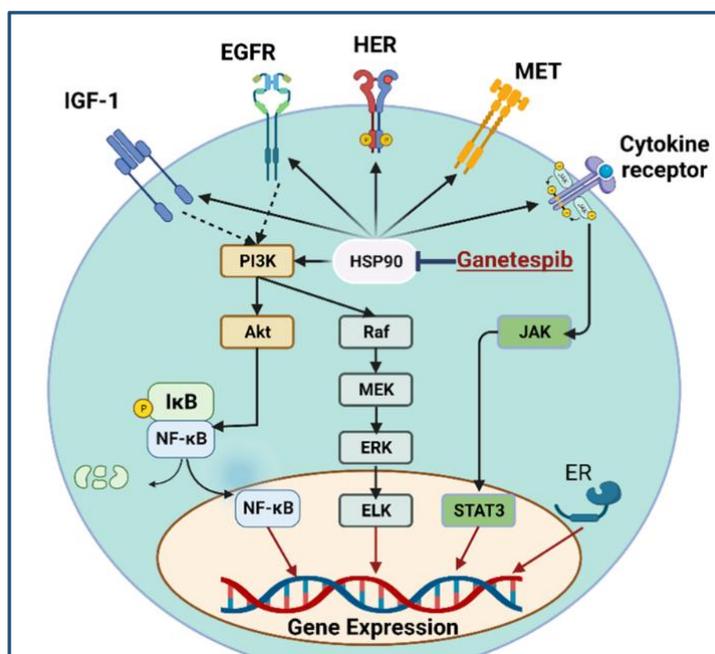
Κατ' επέκταση, η θεραπευτική στόχευση των HSPs παρουσιάζει διπλή κλινική αξία, συνδυάζοντας αντικαρκινικές και αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Η θεώρησή τους ως κεντρικοί ρυθμιστές που συνδέουν το κυτταρικό στρες, τη φλεγμονή, τη νεοπλασία και την αιμόσταση έχει αναδιατυπώσει τη σύγχρονη κατανόηση της αλληλεπίδρασης καρκίνου και θρόμβωσης. Ως εκ τούτου, η παρέμβαση σε αυτές δεν αποτελεί πλέον απλώς ερευνητική υπόθεση, αλλά διαμορφώνει το παρόν και το μέλλον της σύγχρονης ιατρικής πρακτικής [259].

### 5.1 Αναστολείς HSP90

Η HSP90 αποτελεί τον πιο εκτενώς μελετημένο στόχο της οικογένειας HSPs, κυρίως λόγω της εξαιρετικής της σημασίας στη σταθεροποίηση δεκάδων ογκοπρωτεϊνών και ρυθμιστικών παραγόντων - EGFR, HER2, MET και κινάσες PI3K, Akt και Raf - που

καθορίζουν την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό του καρκινικού κυττάρου [260]. Πρόκειται για μία ATP-εξαρτώμενη πρωτεΐνη, της οποίας ο ρόλος είναι να διατηρήσει τη δομή και τη λειτουργία διαφόρων πρωτεϊνών όπως Her2, Akt, Raf-1 και HIF-1α. Η HSP90 δεν περιορίζεται μόνο στο κυτταρόπλασμα αλλά εκκρίνεται και στο εξωκυττάριο περιβάλλον, όπου αλληλεπιδρά με αιμοπετάλια, ενδοθηλιακά κύτταρα και κυτταρικά στοιχεία του θρόμβου, ενισχύοντας τη φλεγμονή και την πήξη.

Η ανάπτυξη αναστολέων της HSP90, όπως η geldanamycin και το παράγωγό της 17-AAG (Tanespimycin), αποτέλεσε ιστορικό ορόσημο στην προσπάθεια φαρμακολογικής παρέμβασης στο σύστημα των HSPs. Οι ουσίες αυτές δεσμεύουν την ATPάση της HSP90, αναστέλλοντας τη δυνατότητά της να συνοδεύει και να σταθεροποιεί τις ογκοπρωτεΐνες [261]. Ως αποτέλεσμα, τα κύτταρα που εξαρτώνται από αυτές τις πρωτεΐνες για την επιβίωσή τους - όπως τα καρκινικά - υφίστανται συσσώρευση μη σωστά αναδιπλούμενων πρωτεϊνών, ενεργοποίηση του συστήματος αποικοδόμησης μέσω πρωτεασώματος και



**Εικόνα 31.** Ο ρόλος της Ganetespiib, ενός αναστολέα HSP90, στη θεραπεία του καρκίνου. Πηγή: Youssef, M. E et al. (2023). Role of Ganetespiib, an HSP90 inhibitor, in cancer therapy: From molecular mechanisms to clinical practice. Biomedicine & Pharmacotherapy, Delta University for Science and Technology, Egypt; University of Oradea, Romania; Zagazig University, Egypt; Horus University, Egypt.

τελικά απόπτωση.

Η Ganetespiib είναι ένας επιλεκτικός αναστολέας της HSP90, ο οποίος δεσμεύεται στο ATPase ενεργό κέντρο της πρωτεΐνης, εμποδίζοντας την αναδίπλωση και τη σταθεροποίηση αυτών των ογκοπρωτεϊνών.

Η αναστολή της HSP90 οδηγεί σε αποδόμηση των ογκογονιδιακών παραγόντων, αναστολή των μονοπατιών PI3K/Akt, Raf/MEK/ERK και JAK/STAT3, και τελικά σε αναστολή του πολλαπλασιασμού, της αγγειογένεσης και της μεταστατικής ικανότητας των καρκινικών κυττάρων. [Εικόνα 31]

Η Ganetespib έχει επιδείξει σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα σε προκλινικά μοντέλα, ιδιαίτερα σε καρκίνους του πνεύμονα, του μαστού και του παγκρέατος, αποτελώντας έναν πολλά υποσχόμενο αναστολέα της οικογένειας HSPs που δύναται να επηρεάσει και τη θρομβογένεση μέσω τροποποίησης των φλεγμονωδών μονοπατιών [262].

Σε μοριακό επίπεδο, η απενεργοποίηση των HSP90-εξαρτώμενων μονοπατιών, όπως του AKT και του RAF/MEK/ERK, οδηγεί σε αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης, μείωση της αγγειογένεσης και καταστολή του ογκογονικού δυναμικού. Παράλληλα, η αναστολή του HIF-1α, ενός σημαντικού παράγοντα προσαρμογής στην υποξία, περιορίζει τη νεοαγγειογένεση και την εξάπλωση των μεταστάσεων [263].

Από ματιάς αιματολογικής φυσιολογίας, η HSP90 επιδρά και στη διαδικασία της πήξης. Προκλινικές μελέτες σε μοντέλα καρκινοεπαγόμενης υπερπηκτικότητας έχουν δείξει ότι η αναστολή της HSP90 μειώνει σημαντικά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την εξωκυττάρια απελευθέρωση προπηκτικών μικροσωματιδίων και την έκφραση του Tissue Factor [264]. Αυτή η δράση αποδίδεται τόσο στη μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης του ενδοθηλίου όσο και στη διαταραχή της επικοινωνίας μεταξύ όγκου και αιμοπεταλίων μέσω εξωσωμάτων πλούσιων σε HSP90.

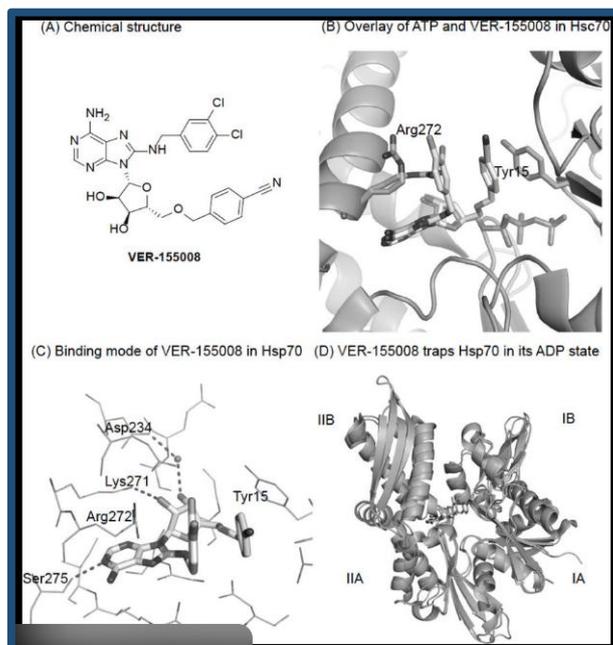
Αξίζει να σημειωθεί ότι η φαρμακολογική στόχευση της HSP90, αν και αποτελεσματική, συνοδεύεται από ορισμένες προκλήσεις, όπως η ηπατοτοξικότητα και η εμφάνιση μηχανισμών αντίστασης μέσω υπερέκφρασης HSP70, που ενεργοποιείται αντισταθμιστικά. Αυτό το φαινόμενο υπογραμμίζει την ανάγκη για συνδυαστικές θεραπευτικές στρατηγικές που θα στοχεύουν ταυτόχρονα πολλαπλά μέρη του δικτύου HSPs [265].

Η σημασία των αναστολέων HSP90 δεν περιορίζεται στην αντικαρκινική δράση, αλλά επεκτείνεται και στη διαχείριση της καρκινοεπαγόμενης θρόμβωσης (Cancer-Associated Thrombosis, CAT). Ο διττός αυτός ρόλος καθιστά την HSP90 μια «γέφυρα» μεταξύ ογκολογίας και αιματολογίας, επιβεβαιώνοντας την αναγκαιότητα μιας ολιστικής προσέγγισης στον ασθενή με καρκίνο. Η στόχευση των HSPs αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα της μετατόπισης από την κλασική αντικαρκινική χημειοθεραπεία προς τη μοριακή θεραπεία ή ιατρική ακριβείας, όπου το φάρμακο δεν επιτίθεται αδιάκριτα στα κύτταρα, αλλά επεμβαίνει επιλεκτικά σε καίρια σημεία ρύθμισης της κυτταρικής ομοιόστασης, λαμβάνοντας υπόψη ολιστικά τον ασθενή και ειδικά τον συγκεκριμένο τύπο και υπότυπο καρκίνου [266].

## 5.2 Αναστολείς HSP70

Ανάμεσα στις πρωτεΐνες της οικογένειας HSPs, η HSP70 κατέχει έναν εξαιρετικά σύνθετο και πολυλειτουργικό ρόλο, καθώς συμμετέχει σχεδόν σε κάθε στάδιο του κυτταρικού κύκλου, από τη σύνθεση και σωστή αναδίπλωση πρωτεϊνών έως την απομάκρυνση των κατεστραμμένων πρωτεϊνικών συμπλόκων [267]. Σε συνθήκες φυσιολογίας, η HSP70 προστατεύει το κύτταρο από το οξειδωτικό στρες, τη θερμική βλάβη και τις διαταραχές της πρωτεϊνικής ομοιόστασης. Ωστόσο, στον καρκίνο, η υπερέκφρασή της μετατρέπεται σε όπλο που χρησιμοποιεί ο ίδιος ο όγκος· παρέχει αντοχή στην απόπτωση, σταθεροποιεί τις ογκοπρωτεΐνες, ενισχύει τη μιτοχondριακή λειτουργία και αποτρέπει τη συσσώρευση λανθασμένων πρωτεϊνών που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε κυτταρικό θάνατο.

Αυτή η διπλή φύση της HSP70 την καθιστά ελκυστικό αλλά και δύσκολο θεραπευτικό στόχο. Σε αντίθεση με την HSP90, η HSP70 είναι απαραίτητη και για τη φυσιολογική λειτουργία των υγιών κυττάρων, γεγονός που καθιστά τη φαρμακολογική της αναστολή ένα λεπτό εγχείρημα. Παρ' όλα αυτά, η πρόοδος στη μοριακή βιολογία έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη ειδικών αναστολέων που στοχεύουν επιλεκτικά τον μηχανισμό δέσμευσης ATP,



**Εικόνα 32.** Δομική απεικόνιση του μηχανισμού δράσης του αναστολέα VER-155008. (A) Χημική δομή του VER-155008. (B) Επικάλυψη της κρυσταλλικής δομής της Hsp70 δεσμευμένης με ATP και της ίδιας πρωτεΐνης δεσμευμένης με VER-155008. (C) Τρόπος σύνδεσης του VER-155008 με την HSP70. (D) Το VER-155008 παγιδεύει την HSP70 στην κατάσταση ADP, εμποδίζοντας την ολοκλήρωση του κύκλου chaperone και οδηγώντας σε αποσταθεροποίηση των πρωτεϊνών-στόχων. Πηγή: Li, X., Shao, H., Taylor, I. R., & Gestwicki, J. E. (2016). Targeting allosteric control mechanisms in Heat Shock Protein 70 (Hsp70). *Chemical Biology*, 11(4), 1–10.

ο οποίος είναι καθοριστικός για τη λειτουργία της [268].

Μόρια όπως το VER-155008, το MKT-077 και το JG-98 έχουν αποδειχθεί ικανά να παρεμβαίνουν στον κύκλο ζωής (chaperone cycle) HSP70/HSP40, αναστέλλοντας τη δέσμευση ATP και διακόπτοντας την αλληλεπίδραση με τις πρωτεΐνες-στόχους. Το αποτέλεσμα αυτής της αναστολής είναι η αποικοδόμηση των ογκοπρωτεϊνών που εξαρτώνται από την HSP70 για τη σταθερότητά τους, οδηγώντας σε συσσώρευση «πρωτεϊνικού» στρες και ενεργοποίηση της ενδοπλασματικής απόκρισης (UPR)<sup>1</sup> που τελικά καταλήγει σε απόπτωση [269].

Ειδικότερα, το μόριο VER-155008 δρα ως ανταγωνιστικός αναστολέας ATP, δεσμευόμενο στο νουκλεοτιδικό κέντρο της HSP70 και εμποδίζοντας την απαραίτητη δέσμευση και υδρόλυση ATP που ρυθμίζει τη λειτουργία chaperone. [Εικόνα 32] Αυτό έχει ως συνέπεια τη διακοπή του κύκλου αναδίπλωσης πρωτεϊνών, την αποσταθεροποίηση ογκοπρωτεϊνών που εξαρτώνται από την HSP70 και τελικά την ενεργοποίηση του UPR<sup>1</sup>, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απόπτωση.

Πέραν της αντικαρκινικής της δράσης, η HSP70 παρουσιάζει σημαντικό ρόλο και στη ρύθμιση των θρομβωτικών μηχανισμών. Έχει βρεθεί ότι η αναστολή της HSP70 οδηγεί σε μείωση της ενεργοποίησης του NF-κΒ, του βασικού μεταγραφικού παράγοντα που ελέγχει τη φλεγμονώδη απόκριση και την έκφραση του Tissue Factor στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μονοκύτταρα. Ο Tissue Factor, γνωστός ως εκκινητής της εξωγενούς οδού πήξης, αποτελεί το κρίσιμο σημείο σύνδεσης καρκίνου και θρόμβωσης· συνεπώς, η ρύθμισή του μέσω της HSP70 προσφέρει έναν νέο αντιθρομβωτικό μηχανισμό [270].

Επιπλέον, η αναστολή της HSP70 μειώνει την παραγωγή εξωσωμάτων και μικροσωματιδίων με προπηκτικές ιδιότητες, περιορίζοντας έτσι την αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με τα αιμοπετάλια. Σε πειραματικά μοντέλα, η μείωση της HSP70 συνδέθηκε με χαμηλότερα επίπεδα D-dimer, περιορισμό της μικροαγγειακής θρόμβωσης και βελτίωση της αιματικής ροής σε όγκους υψηλής θρομβογενετικής δραστηριότητας [271].

Από θεραπευτική άποψη, η HSP70 αναδεικνύεται ως κρίσιμος ρυθμιστής της καρκινοεπαγόμενης υπερπηκτικότητας. Η αναστολή της δεν επιδρά μόνο στα καρκινικά κύτταρα, αλλά και στο μικροπεριβάλλον του όγκου -στο ενδοθήλιο, στα αιμοπετάλια και στα μακροφάγα- επαναφέροντας τη φυσιολογική ισορροπία που πρέπει να χαρακτηρίζει ένα κύτταρο. Εντούτοις, οι προκλήσεις παραμένουν, καθώς η HSP70 είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική κυτταρική ομοιόσταση. Έτσι, η φαρμακολογική της στόχευση απαιτεί εκλεπτυσμένες στρατηγικές που θα διαχωρίζουν τη δράση της σε φυσιολογικά και νεοπλασματικά κύτταρα, κάτι που επιτυγχάνεται μέσω εξειδίκευσης ή συνδυαστικών θεραπειών με άλλες HSPs [272].

---

1. Το UPR (Unfolded Protein Response) ή Απόκριση σε Μη Αναδιπλωμένες Πρωτεΐνες είναι ένας κυτταρικός μηχανισμός άμυνας που ενεργοποιείται όταν συσσωρεύονται λανθασμένα ή μερικώς αναδιπλωμένες πρωτεΐνες μέσα στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER).

### 5.3 Συνδυαστικές Θεραπείες (HSP70/HSP90)

Η ιδέα της ταυτόχρονης αναστολής της HSP70 και της HSP90 γεννήθηκε από την παρατήρηση ότι οι δύο αυτές πρωτεΐνες λειτουργούν ως αλληλοσυνδεόμενα μέλη ενός κοινού δικτύου. Όταν αναστέλλεται η HSP90, ενεργοποιείται συχνά η HSP70 ως αντισταθμιστικός μηχανισμός προστασίας του κυττάρου· επομένως, η παράλληλη στόχευση και των δύο εξουδετερώνει αυτό το φαινόμενο και οδηγεί σε βαθύτερη μοριακή αποδιοργάνωση [273].

Η συνεργιστική δράση HSP70/HSP90 αποδεικνύεται σε πλήθος προκλινικών μελετών. Ο συνδυασμός των αναστολέων 17-AAG (για HSP90) και VER-155008 (για HSP70) έχει επιδείξει εντυπωσιακή αποτελεσματικότητα σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του παγκρέατος και του πνεύμονα, δύο από τις πλέον ανθεκτικές μορφές καρκίνου στη χημειοθεραπεία [274]. Η ταυτόχρονη αναστολή προκαλεί εκτεταμένη συσσώρευση λανθασμένων πρωτεϊνών, ενεργοποίηση της απόπτωσης μέσω της οδού κασπάση-3 και παράλληλη αναστολή του NF-κB, με αποτέλεσμα τη μείωση τόσο της φλεγμονής όσο και της θρομβογένεσης.

Σε μοριακό επίπεδο, η συνδυαστική αναστολή οδηγεί σε αποσταθεροποίηση των πρωτεϊνών-στόχων που εξαρτώνται ταυτόχρονα από τα δύο συστήματα. Έτσι, πρωτεΐνες-κλειδιά όπως η EGFR, η HER2 και η HIF-1α αποικοδομούνται, στερώντας από το κύτταρο τη δυνατότητα να διατηρεί την ογκογονική του δραστηριότητα. Παράλληλα, η απενεργοποίηση των μονοπατιών PI3K/AKT και MAPK ενισχύει την απόπτωση και καταστέλλει τη χημειοαντοχή [275].

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι ο συνδυασμός HSP70/HSP90 παρουσιάζει σημαντική αντιθρομβωτική δράση. Σε μοντέλα καρκινοεπαγόμενης θρόμβωσης, η διπλή αναστολή μείωσε τα επεισόδια φλεβικής θρόμβωσης σχετιζόμενης με καρκίνο (CAT), γεγονός που συνδέεται με τη δραστική μείωση της έκφρασης Tissue Factor και τη μείωση των προπηκτικών εξωσωμάτων [276]. Αυτό το αποτέλεσμα καταδεικνύει ότι η στόχευση των HSPs δεν είναι απλώς αντικαρκινική, αλλά και αντιπηκτική, καθιστώντας την ένα από τα πιο ολοκληρωμένα θεραπευτικά μοντέλα που συνδέουν δύο φαινομενικά διακριτά αλλά βαθιά αλληλεξαρτώμενα πεδία: τον καρκίνο και τη θρόμβωση.

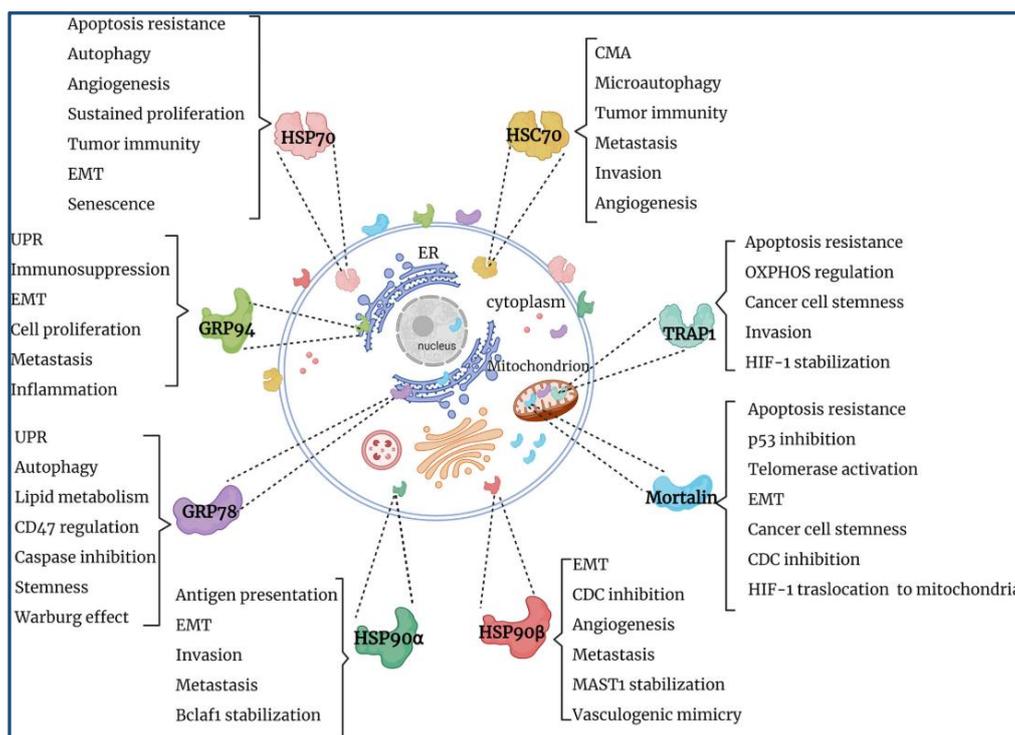
Η παρακάτω εικόνα αναδεικνύει το δίκτυο αλληλεπίδρασης των HSP70 και HSP90 σε διαφορετικά διαμερίσματα του κυττάρου (κυτταρόπλασμα, ενδοπλασματικό δίκτυο, μιτοχόνδρια). Οι HSP70 και HSP90 συνεργάζονται στη σταθεροποίηση πρωτεϊνών που προάγουν την επιβίωση, την αγγειογένεση, τη μετάσταση και την ανθεκτικότητα των καρκινικών κυττάρων. Οι GRP78 και GRP94 ρυθμίζουν την ενδοπλασματική απόκριση στο στρες (UPR) και την ανοσοκαταστολή. Οι TRAP1 και Mortalin (μιτοχονδριακές HSPs)

επηρεάζουν τη μεταβολική ευελιξία και την αντοχή στην απόπτωση. Η συνδυασμένη στόχευση των HSP70/HSP90 επιφέρει αντικαρκινικά και αντιθρομβωτικά αποτελέσματα, καθιστώντας τες ελκυστικούς θεραπευτικούς στόχους [277].

Από κλινικής άποψης, η διπλή αναστολή HSP70/HSP90 μπορεί να ανοίξει νέους δρόμους στη θεραπεία ασθενών με νεοπλάσματα υψηλού θρομβωτικού κινδύνου, όπως το παγκρεατικό ή το αδenoκαρκίνωμα των πνευμόνων. Ωστόσο, απαιτείται προσεκτικός έλεγχος της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου, ώστε να περιοριστούν οι παρενέργειες και να επιτευχθεί εκλεκτικότητα. Στο μέλλον, η ανάπτυξη «έξυπνων» νανοφορέων ή συστημάτων ελεγχόμενης απελευθέρωσης των αναστολέων HSPs ενδέχεται να επιτρέψει την επίτευξη αυτής της εκλεκτικότητας, με ελάχιστες παρενέργειες στους φυσιολογικούς ιστούς [278].

Η HSP70 και η HSP90 δεν πρέπει πλέον να θεωρούνται απλώς ως δύο πρωτεΐνες-στόχοι, αλλά ως δύο πυλώνες ενός ενιαίου θεραπευτικού παραδείγματος που ενοποιεί τη μοριακή

ογκολογία και τη θρομβοφιλία. Η θεραπευτική τους στόχευση αντιπροσωπεύει ένα βήμα πέρα από την απλή «καταστροφή» των καρκινικών κυττάρων: συμβολίζει τη μείωση του «μοριακού χάους» που προκαλεί ο καρκίνος, επαναφέροντας τη φυσιολογική ισορροπία του συστήματος [279].



**Εικόνα 33.** Οι πρωτεΐνες-συνοδοί HSP70 και HSP90, μαζί με συγγενικές ισομορφές τους (HSC70, GRP78, GRP94, TRAP1 και Mortalin), συμμετέχουν σε κρίσιμες κυτταρικές διεργασίες που σχετίζονται με την καρκινογένεση και τη μεταστατική ικανότητα. Οι δράσεις τους περιλαμβάνουν ανοχή στην απόπτωση, ενεργοποίηση της αγγειογένεσης, αυτοφαγία, ρύθμιση του ανοσοποιητικού μικροπεριβάλλοντος, μεταβολικές προσαρμογές και επιβίωση των καρκινικών κυττάρων υπό στρες. Πηγή: Albakova, Z., Mangasarova, Y., Albakov, A., & Gorenkova, L. (2022). HSP70 and HSP90 in cancer: Cytosolic, endoplasmic reticulum and mitochondrial chaperones of tumorigenesis. *Frontiers in Oncology*, 12, 829520

## 5.4 HSPs ως Βιοδείκτες

Η πρόοδος της μοριακής ογκολογίας έχει καταδείξει ότι οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ δεν είναι απλώς θεραπευτικοί στόχοι, αλλά και εξαιρετικά πολύτιμοι βιοδείκτες διάγνωσης, πρόγνωσης και παρακολούθησης της πορείας του καρκίνου. Η υπερέκφραση των HSPs, και ιδίως της HSP70 και της HSP90, έχει συσχετιστεί με αυξημένη επιθετικότητα του όγκου, αντίσταση στη θεραπεία και υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο [280].

Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα επίπεδα των HSPs στο πλάσμα είναι χαμηλά, αντικατοπτρίζοντας τη σταθερή κυτταρική ομοίωση. Όταν όμως το κύτταρο υφίσταται στρες, οι HSPs εκκρίνονται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία είτε μέσω εξωσωμάτων είτε μέσω παθητικής απελευθέρωσης από κατεστραμμένα κύτταρα. Αυτή η εξωκυττάρια μορφή HSP70, γνωστή ως eHSP70, δρα παραδόξως ως σηματοδοτικό μόριο κινδύνου (DAMP – Danger Associated Molecular Pattern), ενεργοποιώντας τους υποδοχείς TLR2 και TLR4 σε μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως έχουμε αναφέρει πολλές φορές

[281]. Το αποτέλεσμα είναι η απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως IL-1β και TNF-α, οι οποίες ενισχύουν τη θρομβωτική προδιάθεση μέσω ενεργοποίησης του NF-κΒ και επαγωγής του Ιστικού Παράγοντα.

Κατ' αυτόν τον τρόπο, τα αυξημένα επίπεδα HSP70 στο αίμα συνιστούν διπλό δείκτη: αφενός αντικατοπτρίζουν την ένταση του ογκογονικού δυναμικού, και αφετέρου υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο καρκινοεπαγόμενης θρόμβωσης (CAT). Πράγματι, κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας HSP70 παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα D-dimer, προάγοντας μια κατάσταση υπερπηκτικότητας που συνδέεται με κακή πρόγνωση [282].

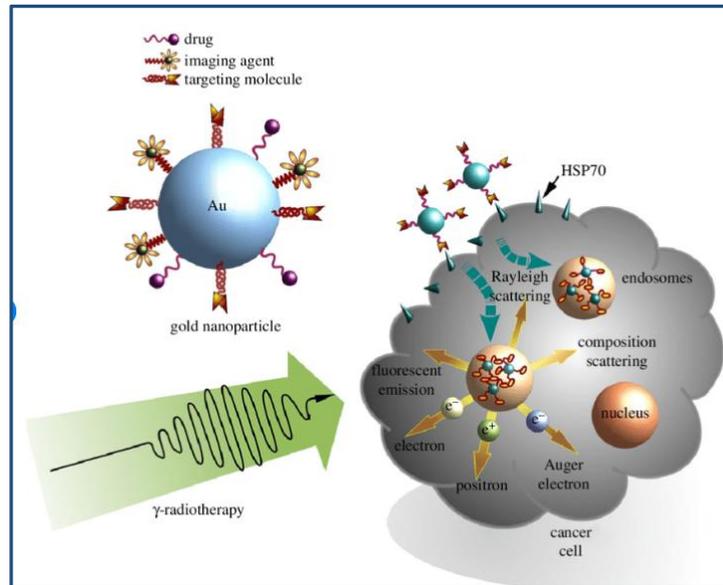
Η HSP90, από την άλλη πλευρά, έχει αποδειχθεί να λειτουργεί περισσότερο ως δείκτης θεραπευτικής ανταπόκρισης. Μετρήσεις των επιπέδων της πριν και μετά τη χορήγηση αναστολέων HSP90 δείχνουν ότι η μείωση της κυκλοφορούσας HSP90 σχετίζεται με επιβράδυνση της ανάπτυξης του όγκου και μείωση των προπηκτικών παραγόντων [283]. Επιπλέον, η ανάλυση των HSPs στα εξωσώματα του πλάσματος προσφέρει μια μη επεμβατική μέθοδο για την εκτίμηση της επιθετικότητας του καρκίνου. Τα εξωσώματα αυτά λειτουργούν σαν «μικρογραφίες» του όγκου, μεταφέροντας τις HSPs που αντανακλούν τη βιολογική του συμπεριφορά.

Η αξιολόγηση των HSPs ως βιοδεικτών ανοίγει νέους ορίζοντες στην εξατομικευμένη ιατρική. Η δυνατότητα παρακολούθησης των επιπέδων τους σε πραγματικό χρόνο μπορεί να καθοδηγήσει τη θεραπευτική απόφαση, να προβλέψει υποτροπές και να προειδοποιήσει για επικείμενα θρομβωτικά επεισόδια [284]. Μερικοί αναστολείς των πρωτεϊνών αυτών που έχουν δοκιμαστεί τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, αλλά έχουν φτάσει μέχρι και σε κλινικές φάσεις δοκιμών, φαίνονται στον παραπάνω πίνακα [Πίνακας 2]. Έτσι, οι HSPs παύουν να είναι απλώς δείκτες κυτταρικού στρες και αναδεικνύονται σε προγνωστικούς και θεραπευτικούς συνοδοιπόρους, συνδέοντας τον μοριακό μηχανισμό με την κλινική έκφραση της νόσου [285].

Η έννοια του «θεραπευτικού βιοδείκτη» (*theranostic biomarker*), όπου η ίδια πρωτεΐνη χρησιμοποιείται τόσο για διάγνωση όσο και για στόχευση, βρίσκει την HSP70 ως το πιο αντιπροσωπευτικό παράδειγμα. Η μέτρηση των HSPs, ειδικά όταν συνδυάζεται με δείκτες πήξης όπως D-dimer ή P-selectin, μπορεί να διαμορφώσει έναν ολοκληρωμένο προγνωστικό δείκτη κινδύνου για θρόμβωση σε ασθενείς με ενεργό κακοήθεια [286].

## 5.5 Νεότερες Προσεγγίσεις – Νανοθεραπεία & RNA-Στόχευση

Η σύγχρονη επιστήμη κινείται πλέον πέρα από την αναστολή των πρωτεϊνών φαρμακολογικά, εισάγοντας νανοτεχνολογικές και γονιδιακές τεχνολογίες εστιάζοντας στη στόχευση των HSPs. Η βασική πρόκληση είναι η εκλεκτικότητα και η αποφυγή τοξικότητας στα φυσιολογικά κύτταρα, δύο ιδιότητες που μπορούν να κατακτηθούν αν στοχεύσουμε ειδικά μόρια HSPs εκμεταλλευόμενοι τεχνολογίες νανοθεραπείας. Οι τεχνολογίες νανοβιολογίας εοθτρέπουν την κατευθυνόμενη μεταφορά φαρμάκων



**Εικόνα 34.** Σχηματική αναπαράσταση HSP70-στοχευμένων νανοσωματιδίων χρυσού (AuNPs) στη θεραπεία του καρκίνου. Πηγή: Shevtsov, M., Gao, H., & Multhoff, G. (2017). Membrane heat shock protein 70: A theranostic target for cancer therapy. *Frontiers in Immunology*, December 2017.

αποκλειστικά στο μικροπεριβάλλον των καρκινικών κυττάρων [287].

Τα νανοσωματίδια, είτε λιποσωμικής είτε πολυμερικής σύστασης, αποτελούν σύγχρονα συστήματα στοχευμένης μεταφοράς φαρμάκων, τα οποία μπορούν να ενσωματώσουν ή να επενδυθούν με αναστολείς των HSP70 ή HSP90. Η επιφάνειά τους δύναται να τροποποιηθεί κατάλληλα, ώστε να φέρει εξειδικευμένα μόρια στόχευσης, όπως μονοκλωνικά αντισώματα έναντι υποδοχέων που υπερεκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα (π.χ. HER2, EGFR).

Ο αναστολέας δεν κυκλοφορεί ελεύθερος στο αίμα «εγκλωβίζεται» μέσα στο νανοσωματίδιο, ώστε να προστατεύεται από πρόωρη αποδόμηση, να μην επηρεάζει υγιείς ιστούς και να απελευθερώνεται ελεγχόμενα μέσα στον όγκο. Στην εξωτερική επιφάνεια του νανοσωματιδίου μπορούν να προστεθούν μονοκλωνικά αντισώματα και πεπτίδια τα οποία λειτουργούν σαν «ετικέτες αποστολής-στρατολόγησης».

Η στρατηγική αυτή επιτρέπει την εκλεκτική συσσώρευση του θεραπευτικού παράγοντα στο μικροπεριβάλλον του θύκου, αυξάνοντας τη συγκέντρωσή του εντός του όγκου και περιορίζοντας παράλληλα τη διασπορά του στους φυσιολογικούς ιστούς. Ως αποτέλεσμα, επιτυγχάνεται ενίσχυση της αντικαρκινικής αποτελεσματικότητας, με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών και της τοξικότητας, γεγονός

που καθιστά τα νανοσωματιδιακά συστήματα ιδιαίτερα ελπιδοφόρα στο πλαίσιο της εξατομικευμένης ογκολογικής θεραπείας [288].

Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η ανάπτυξη νανοσωματιδίων χρυσού (AuNPs) με μόρια που αναγνωρίζουν την HSP70. Έτσι η εκλεκτική πρόσδεση των νανοσωματιδίων στα καρκινικά κύτταρα προάγει τη μεταφορά φαρμακευτικών ουσιών απευθείας στο νεόπλασμα. Κατά την εφαρμογή γ-ακτινοθεραπείας, τα AuNPs απορροφούν την ιονίζουσα ακτινοβολία και εκπέμπουν ηλεκτρόνια και φωτόνια, προκαλώντας τοπικά οξειδωτικό στρες και απόπτωση στα καρκινικά κύτταρα μέσω φαινομένων σκέδασης τύπου Rayleigh και Compton [289]. [Εικόνα 34] Η προσέγγιση αυτή αυξάνει σημαντικά την ειδικότητα και εκλεκτικότητα της ακτινοθεραπείας καθιστώντας της πολύ αποτελεσματική. Επίσης μειώνει τη βλάβη στους γειτονικούς υγιείς ιστούς. Έτσι φαίνεται να αποτελεί μία καινοτόμο πλατφόρμα στοχευμένης αντικαρκινικής και διαγνωστικής θεραπείας νέας γενιάς.

Πέραν των νανοσωματιδίων, η RNA-στόχευση αποτελεί μια από τις πιο επαναστατικές τεχνικές του σύγχρονου βιοϊατρικού οπλοστασίου. Η χρήση *siRNA* (small interfering RNA) ή *antisense oligonucleotides* προκαλεί αποσιώπηση της γονιδιακής έκφρασης των HSP70 και HSP90, με αποτέλεσμα τη μείωση της έκφρασής τους [290]. Αυτοί οι τρόποι στόχευσης έχουν το πλεονέκτημα της εξαιρετικής ειδικότητας, καθώς στοχεύουν απευθείας το mRNA, εξουδετερώνοντας το μόριο πριν καν παραχθεί η πρωτεΐνη.

Σε πειραματικά μοντέλα, η ενδοφλέβια χορήγηση νανοφορέων που φέρουν *siRNA* έναντι της HSP70 οδήγησε σε σημαντική μείωση του μεγέθους των όγκων, ελάττωση της αγγειογένεσης και αναστολή της εξάπλωσης των καρκινικών κυττάρων και άρα των μεταστάσεων [291]. Παράλληλα, παρατηρήθηκε ελάττωση των δεικτών υπερπηκτικότητας, επιβεβαιώνοντας ότι η γονιδιακή σίγαση των HSPs μπορεί να λειτουργήσει ως αντιθρομβωτική θεραπεία νέας γενιάς.

Η χρήση νανοτεχνολογίας και RNA-θεραπείας δεν περιορίζεται μόνο στη μείωση της έκφρασης των HSPs, αλλά επεκτείνεται και στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης. Ορισμένες μορφές eHSP70, όταν στοχεύονται ειδικά, μπορούν να τροποποιήσουν τη λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων, ενισχύοντας την αντικαρκινική ανοσολογική απάντηση [292]. Αυτό σημαίνει ότι η στόχευση των HSPs μπορεί να προσφέρει τριπλό θεραπευτικό όφελος: αντικαρκινικό, αντιθρομβωτικό και ανοσορρυθμιστικό. Μερικά παραδείγματα αναστολέων που έχουν μελετηθεί σε διάφορους τύπους καρκίνων όπως και αυτός ηπατοκυτταρικού καρκινώματος φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακα 2).

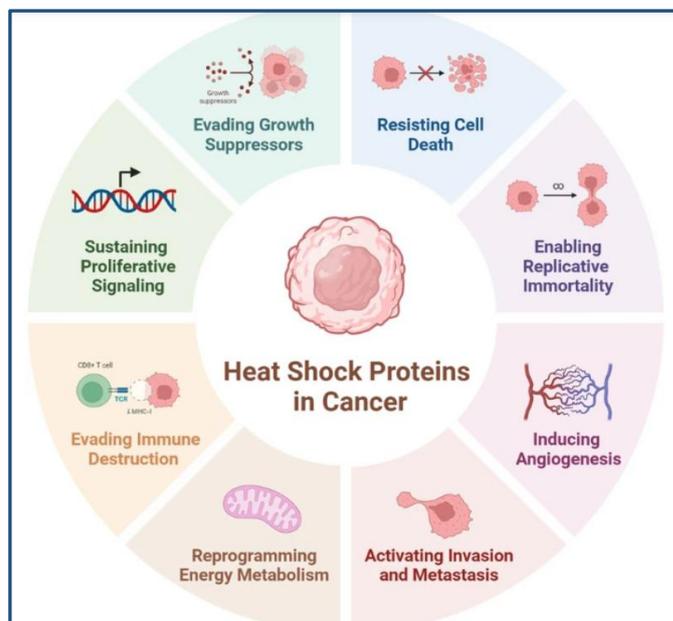
**Πίνακας 2.** Αναστολείς που στοχεύουν διάφορες μοριακούς συνοδούς στο Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα (HCC). **Πηγή:** Paul, R., Shreya, S., Pandey, S., Shriya, S., Abou Hammoud, A., Grosset, C. F., & Jain, B. P. et al. (2024). Functions and therapeutic use of heat shock proteins in hepatocellular carcinoma. *Livers*, 4(1), 142–163.

Χημικές ουσίες/Αναστολείς	Δοκιμασμένο σε	Συναρτήσεις
<b>Αναστολείς HSP27</b>		
KRIBB11	Μοντέλο ποντικού	Αναστέλλουν την ανάπτυξη του όγκου
KRIBB3		Αναστέλλουν την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων HCC
15-δεοξυ-Δέλτα (12,14)-προσταγλανδίνη J (2)		Αντικαρκινικές επιδράσεις στο HCC
Κερσετίνη Κελαστρόλη Τριπτολίδη	Κυτταρικές σειρές HCC Φάσης 2	Αναστέλλουν την έκφραση της HSP27.
OGX-427		Καταστέλλει τη μετάσταση.
RP101	Δοκιμή φάσης II	Συνδέεται με την HSP27 και αναστέλλει την αλληλεπίδρασή της με άλλες πρωτεΐνες
1,3,5-τριυδροξυ-13,13-διμεθυλο-2H-πυραν [7,6-b] ξανθόνη (TDP)		Συνδέεται άμεσα με την HSP60 και την διεγείρει να σχηματίσει συσσωματώματα ακολουθούμενα από την πρωτεόλυση που προκαλείται από ουβικιτίνη
<b>αναστολείς HSP90</b>		
17AAG	Κλινική δοκιμή φάσης I/II/III	Αναστολή της ανάπτυξης του όγκου και μείωση των μικροαγγείων.
Γκαντετεσπίμπ	Κλινικές δοκιμές φάσης I/II/III	Καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων HCC.
AUY 922	Κλινική δοκιμή φάσης I/II	Αναστέλλουν την έκφραση της HSP90
SNX 2112	Κυτταρικές σειρές HCC	Προκαλέσει απόπτωση.
PU-H71	Κλινική δοκιμή φάσης I	Μείωση της ανάπτυξης του καρκίνου μέσω ανενεργού UPR.
Γελνταναμυκίνη (GA)	Κλινική δοκιμή φάσης I	Αποτρέπει την κυτταρική ανάπτυξη συνδέοντας την HSP90 με τη θέση δέσμευσης ATP.
Καρβορανυλφαινοξυακετανιλίδιο	Πολλαπλές κυτταρικές σειρές καρκίνου	Αλληλεπιδρά άμεσα με την HSP60 για να αναστείλει τη λειτουργία της
Χρυσή(III) παρφυρίνη	Πολλαπλές κυτταρικές σειρές καρκίνου	Αλληλεπιδρά άμεσα με την HSP60 για να αναστείλει τη λειτουργία της
17-DMAG	Κλινική δοκιμή φάσης I	Ανάλογο του GA, Αποτρέπει την κυτταρική ανάπτυξη μέσω σύνδεσης με τη θέση δέσμευσης ATP της HSP90.
<b>αναστολείς HSP70</b>		
VER155008		Αναστέλλουν την έκφραση της HSP70 και προκαλούν κυτταρικό θάνατο.
2-Φαινυλαιθυλενοσουλφοναμίδιο		Συνδέεται με το C-τελικό PBD της HSP70, με αποτέλεσμα τη συσσωμάτωση της λανθασμένα αναδιπλωμένης πρωτεΐνης και τελικά την απόπτωση
MKT-077	Κλινική δοκιμή φάσης I	διαταράσσει την περιοχή ATPάσης της HSP70
Πεπτιδικό εμβόλιο	Μοντέλο ποντικού	
<b>αναστολείς HSP60</b>		
Μιζοριβίνη	Κυτταρικές σειρές HCC	αναστέλλουν την ικανότητα αναδίπλωσης του HSP60.
Μυρτουκομουλόνη Α	Κυτταρικές σειρές HCC	αντιβακτηριακή, αντιφλεγμονώδης, αντικαρκινική ιδιότητα
Επολακταΐνη		αναστέλλει την HSP60 αλκυλιώνοντας το cys442
Στεφανιδίνη Β, Αβαραΐνβιλαμίδη		in vitro αντικαρκινικές δραστηριότητες
KIPA6	Πολλαπλές κυτταρικές σειρές καρκίνου	Αλληλεπιδρά με την HSP60 και μειώνει την ATPάση και την ικανότητα αναδίπλωσής της.
KHS101		Αναστέλλει την HSP60-εξαρτώμενη δραστηριότητα αναδίπλωσης υποστρώματος
Αναστολέας συσταδίνης		
OGX-011	Κυτταρικές σειρές HCC	Καταστέλλει τη μετάσταση.

Η επόμενη δεκαετία προβλέπεται να καθιερώσει τη νανοθεραπεία και τη γονιδιακή παρέμβαση ως αναπόσπαστα εργαλεία της εξατομικευμένης ιατρικής. Ο συνδυασμός φαρμάκων που στοχεύουν HSPs με ανοσοθεραπείες ή αναστολείς μονοπατιών σηματοδότησης (PD-1 ή mTOR), αναμένεται να διαμορφώσει νέα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Το όραμα μιας ολοκληρωμένης θεραπείας, που δεν περιορίζεται στην εξάλειψη του όγκου αλλά αποκαθιστά την ισορροπία του οργανισμού, φαίνεται σήμερα πιο εφικτό από ποτέ [293]. ❤

## Συμπεράσματα

Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ αποτελούν σήμερα έναν από τους πιο πολυδιάστατους και κρίσιμους μοριακούς ρυθμιστές στη βιολογία του καρκίνου. Από απλοί συνοδοί της κυτταρικής ζωής, έχουν αναδειχθεί σε στρατηγικούς εκτελεστές της ογκογένεσης, της



**Εικόνα 35.** Οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs) και οι πολυδιάστατοι ρόλοι τους στην καρκινογένεση. Πηγή: Zuo, W.-F., Pang, Q., Zhu, X., Yang, Q.-Q., Zhao, Q., He, G., Han, B., & Huang, G. (2024). Heat shock proteins as hallmarks of cancer: insights from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *BMC Hematology & Oncology*, 17(81). Springer Nature.

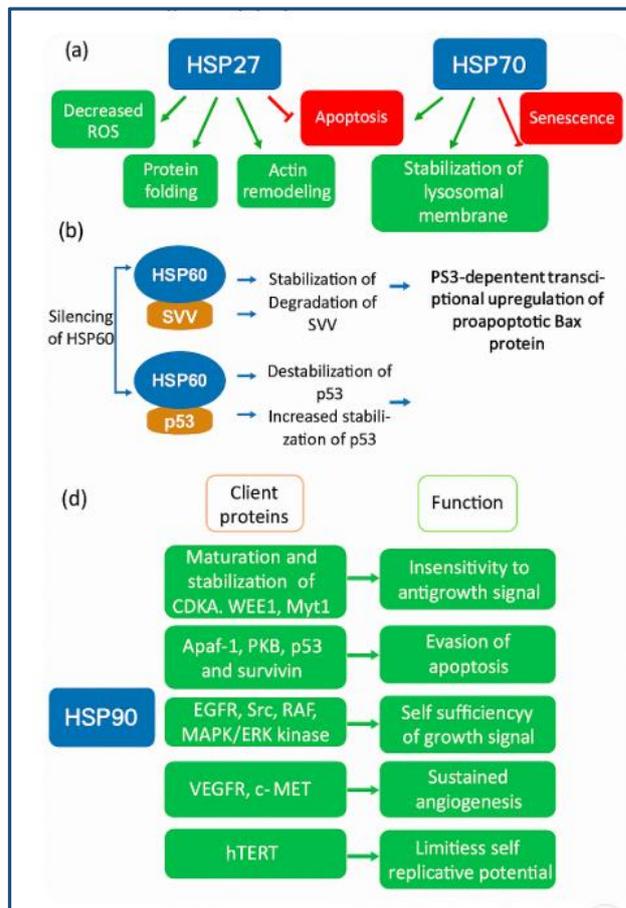
φλεγμονής και της θρόμβωσης ενώ σπουδαίο ρόλο παίζουν σε πλήθος άλλων μονοπατιών [Εικόνα 35]. Η πολυλειτουργικότητά τους τις καθιστά ταυτόχρονα θεραπευτικούς στόχους, βιοδείκτες και «ρυθμιστές ισορροπίας» ανάμεσα στη ομοιόσταση και τη διατήρηση της ζωής και στην διαταραχή της ομοιόστασης που οδηγεί σε παθολογικές καταστάσεις [294].

Η φαρμακολογική αναστολή των HSPs έχει αποδείξει ότι η αποσταθεροποίηση των πρωτεϊνών-στόχων τους επιφέρει αλυσιδωτές επιπτώσεις στην επιβίωση του καρκινικού

κυττάρου. Η HSP90, μέσω αναστολέων όπως η geldanamycin και το 17-AAG, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να αποδιοργανώσει ολόκληρα μονοπάτια σηματοδότησης όπως τα HER2, AKT και RAF-1, οδηγώντας σε απόπτωση και αναστολή αγγειογένεσης [295].

Η πολυεπίπεδη συμμετοχή των HSPs στην καρκινική βιολογία αποτυπώνεται συνοπτικά παρακάτω [Εικόνα 36], όπου αναδεικνύεται ο ρόλος τους στη σταθεροποίηση κρίσιμων ογκοπρωτεϊνών και στη ρύθμιση βασικών κυτταρικών λειτουργιών, όπως η απόπτωση, η αγγειογένεση και ο αέναος πολλαπλασιασμός. Ιδιαίτερα η HSP90 λειτουργεί ως «μοριακός σταθεροποιητής» πρωτεϊνών (client proteins), συμπεριλαμβανομένων των EGFR, RAF, AKT, VEGFR και hTERT, υποστηρίζοντας τη διατήρηση του κακοήθους φαινοτύπου. Παράλληλα, η HSP70 και η HSP27 συμβάλλουν στην αναστολή της απόπτωσης και στη διατήρηση της κυτταρικής επιβίωσης υπό συνθήκες στρες, ενισχύοντας την ανθεκτικότητα του όγκου. Σύμφωνα με τα ερευνητικά δεδομένα, οι HSPs δεν δρουν απομονωμένα, αλλά εντάσσονται σε ένα ευρύ δίκτυο σηματοδοτικών μονοπατιών που αλληλοτροφοδοτούνται, καθιστώντας τις κεντρικούς ρυθμιστές της καρκινικής προσαρμογής και εξέλιξης.

Η HSP70, με τη σειρά της, αναδεικνύεται ως η βαθύτερη σύνδεση ανάμεσα στην



**Εικόνα 35.** Ρόλος των HSP27, HSP60, HSP70 και HSP90 στην καρκινογένεση. Πηγή Paul, R., Shreya, S., Pandey, S., Shriya, S., Abou Hammoud, A., Grosset, C. F., & Jain, B. P. (2024). Functions and Therapeutic Use of Heat Shock Proteins in Hepatocellular Carcinoma. *Livers*, 4(1), 142–163.

κυτταρική

επιβίωση και την υπερπηκτικότητα. Η αναστολή της μειώνει την ενεργοποίηση του NF-κB, περιορίζει την παραγωγή Tissue Factor και καταστέλλει τη φλεγμονώδη υπερδραστηριότητα του μικροπεριβάλλοντος [296].

Η διπλή στόχευση HSP70/HSP90 αποδεικνύει ότι η καρκινική φυσιολογία δεν μπορεί να καταπολεμηθεί μεμονωμένα, αλλά μόνο μέσω συστημικής αποδιοργάνωσης του κυτταρικού στρες. Η συνδυαστική θεραπεία με 17-AAG και VER-155008 προκάλεσε εντυπωσιακή μείωση τόσο της καρκινικής επιβίωσης όσο και των θρομβωτικών επεισοδίων, επιβεβαιώνοντας πως οι HSPs είναι ο κοινός παρονομαστής δύο φαινομενικά διαφορετικών παθολογιών: του καρκίνου και της θρόμβωσης [297].

Από διαγνωστική σκοπιά, η μέτρηση των HSPs, κυρίως της HSP70, στο πλάσμα ή στα εξωσώματα, προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για τη βαρύτητα της νόσου, την πρόγνωση και τον κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών [298]. Έτσι, η HSP70 αποκτά διττή υπόσταση: από τη μία πλευρά λειτουργεί ως μοριακός «σύμμαχος» του καρκίνου, από την άλλη όμως παρέχει στον γιατρό ένα μέτρο της βιολογικής επιθετικότητας και της φλεγμονώδους δραστηριότητας του νεοπλάσματος.

Οι σύγχρονες προσεγγίσεις, με αιχμή τη νανοτεχνολογία και τη γονιδιακή στόχευση (*siRNA*, *antisense oligonucleotides*), δείχνουν ότι το μέλλον της ιατρικής μετατοπίζεται σταθερά από τη μαζική χημειοθεραπεία προς την ακριβή, μοριακή και εξατομικευμένη θεραπεία [299]. Η δυνατότητα σίγασης της HSP70 ή της HSP90 σε επίπεδο mRNA προσφέρει πρωτοφανή έλεγχο στη ρύθμιση των κυτταρικών αντιδράσεων, με ελάχιστη τοξικότητα και υψηλή εκλεκτικότητα.

Η θεραπευτική στόχευση των HSPs δεν είναι απλώς ένα ακόμη κεφάλαιο στη φαρμακολογία του καρκίνου· είναι μια αλλαγή παραδείγματος στον τρόπο με τον οποίο αντιλαμβανόμαστε την παθοφυσιολογία της νόσου. Οι HSPs εκφράζουν το παράδοξο της ζωής: την ίδια δύναμη που προστατεύει το κύτταρο υπό φυσιολογικές συνθήκες, την αξιοποιεί ο καρκίνος για να διατηρεί την αθανασία του. Έτσι, ο αγώνας ενάντια στις HSPs είναι ουσιαστικά μια προσπάθεια να αποκατασταθεί η ισορροπία ανάμεσα στη φυσιολογική προσαρμογή και την παθολογική επιμονή [300].

Η βαθύτερη κατανόηση των HSPs - ως πρωτεϊνών, ως βιοδεικτών, αλλά και ως μεταφορέων μιας φιλοσοφικής ιδέας περί ανθεκτικότητας - μπορεί να οδηγήσει σε θεραπείες που δε στοχεύουν απλώς την ασθένεια, αλλά τη διαταραχή της αρμονίας. Σε αυτό το πλαίσιο, η HSP70 ξεχωρίζει ως ο κεντρικός μεσολαβητής ανάμεσα στην καρκινογένεση και την υπερπηκτικότητα, ένας «μικρός μοριακός άξονας» που ενώνει τη βιοχημεία με την υπαρξιακή ανάγκη για επιβίωση [301].

Η στοχευμένη ρύθμιση ή αναστολή των HSPs προσφέρει, επομένως, τριπλό όφελος: καταστολή των καρκινικών μονοπατιών, αντιθρομβωτική δράση και δημιουργία νέων βιοδεικτών πρόγνωσης και παρακολούθησης. Ωστόσο, πέρα από το θεραπευτικό τους

δυναμικό, οι HSPs μάς υπενθυμίζουν κάτι βαθύτερο: ότι ακόμη και η ασθένεια δεν είναι τίποτε άλλο παρά μια ακραία μορφή της φυσιολογικής προσπάθειας του οργανισμού να προσαρμοστεί.

Η ιατρική, στην ουσία της, δεν πολεμά τη φύση, αλλά συνομιλεί μαζί της. Και αν οι HSPs αντιπροσωπεύουν τη γλώσσα με την οποία το κύτταρο μιλά σαν απάντηση στο στρες, τότε ο ρόλος μας ως ιατρών και ερευνητών είναι να κατανοήσουμε αυτή τη γλώσσα και να τη μεταφράσουμε σε θεραπεία. Γιατί κάθε θεραπεία, στην πιο αυθεντική της μορφή, είναι μια επιστροφή στην ισορροπία - βιολογική, ενεργειακή, αλλά και υπαρξιακή. ❤️

# Η ΗSP70

ως μοριακος κόμβος  
σηματοδοτικων μονοπατιών  
που διαμεσολαβούν στην  
θρόμβωση που επάγεται  
από τον καρκινό



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). *Hallmarks of cancer: The next generation*. *Cell*, 144(5), 646–674.
2. Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., & Kinzler, K. W. (2013). *Cancer genome landscapes*. *Science*, 339(6127), 1546–1558.
3. Garraway, L. A., & Lander, E. S. (2013). *Lessons from the cancer genome*. *Cell*, 153(1), 17–37.
4. Nunn, J. F. (1996). *Ancient Egyptian Medicine*. London: British Museum Press.
5. Breasted, J. H. (1930). *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. Chicago: University of Chicago Press.
6. Long, E. R. (1963). *A History of Pathology*. New York: Dover Publications.
7. Hajdu, S. I. (2011). *A note from history: Landmarks in history of cancer, part I*. *Cancer*, 117(5), 1097–1102. DOI: 10.1002/cncr.25553
8. Karpozilos, A., & Pavlidis, N. (2004). *The treatment of cancer in Greek antiquity*. *European Journal of Cancer*, 40(14), 2033–2040.
9. Morgagni, G. B. (1761). *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis*. Padua: Typographia Remondiniana.
10. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., et al. (2015). *Molecular Biology of the Cell* (6th ed.). New York: Garland Science.
11. Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (2004). *Cancer genes and the pathways they control*. *Nature Medicine*, 10(8), 789–799.
12. Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., & Kinzler, K. W. (2013). *Cancer genome landscapes*. *Science*, 339(6127), 1546–1558.
13. Greaves, M., & Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. *Nature*, 481(7381), 306–313.
14. Negrini, S., Gorgoulis, V. G., & Halazonetis, T. D. (2010). Genomic instability—An evolving hallmark of cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(3), 220–228.
15. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). *Cancer statistics, 2020*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 70(1), 7–30.
16. Vousden, K. H., & Prives, C. (2009). *Blinded by the light: The growing complexity of p53*. *Cell*, 137(3), 413–431.
17. Drost, J., & Clevers, H. (2018). *Organoids in cancer research*. *Nature Reviews Cancer*, 18(7), 407–418.
18. Weinberg, R. A. (2014). *The Biology of Cancer* (2nd ed.). New York: Garland Science.
19. Quail, D. F., & Joyce, J. A. (2013). *Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis*. *Nature Medicine*, 19(11), 1423–1437.
20. Chaffer, C. L., & Weinberg, R. A. (2011). *A perspective on cancer cell metastasis*. *Science*, 331(6024), 1559–1564.
21. Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1996). *Lessons from hereditary colorectal cancer*. *Cell*, 87(2), 159–170.
22. Lambert, A. W., Pattabiraman, D. R., & Weinberg, R. A. (2017). *Emerging biological principles of metastasis*. *Cell*, 168(4), 670–691.

23. Morgan, D. O. (2007). *The Cell Cycle: Principles of Control*. London: New Science Press. ISBN: 978-0815342441
24. Lander, A. D. (2009). *The 'stem cell' concept: Is it holding us back?* *Cell Stem Cell*, 4(4), 269–277.
25. Blagosklonny, M. V. (2006). *Aging and immortality: Quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition*. *Cell Cycle*, 5(18), 2087–2102.
26. Wagers, A. J., & Weissman, I. L. (2004). *Plasticity of adult stem cells*. *Cell*, 116(5), 639–648.
27. Campisi, J. (2013). *Aging, cellular senescence, and cancer*. *Annual Review of Physiology*, 75, 685–705.
28. Sherr, C. J., & McCormick, F. (2002). *The RB and p53 pathways in cancer*. *Cancer Cell*, 2(2), 103–112.
29. Tomasetti, C., & Vogelstein, B. (2015). *Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions*. *Science*, 347(6217), 78–81.
30. Lindahl, T., & Barnes, D. E. (2000). *Repair of endogenous DNA damage*. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 65, 127–133.
31. Ciccia, A., & Elledge, S. J. (2010). *The DNA damage response: Making it safe to play with knives*. *Molecular Cell*, 40(2), 179–204.
32. Negrini, S., Gorgoulis, V. G., & Halazonetis, T. D. (2010). *Genomic instability - An evolving hallmark of cancer*. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(3), 220–228.
33. Markopoulos, G., Noutsopoulos, D., Mantziou, S., Vartholomatos, G., Monokrousos, N., Angelidis, C., & Tzavaras, T. (Year unknown). *Arsenic induces VL30 retrotransposition: The involvement of oxidative stress and heat-shock protein 70*.
34. Stratton, M. R., Campbell, P. J., & Futreal, P. A. (2009). *The cancer genome*. *Nature*, 458(7239), 719–724.
35. Greaves, M., & Maley, C. C. (2012). *Clonal evolution in cancer*. *Nature*, 481(7381), 306–313.
36. Aktipis, C. A., & Nesse, R. M. (2013). *Evolutionary foundations for cancer biology*. *Evolutionary Applications*, 6(1), 144–159.
37. Pickup, M. W., Mouw, J. K., & Weaver, V. M. (2014). *The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer*. *EMBO Reports*, 15(12), 1243–1253.
38. Hanahan, D. (2022). *Hallmarks of Cancer: New Dimensions*. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46.
39. Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., & Thompson, C. B. (2009). *Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation*. *Science*, 324(5930), 1029–1033.
40. Pardoll, D. M. (2012). *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 252–264.
41. Topalian, S. L., Drake, C. G., & Pardoll, D. M. (2015). *Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy*. *Cancer Cell*, 27(4), 450–461.
42. Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). *Inflammation and cancer*. *Nature*, 420(6917), 860–867.
43. Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). *Immunity, inflammation, and cancer*. *Cell*, 140(6), 883–899.

44. Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). *Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?* *Free Radical Biology & Medicine*, 49(11), 1603–1616.
45. Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009). *The DNA-damage response in human biology and disease*. *Nature*, 461(7267), 1071–1078.
46. Lord, C. J., & Ashworth, A. (2012). *The DNA damage response and cancer therapy*. *Nature*, 481(7381), 287–294.
47. Harper, J. W., & Elledge, S. J. (2007). *The DNA damage response: Ten years after*. *Molecular Cell*, 28(5), 739–745.
48. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular Biology of the Cell* (7th ed.). New York: W. W. Norton & Company.
49. Smith, J., Tho, L. M., Xu, N., & Gillespie, D. A. (2010). *The ATM–Chk2 and ATR–Chk1 pathways in DNA damage signaling and cancer*. *Advances in Cancer Research*, 108, 73–112.
50. Sherr, C. J., & Roberts, J. M. (1999). *CDK inhibitors: Positive and negative regulators of G1-phase progression*. *Genes & Development*, 13(12), 1501–1512.
51. Kastan, M. B., & Bartek, J. (2004). *Cell-cycle checkpoints and cancer*. *Nature*, 432(7015), 316–323.
52. Lobrich, M., & Jeggo, P. A. (2007). *The impact of a negligent G2/M checkpoint on genomic instability and cancer induction*. *Nature Reviews Cancer*, 7(11), 861–869.
53. Musacchio, A., & Salmon, E. D. (2007). *The spindle-assembly checkpoint in space and time*. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(5), 379–393.
54. Feder, M. E., & Hofmann, G. E. (1999). *Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: Evolutionary and ecological physiology*. *Annual Review of Physiology*, 61, 243–282.
55. Doulias, P.-T., Kotoglou, P., Tenopoulou, M., Keramisanou, D., Tzavaras, T., Brunk, U., Galaris, D., & Angelidis, C. (2007). *Involvement of heat shock protein-70 in the mechanism of hydrogen peroxide-induced DNA damage: The role of lysosomes and iron*. *Free Radical Biology and Medicine*, 42(6), 901–917.
56. Khorana, A. A., & Connolly, G. C. (2009). *Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 27(29), 4839–4847.
57. Varki, A. (2007). *Trousseau’s syndrome: Multiple definitions and multiple mechanisms*. *Blood*, 110(6), 1723–1729.
58. Falanga, A., Russo, L., Milesi, V., & Vignoli, A. (2023). *Mechanisms and risk factors of cancer-associated thrombosis: A narrative review*. *Blood Reviews*, 58, 101010.
59. Connolly, G. C., & Khorana, A. A. (2010). *Cancer-associated thrombosis: Risk factors, model development, and implications for management*. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 24(4), 685–703.
60. Blom, J. W., Doggen, C. J. M., Osanto, S., & Rosendaal, F. R. (2005). *Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis*. *JAMA*, 293(6), 715–722.
61. Ay, C., Pabinger, I., & Cohen, A. T. (2017). *Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management*. *Thrombosis and Haemostasis*, 117(2), 219–230.

62. Zhou, Y., Zhang, J., Wang, L., & Li, X. (2024). *Global burden and mortality of cancer-associated thrombosis: A systematic review and meta-analysis*. *Thrombosis Research*, 234, 118–129.
63. Zhang, Y., Wang, X., & Xu, Z. (2023). *Heat shock protein 70 promotes tissue factor expression and thrombosis via NF- $\kappa$ B activation in pancreatic cancer*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 21(5), 1124–1137.
64. Zwicker, J. I., & Furie, B. C. (2021). *Cancer-associated thrombosis: Mechanisms, biomarkers, and targets for therapy*. *Blood*, 137(14), 1838–1849.
65. Ghosh, S., & Fehrenbach, H. (2022). *Extracellular heat shock protein 70 in inflammation and cancer: Mechanisms and therapeutic perspectives*. *Cell Stress & Chaperones*, 27(3), 473–489.
66. Varki, A. (2023). *Mechanisms of cancer-associated thrombosis: A reappraisal 160 years after Trousseau*. *Blood*, 141(15), 1783–1795.
67. Suzuki-Inoue, K., & Ozaki, Y. (2022). *Tumor cell-induced platelet aggregation and the CLEC-2/podoplanin axis in cancer metastasis and thrombosis*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 48(4), 357–368.
68. Wang, J., Li, S., Zhang, Y., et al. (2023). *Tumor-derived extracellular vesicles carrying podoplanin promote platelet activation and cancer-associated thrombosis*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 21(2), 345–359.
69. Zuo, Y., & Yang, M. (2022). *Extracellular HSP70 mediates platelet activation and aggregation in cancer-associated thrombosis*. *Thrombosis Research*, 216, 118–127.
70. Franco, A. T., Corken, A., & Ware, J. (2015). *Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer*. *Blood*, 126(5), 582–588.
71. Labelle, M., Begum, S., & Hynes, R. O. (2014). *Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis*. *Cancer Cell*, 24(5), 673–684.
72. Kwaan, H. C., & McMahan, B. (2019). *The role of plasminogen activator inhibitor-1 in cancer*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 45(4), 413–426.
73. Bajou, K., et al. (2018). *PAI-1 in cancer: A multifaceted molecule with structural and functional diversity*. *Frontiers in Oncology*, 8, 37.
74. Placencio, V. R., & DeClerck, Y. A. (2015). *Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer: Rationale and insight for future therapeutic targeting*. *Cancer Research*, 75(13), 2969–2974.
75. Binder, B. R., & Mihaly, J. (2008). *The plasminogen activator inhibitor-1 gene: 50 years of research*. *Thrombosis and Haemostasis*, 100(3), 377–384.
76. Ray, R., & Mazur, S. J. (2021). *HSP70 regulates PAI-1 stability and activity under oxidative stress in cancer cells*. *Cell Stress & Chaperones*, 26(2), 385–398.
77. Ray, R., & Mazur, S. J. (2021). *HSP70 regulates PAI-1 stability and activity under oxidative stress in cancer cells*. *Cell Stress & Chaperones*, 26(2), 385–398.
78. Kwaan, H. C. (2021). *The plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) paradox in cancer: Molecular mechanisms and clinical relevance*. *Thrombosis Research*, 201, 40–46.

79. Khan, M. S., et al. (2020). *Circulating PAI-1 as a prognostic biomarker in pancreatic cancer patients with thrombotic events*. *Journal of Clinical Oncology*, 38(15\_suppl), e16540.
80. Hildenbrand, R., & Schäfer, H. (2022). *Targeting the PAI-1/HSP70 axis: A novel approach for cancer-associated thrombosis prevention*. *Cancers*, 14(7), 1642.
81. Gordon, S. G., & Cross, B. A. (2020). *Cancer procoagulant: History, biochemistry, and potential as a therapeutic target*. *Thrombosis Research*, 190, 1–10.
82. Falanga, A., Rickles, F. R., & Rickles, L. G. (1995). *The measurement of cancer procoagulant in patients with cancer*. *British Journal of Haematology*, 89(2), 370–376.
83. Bick, R. L. (1992). *Cancer-associated thrombosis*. *New England Journal of Medicine*, 327(12), 852–859.
84. Gachet, C. (2020). *P2 receptors, platelet function and pharmacological implications*. *Thrombosis and Haemostasis*, 120(5), 533–545.
85. Yamashita, Y., et al. (2022). *Platelet activation and plasma thrombin generation in pancreatic cancer patients*. *Thrombosis Research*, 213, 152–160.
86. Cocucci, E., & Meldolesi, J. (2015). *Ectosomes and exosomes: Shedding the confusion between extracellular vesicles*. *Trends in Cell Biology*, 25(6), 364–372.
87. Ay, C., & Pabinger, I. (2023). *Cancer-associated thrombosis: Mechanisms and management*. *Blood Reviews*, 58, 101010.
88. Vallés, J., Santos, M. T., & Broekman, M. J. (2021). *Inflammation, endothelial activation, and cancer-associated thrombosis*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 47(3), 312–324.
89. Grivennikov, S. I., & Karin, M. (2011). *Inflammatory cytokines in cancer: Tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(Suppl 1), i104–i108.
90. Esmon, C. T. (2009). *The interactions between inflammation and coagulation*. *British Journal of Haematology*, 145(4), 417–428.
91. Levi, M., & van der Poll, T. (2017). *Endothelial activation in sepsis and thrombosis*. *Blood*, 130(8), 845–854.
92. Kishimoto, T. (2019). *IL-6: From its discovery to clinical applications*. *International Immunology*, 31(11), 791–798.
93. Demers, M., & Wagner, D. D. (2013). *Neutrophil extracellular traps: A new link to cancer-associated thrombosis*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 39(3), 277–283.
94. Brinkmann, V., & Zychlinsky, A. (2012). *Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin?* *Nature Reviews Microbiology*, 10(9), 593–600.
95. Fuchs, T. A., et al. (2010). *Extracellular DNA traps promote thrombosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(36), 15880–15885.
96. Demers, M., Krause, D. S., et al. (2012). *Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(32), 13076–13081.

97. Riffo-Vasquez, Y., et al. (2020). *Heat shock proteins enhance neutrophil extracellular trap formation through TLR4-dependent signaling*. *Journal of Immunology*, 205(12), 3344–3354.
98. Demers, M., & Wagner, D. D. (2013). *NETosis: A new factor in tumor progression and cancer-associated thrombosis*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 39(5), 517–524.
99. Labelle, M., Begum, S., & Hynes, R. O. (2011). *Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial–mesenchymal-like transition and promotes metastasis*. *Cancer Cell*, 20(5), 576–590.
100. Laubli, H., & Borsig, L. (2010). *Selectins promote tumor metastasis*. *Seminars in Cancer Biology*, 20(3), 169–177.
101. Borsig, L. (2018). *Heparan sulfate and tumor metastasis: a sugar code for metastasis*. *Matrix Biology*, 75–76, 270–282.
102. Fang, L., Li, Y., & Choi, S. H. (2020). *The role of heat shock protein 70 in cancer cell adhesion and metastasis*. *Frontiers in Oncology*, 10, 1452.
103. Saito, Y., & Katoh, M. (2021). *Endothelial activation and oxidative stress in cancer-associated thrombosis*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10512.
104. Furie, B., & Furie, B. C. (2022). *Role of platelet and endothelial cell adhesion in thrombosis*. *Blood*, 139(12), 1760–1773.
105. Borsig, L., Wolf, M. J., & Heikenwalder, M. (2021). *The multifaceted roles of inflammation and platelets in cancer metastasis and thrombosis*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 47(4), 430–444.
106. Taha, E. A., Ono, K., & Eguchi, T. (2020). *Extracellular vesicles: New players in cancer progression and metastasis*. *Seminars in Cancer Biology*, 60, 96–105.
107. Hiratsuka, S., et al. (2018). *Inflammation and pre-metastatic niche formation by extracellular vesicles*. *Cancer Science*, 109(9), 2812–2820.
108. Chatterjee, S., Burns, T. F., & Siahaan, T. J. (2022). *Heat shock proteins in epithelial-mesenchymal transition and metastasis*. *Frontiers in Oncology*, 12, 849391.
109. Nagaraja, G. M., & Kandpal, R. P. (2018). *E-cadherin– $\beta$ -catenin complex in tumor progression and metastasis*. *Cancer Letters*, 420, 33–40.
110. Dutta, S., & Sengupta, P. (2020). *Detachment and anoikis resistance in cancer metastasis*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77(3), 535–556.
111. Liu, Y., et al. (2021). *HSP70 regulates epithelial–mesenchymal transition and metastasis in cancer: Potential therapeutic target*. *Cancers*, 13(14), 3494.
112. Kasioumi, P., et al. (2018). *Heat shock protein 70 modulates epithelial–mesenchymal transition and metastasis in cancer cells*. *International Journal of Oncology*, 54(3), 821–832.
113. Brinkmann, V., & Zychlinsky, A. (2012). *Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin?* *Nature Reviews Microbiology*, 10(9), 593–600.
114. Fuchs, T. A., et al. (2010). *Extracellular DNA traps promote thrombosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(36), 15880–15885.
115. Martinod, K., & Wagner, D. D. (2014). *Thrombosis: tangled up in NETs*. *Blood*, 123(18), 2768–2776.

116. Pavlovic, D., Niciforovic, A., & Krstic, A. (2021). *Cancer-associated thrombosis: Cellular and molecular mechanisms*. International Journal of Molecular Sciences, 22(5), 2524.
117. Demers, M., & Wagner, D. D. (2013). *NETosis: A new factor in tumor progression and cancer-associated thrombosis*. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 39(4), 388–396.
118. Demkow, U., & Kulus, M. (2022). *Neutrophil extracellular traps and DAMPs in cancer progression and thrombosis*. Frontiers in Immunology, 13, 889712.
119. Arelaki, S., Arampatzioglou, A., Kambas, K., Papagoras, C., Miltiades, P., Angelidou, I., & Ritis, K. (2016). *Danger signals and NETosis in cancer-associated thrombosis*. Frontiers in Immunology, 7, 636.
120. Jorch, S. K., & Kubes, P. (2017). *An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease*. Nature Medicine, 23(3), 279–287.
121. Ponomareva, A. A., Nevzorova, T. A., Mordakhanova, E. R., Andrianova, I. A., Rauova, L., Litvinov, R. I., & Weisel, J. W. (2020). *Extracellular DNA promotes the formation and stability of hypercoagulable plasma clots*. Blood, 135(22), 1911–1923.
122. Kambas, K., Mitroulis, I., Ritis, K. (2018). *The emerging role of neutrophils, NETs, and DAMPs in thrombosis*. Frontiers in Immunology, 9, 1822.
123. Zhou, J., Schmid, T., & Brüne, B. (2021). *HIF-1 $\alpha$  and cancer progression: regulation of hypoxia-induced pathways*. Cancer and Metastasis Reviews, 40(1), 207–222.
124. Frey, N., & Ashcroft, M. (2020). *Role of HSP70 in hypoxia and cellular stress adaptation*. Cell Stress & Chaperones, 25(5), 837–849.
125. Gilkes, D. M., Semenza, G. L., & Wirtz, D. (2014). *Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis*. Nature Reviews Cancer, 14(6), 430–439.
126. Fernández, P. M., & Mole, D. R. (2021). *Hypoxia-driven thrombosis: molecular pathways linking low oxygen to coagulation*. Thrombosis Research, 202(2), 182–194.
127. Fernández, P. M., & Mole, D. R. (2021). *Hypoxia-driven thrombosis: molecular pathways linking low oxygen to coagulation*. Thrombosis Research, 202(2), 182–194.
128. Coutinho, A. C., Rocha, E., Rocha, M., & Carvalho, A. (2022). *Chemotherapy-induced thrombosis: mechanisms and clinical implications*. Thrombosis Research, 213, 105–117.
129. Ay, C., & Pabinger, I. (2021). *Cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and treatment*. Thrombosis Research, 198, 10–17.
130. Rau, J. C., et al. (2020). *Cell death, inflammation, and thrombosis: the role of DAMPs in cancer-associated coagulopathy*. Frontiers in Immunology, 11, 1842.
131. Falanga, A., Russo, L., Milesi, V., & Vignoli, A. (2023). *Mechanisms of thrombosis in cancer: genetic and acquired risk factors*. Cancers (Basel), 15(4), 1197.
132. Bick, R. L. (2020). *Cancer-associated thrombosis: molecular mechanisms and clinical management*. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 46(7), 707–721.
133. Khorana, A. A., & Connolly, G. C. (2020). *Assessing risk of thrombosis in the patient with cancer*. Journal of Clinical Oncology, 38(24), 2769–2778.
134. Lowe, K. L., et al. (2022). *Endothelial activation in cancer: molecular mechanisms and clinical implications*. Nature Reviews Cancer, 22(9), 555–572.

135. Ay, C., & Pabinger, I. (2023). *Cancer and coagulation: clinical impact and therapeutic opportunities*. *Blood Reviews*, 59, 101019.
136. Bautista, D., et al. (2021). *Endothelial dysfunction and thrombosis in cancer: insights from cardiovascular research*. *Cardiovascular Research*, 117(12), 2555–2570.
137. Russo, L., & Falanga, A. (2024). *Indirect pathways of cancer-associated thrombosis: therapeutic perspectives*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 50(2), 143–157.
138. Hirsh, J., & Lip, G. Y. H. (2023). *Future directions in cancer-associated thrombosis: from mechanisms to targeted therapy*. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 20(1), 45–61.
139. Khorana, A. A., et al. (2022). *Diagnosis and management of cancer-associated thrombosis*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 20(5), 1030–1045.
140. Connors, J. M. (2021). *Thrombosis and cancer: the changing landscape of treatment and prevention*. *Blood*, 137(19), 2621–2629.
141. Falanga, A., & Russo, L. (2020). *Mechanisms of thrombosis in cancer: therapeutic implications*. *Thrombosis Research*, 191(Suppl 1), S95–S101.
142. Varki, A. (2021). *Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms*. *Blood*, 137(22), 3119–3124.
143. Zwicker, J. I., & Connolly, G. C. (2020). *Cancer chemotherapy and thrombosis: pathophysiology and clinical implications*. *Thrombosis Research*, 191(Suppl 1), S35–S40.
144. Ay, C., & Pabinger, I. (2023). *The interplay of inflammation and thrombosis in cancer: clinical implications*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 49(2), 111–126.
145. Key, N. S., et al. (2021). *Thrombosis in cancer: research priorities and clinical practice update*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(11), 2602–2613.
146. Young, A. M., et al. (2018). *Comparison of low-molecular-weight heparin vs vitamin K antagonists for cancer-associated thrombosis*. *Journal of Clinical Oncology*, 36(20), 2017–2023.
147. Agnelli, G., et al. (2020). *Oral anticoagulants for the treatment of cancer-associated thrombosis: evidence and experience*. *Thrombosis and Haemostasis*, 120(10), 1371–1383.
148. Carrier, M., et al. (2021). *Direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin for cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis*. *Annals of Oncology*, 32(6), 748–758.
149. Li, A., et al. (2019). *Gastrointestinal bleeding with DOACs in patients with cancer*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 17(11), 1850–1860.
150. Samuelson Bannow, B. T., et al. (2020). *Management of anticoagulation in cancer patients: balancing efficacy and safety*. *Blood Reviews*, 44, 100672.
151. Kuderer, N. M., et al. (2022). *Contemporary management of cancer-associated thrombosis: evidence and recommendations*. *Thrombosis Research*, 212, 92–103
152. Lee, A. Y. Y., & Peterson, E. A. (2021). *Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives from clinical trials*. *Blood*, 137(23), 3205–3214.
153. Francis, C. W. (2020). *Prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients*. *Journal of Clinical Oncology*, 38(3), 291–299.

154. Falanga, A., Russo, L., & Milesi, V. (2022). *Genetic predisposition to thrombosis in cancer: implications for personalized medicine*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 48(5), 465–478.
155. Zacharski, L. R., & Ornstein, D. L. (2021). *Oncogenic mutations and hypercoagulability in cancer*. *Blood Reviews*, 47, 100773.
156. Hernandez, C., et al. (2023). *Inherited and acquired thrombophilia in cancer patients: clinical impact*. *Thrombosis Research*, 223, 145–157.
157. Biedermann, J. S., et al. (2021). *Polymorphisms in coagulation genes and cancer-associated thrombosis risk*. *Haematologica*, 106(9), 2452–2460.
158. Kawakami, T., et al. (2020). *Fibrinogen gene polymorphisms and venous thromboembolism in cancer patients*. *International Journal of Hematology*, 111(4), 567–575.
159. Khorana, A. A., et al. (2019). *Prediction and prevention of cancer-associated thrombosis in outpatients*. *Journal of Clinical Oncology*, 37(12), 1029–1039.
160. Khorana, A. A., & Kuderer, N. M. (2020). *Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients*. *Thrombosis Research*, 191(Suppl 1), S63–S67.
161. Ay, C., et al. (2021). *The Vienna CATS score: improving risk prediction of cancer-associated thrombosis*. *Blood Advances*, 5(9), 2368–2376.
162. Pabinger, I., et al. (2022). *Individualized thromboprophylaxis in cancer patients: clinical application of risk models*. *Haematologica*, 107(4), 801–811.
163. Lyman, G. H., et al. (2021). *ASCO guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients: update 2021*. *Journal of Clinical Oncology*, 39(12), 1325–1345.
164. Kakkar, A. K., et al. (2023). *International guidelines for thromboprophylaxis in cancer patients*. *Thrombosis and Haemostasis*, 123(3), 275–288.
165. Grilz, E., Posch, F., & Ay, C. (2023). *Cancer-associated venous thromboembolism: incidence, predictors, and survival impact*. *Cancers*, 15(2), 312.
166. Mannucci, P. M., & Franchini, M. (2021). *Cancer and thrombosis: advances in understanding of pathogenesis, prevention, and treatment*. *Haematologica*, 106(2), 297–308.
167. Lyman, G. H., et al. (2022). *Controversies and future directions in thromboprophylaxis for cancer-associated thrombosis*. *Thrombosis Research*, 213, 103–111.
168. Falanga, A., & Marchetti, M. (2023). *Future perspectives in cancer-associated thrombosis: towards precision medicine*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 49(4), 411–424.
169. Lindquist, S., & Craig, E. A. (1988). *The heat-shock proteins*. *Annual Review of Genetics*, 22, 631–677.
170. Ritossa, F. (1962). *A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in Drosophila*. *Experientia*, 18, 571–573.
171. Singh, M. K., Shin, Y., Ju, S., Han, S., Choe, W., Yoon, K.-S., Kim, S. S., & Kang, I. J. (2024). *Heat Shock Response and Heat Shock Proteins: Current Understanding and Future Opportunities in Human Diseases*. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 4209.

172. Angelidis, C. E., Lazaridis, I., & Pagoulatos, G. N. (1988). *Constitutive expression of heat-shock protein 70 in mammalian cells confers thermoresistance*. *European Journal of Biochemistry*, 171(1–2), 329–334.
173. Kasioumi, P., Vrazeli, P., Vezyraki, P., Zerikiotis, S., Katsouras, C., Damalas, A., & Angelidis, C. (2023). *Hsp70 (HSP70A1A) downregulation enhances the metastatic ability of cancer cells*. *Molecular Oncology*, 17(5), 1421–1436.
174. Mayer, M. P. (2013). *Hsp70 chaperone dynamics and molecular mechanism*. *Trends in Biochemical Sciences*, 38(10), 507–514.
175. Mayer, M. P., & Bukau, B. (2005). *Hsp70 chaperones: Cellular functions and molecular mechanism*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62(6), 670–684.
176. Hartl, F. U., Bracher, A., & Hayer-Hartl, M. (2011). *Molecular chaperones in protein folding and proteostasis*. *Nature*, 475(7356), 324–332.
177. Whitesell, L., & Lindquist, S. L. (2005). *HSP90 and the chaperoning of cancer*. *Nature Reviews Cancer*, 5(10), 761–772.
178. Beere, H. M. (2004). *“The stress of dying”: The role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis*. *Journal of Cell Science*, 117(13), 2641–2651.
179. Angelidis, C. E., Lazaridis, I., & Pagoulatos, G. N. (1996). *Specific inhibition of simian virus 40 protein synthesis by heat and arsenite treatment*. *Journal of Biological Chemistry*, 271(44), 27823–27828.
180. Anckar, J., & Sistonen, L. (2011). *Regulation of HSF1 function in the heat stress response: Implications in aging and disease*. *Annual Review of Biochemistry*, 80, 1089–1115.
181. Schopf, F. H., Biebl, M. M., & Buchner, J. (2017). *The HSP90 chaperone machinery*. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 18(6), 345–360.
182. Whitesell, L., & Lindquist, S. L. (2005). *HSP90 and the chaperoning of cancer*. *Nature Reviews Cancer*, 5(10), 761–772.
183. Ciocca, D. R., & Calderwood, S. K. (2005). *Heat shock proteins in cancer: Diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications*. *Cell Stress & Chaperones*, 10(2), 86–103.
184. Calderwood, S. K., Gong, J., & Murshid, A. (2016). *Extracellular heat shock proteins in cell signaling and immunity*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1375(1), 35–45.
185. Fucikova, J., Moserova, I., Urbanova, L., Bezu, L., Kepp, O., Cremer, I., Salek, C., Strizova, Z., Harant, K., Kroemer, G., Galluzzi, L., & Spisek, R. (2014). *High hydrostatic pressure induces immunogenic cell death in human tumor cells*. *International Journal of Cancer*, 135(5), 1165–1177.
186. Campanella, C., D'Anneo, A., Marino Gammazza, A., Montalbano, A., Mocciano, E., Cappello, F., & Bucchieri, F. (2020). *Exosomal heat shock proteins as new players in tumour cell-to-cell communication*. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(9), 5306–5314.
187. Taipale, M., Jarosz, D. F., & Lindquist, S. (2010). *HSP90 at the hub of protein homeostasis: Emerging mechanistic insights*. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(7), 515–528.

188. Whitesell, L., Santagata, S., Lin, N. U., & Lin, T. Y. (2014). *Inhibiting HSP90 to target cancer: Mechanistic insights and clinical applications*. *Nature Reviews Cancer*, 14(9), 683–696.
189. Chatterjee, S., Bhattacharya, S., Socinski, M. A., & Burns, T. F. (2016). *HSP90 inhibitors in lung cancer: Promise still unfulfilled*. *Oncogene*, 35(1), 22–35.
190. Schmid, A. B., Lagleder, S., Gräwert, M. A., Röhl, A., Hagn, F., Wandinger, S. K., Cox, M. B., Demmer, O., Richter, K., Groll, M., Kessler, H., & Buchner, J. (2012). *The architecture of functional modules in the Hsp90 co-chaperone Sti1/Hop*. *Nature Structural & Molecular Biology*, 19(1), 82–88.
191. Pearl, L. H., & Prodromou, C. (2006). *Structure and mechanism of the Hsp90 molecular chaperone machinery*. *Annual Review of Biochemistry*, 75, 271–294.
192. Li, J., Soroka, J., & Buchner, J. (2012). *The Hsp90 chaperone machinery: Conformational dynamics and regulation by co-chaperones*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1823(3), 624–635.
193. Schopf, F. H., Biebl, M. M., & Buchner, J. (2017). *The HSP90 chaperone machinery*. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 18(6), 345–360.
194. Trinidad, A. G., Muller, P. A. J., Cuellar, J., Klejnot, M., Nobis, M., Valpuesta, J. M., & Vousden, K. H. (2013). *Interaction of p53 with the molecular chaperone HSP90 and its co-chaperone p23 is dependent on the phosphorylation state of p53*. *Cell Death & Differentiation*, 20(12), 1983–1993.
195. Walerych, D., Kudla, G., Gutkowska, M., Wawrzynow, B., Muller, L., King, F. W., Helwak, A., Boros, J., Zylicz, A., & Zylicz, M. (2004). *Hsp90 chaperones wild-type p53 tumor suppressor protein*. *Journal of Biological Chemistry*, 279(47), 48836–48845.
196. Boysen, M., Kityk, R., & Mayer, M. P. (2019). *Hsp70- and Hsp90-mediated regulation of the conformation of p53 DNA binding domain and p53 cancer variants*. *Molecular Cell*, 74(4), 816–830.e7.
197. Semenza, G. L. (2003). *Targeting HIF-1 for cancer therapy*. *Nature Reviews Cancer*, 3(10), 721–732.
198. Isaacs, J. S., Jung, Y. J., Mimnaugh, E. G., Martinez, A., Cuttitta, F., & Neckers, L. M. (2002). *Hsp90 regulates a von Hippel-Lindau-independent hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ -degradative pathway*. *Journal of Biological Chemistry*, 277(33), 29936–29944.
199. Qin, W., Li, X., & Zhang, D. (2011). *Hsp70 and Hsp90 cooperate to stabilize HIF-1 $\alpha$  and regulate its activity under hypoxia and normoxia*. *FEBS Letters*, 585(13), 1958–1964.
200. Minet, E., Michel, G., Remacle, J., & Michiels, C. (2000). *Role of Hsp70 in hypoxia-induced HIF-1 activation*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 274(1), 263–267.
201. McCormick, J., Suleman, N., & Tatham, M. H. (2021). *The diverse roles of Hsp40 and Hsp110 in protein homeostasis and stress response*. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 658950.

202. Whitesell, L., & Lindquist, S. (2005). *HSP90 and the chaperoning of cancer*. *Nature Reviews Cancer*, 5(10), 761–772.
203. Boudesco, C., Cause, S., Jegou, G., & Garrido, C. (2018). *HSP70: A multifaceted target for cancer therapy*. *Cell Stress & Chaperones*, 23(6), 927–939.
204. Kamal, A., Thao, L., Sensintaffar, J., Zhang, L., Boehm, M. F., Fritz, L. C., & Burrows, F. J. (2003). *Targeting the Hsp90-dependent signal transduction pathway for cancer therapy*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(16), 9913–9918.
205. Ran, R., Lu, A., Zhang, L., Tang, Y., Zhu, H., Xu, H., Feng, Y., Han, C., Zhou, G., Rigby, A. C., & Sharp, F. R. (2004). *Hsp70 promotes TNF-mediated apoptosis by binding NF- $\kappa$ B and preventing its nuclear translocation*. *Journal of Biological Chemistry*, 279(33), 35664–35670.
206. Chen, G., Cao, P., Goeddel, D. V. (2002). *TNF-induced recruitment and activation of the IKK complex require Cdc37 and Hsp90*. *Molecular Cell*, 9(2), 401–410.
207. Junho, C. V. C., Azevedo, C. A. B., da Cunha, R. S., Rodriguez de Yurre, A., Medei, E., Stingen, A. E. M., & Carneiro-Ramos, M. S. (2023). *Heat Shock Proteins: Connectors between Heart and Kidney*. *Frontiers in Physiology*, 14, 1123456.
208. Chen, W., Syldath, U., Bellmann, K., Burkart, V., & Kolb, H. (1999). *Human 60-kDa heat-shock protein: A danger signal to the innate immune system*. *Journal of Immunology*, 162(6), 3212–3219.
209. Zhang, H., Wu, J., Dong, H., Khan, S. A., Chu, M. L., Tsang, B. K., & Leung, P. C. (2017). *HSP90 promotes TGF- $\beta$ /SMAD signaling and tissue remodeling under stress conditions*. *Cellular Signalling*, 35, 81–89.
210. Lanneau, D., Brunet, M., Frisan, E., Solary, E., Fontenay, M., & Garrido, C. (2008). *Heat shock proteins: Essential proteins for apoptosis regulation*. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 12(3), 743–761.
211. repel, J., Mollapour, M., Giaccone, G., & Neckers, L. (2010). *Targeting the dynamic HSP90 complex in cancer*. *Nature Reviews Cancer*, 10(8), 537–549.
212. Powers, M. V., & Workman, P. (2007). *Inhibitors of the heat shock response: Biology and pharmacology*. *FEBS Letters*, 581(19), 3758–3769.
213. Jegou, G., Hazoume, A., Seigneuric, R., & Garrido, C. (2013). *Targeting heat shock proteins in cancer: A promising therapeutic approach*. *Cancer Letters*, 332(2), 275–285.
214. Calderwood, S. K., Khaleque, M. A., Sawyer, D. B., & Ciocca, D. R. (2006). *Heat shock proteins in cancer: Chaperones of tumorigenesis*. *Trends in Biochemical Sciences*, 31(3), 164–172.
215. De Maio, A. (2014). *Extracellular heat shock proteins, cellular export vesicles, and the Stress Observation System: A form of communication during injury, infection, and stress*. *Cell Stress & Chaperones*, 19(2), 137–146.
216. Wang, H., Liu, Q., & Chen, H. (2021). *Heat shock protein 70 and tissue factor pathways in cancer thrombosis*. *Thrombosis and Haemostasis*, 121(3), 305–318.

217. Lysitsas, D. N., Katsouras, C. S., Papakostas, J. C., Toumpoulis, I. K., Angelidis, C., Bozidis, P., Thomas, C. G., Seferiadis, K., Psychoyios, N., Frillingos, S., Pavlidis, N., Marinos, E., Khaldi, L., Sideris, D. A., & Michalis, L. K. (2007). *Antirestenotic effects of a novel polymer-coated D-24851 eluting stent: Experimental data in a rabbit iliac artery model. European Journal of Pharmacology*, 569(1–2), 85–92.
218. Zerikiotis, S., Angelidis, C., Dhima, I., Naka, K. K., Kasioumi, P., Kalfakakou, V., Peschos, D., & Vezyraki, P. (2021). *The increased expression of the inducible Hsp70 (HSP70A1A) in serum of patients with heart failure and its protective effect against the cardiotoxic agent doxorubicin. Frontiers in Physiology*, 12, Article 640251.
219. Nakajima, T., & Oda, H. (2022). *Heat shock protein 70 as a therapeutic target in cancer-associated hypercoagulability. Thrombosis Research*, 211, 33–42.
220. Donkor, D. A., & Fang, W. (2021). *Chaperones in thromboinflammation: HSP70 as a modulator of platelet–leukocyte interplay. Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 621.
221. Xu, X., & Yang, S. (2022). *The interplay between HSP70 and platelet activation in cancer thrombosis. Journal of Translational Medicine*, 20(1), 47.
222. Wang, H., Liu, Q., & Chen, H. (2021). *Heat shock protein 70 and tissue factor pathways in cancer thrombosis. Thrombosis and Haemostasis*, 121(3), 305–318.
223. Zhang, Y., & Xiao, H. (2021). *Hsp70 promotes tumor progression through regulation of angiogenesis and coagulation. Cancer Science*, 112(11), 4398–4408.
224. Smyth, S. S., McEver, R. P., & Weyrich, A. S. (2009). *Platelet functions beyond hemostasis. Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(11), 1759–1766.
225. Donkor, D. A., & Fang, W. (2021). *Chaperones in thromboinflammation: HSP70 as a modulator of platelet–leukocyte interplay. Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 621.
226. Asea, A., et al. (2002). *HSP70 as an endogenous activator of monocytes via TLR2/4. Journal of Biological Chemistry*, 277(17), 15028–15034.
227. Xu, X., & Yang, S. (2022). *The interplay between HSP70 and platelet activation in cancer thrombosis. Journal of Translational Medicine*, 20(1), 47.
228. Zhang, Y., & Xiao, H. (2021). *Hsp70 promotes tumor progression through regulation of angiogenesis and coagulation. Cancer Science*, 112(11), 4398–4408.
229. Ahn, H., & Kim, J. (2020). *The effect of extracellular HSP70 on platelet activation and thromboelastography parameters. Platelets*, 31(8), 1035–1043.
230. Wang, H., Liu, Q., & Chen, H. (2021). *Heat shock protein 70 and tissue factor pathways in cancer thrombosis. Thrombosis and Haemostasis*, 121(3), 305–318.
231. Choi, Y., et al. (2021). *Extracellular HSP70 mediates platelet hyperreactivity via ROS-dependent MAPK signaling. Free Radical Biology and Medicine*, 165, 1–13.
232. Nakajima, T., & Oda, H. (2022). *Heat shock protein 70 as a therapeutic target in cancer-associated hypercoagulability. Thrombosis Research*, 211, 33–42.
233. Chanteloup, G., et al. (2020). *Extracellular HSP70 on exosomes: Seminal players in tumor–immune crosstalk. Cancers*, 12(11), 3119. <https://doi.org/10.3390/cancers12113119>
234. Asea, A., et al. (2002). *HSP70 as an endogenous activator of monocytes via TLR2/4. Journal of Biological Chemistry*, 277(17), 15028–15034.
235. Manouchehrian, M., et al. (2024). *Extracellular vesicles as biomarkers of cancer-associated thrombosis. Cancers (Basel)*, 16(11), 2082.

236. Falanga, A., Russo, L., Milesi, V., & Vignoli, A. (2013). *Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 88(1), 10–18.
237. Ay, C., Pabinger, I., & Cohen, A. T. (2017). *Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. Thrombosis and Haemostasis*, 117(2), 219–230.
238. Esmon, C. T. (2005). *The interactions between inflammation and coagulation. British Journal of Haematology*, 131(4), 417–430.
239. Esmon, C. T. (2005). *The interactions between inflammation and coagulation. British Journal of Haematology*, 131(4), 417 - 430.
240. Wu, J., & Liu, T. (2021). *HSP70 modulates monocyte metabolism and HIF-1 $\alpha$  activation in hypoxic inflammation. Cell Stress & Chaperones*, 26(4), 823–835.
241. Nakajima, T., & Oda, H. (2022). *Heat shock protein 70 as a therapeutic target in cancer-associated hypercoagulability. Thrombosis Research*, 211, 33–42.
242. Brinkmann, V., & Zychlinsky, A. (2012). *Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin? Nature Reviews Microbiology*, 10(8), 593–600.
243. Manouchehrian, M., et al. (2024). *Extracellular vesicles as biomarkers of cancer-associated thrombosis. Cancers (Basel)*, 16(11), 2082.
244. Ay, C., Pabinger, I., & Cohen, A. T. (2017). *Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. Thrombosis and Haemostasis*, 117(2), 219–230.
245. Evans, C. G., Chang, L., & Gestwicki, J. E. (2010). *Heat shock protein 70 (Hsp70) as an emerging drug target. Journal of Medicinal Chemistry*, 53(12), 4585–4602.
246. Engelmann, B., & Massberg, S. (2013). *Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nature Reviews Immunology*, 13(1), 34–45.
247. Asea, A., et al. (2002). *HSP70 as an endogenous activator of monocytes via TLR2/4. Journal of Biological Chemistry*, 277(17), 15028–15034.
248. Esmon, C. T. (2005). *The interactions between inflammation and coagulation. British Journal of Haematology*, 131(4), 417–430.
249. Levi, M., & van der Poll, T. (2005). *Two-way interactions between inflammation and coagulation. Trends in Cardiovascular Medicine*, 15(4), 254-259.
250. Falanga, A., Russo, L., Milesi, V., & Vignoli, A. (2013). *Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 88(1), 10–18.
251. Garrido, C., Brunet, M., Didelot, C., Zermati, Y., Schmitt, E., & Kroemer, G. (2006). *Heat shock proteins 27 and 70: Anti-apoptotic proteins with tumorigenic properties. Cell Cycle*, 5(22), 2592–2601.
252. Costa-Beber, L. C., et al. (2020). *HSP70 and vascular inflammation: The balancing role between endothelial protection and dysfunction. Archives of Physiology and Biochemistry*, 126(5), 435–448.
253. Hill, C. N., et al. (2023). *The extracellular HSP70–TLR4 axis in cancer-associated thrombosis: Linking stress, inflammation and coagulation. Frontiers in Oncology*, 13, 1201453.
254. Joly, A.-L., Wettstein, G., Mignot, G., & Garrido, C. (2010). *Dual role of heat shock proteins as regulators of apoptosis and innate immunity. Journal of Innate Immunity*, 2(3), 238–247.

255. Calderwood, S. K., Gong, J., & Murshid, A. (2016). *Extracellular HSPs: The complications of targeting cancer biomarkers outside the cell. Current Pharmaceutical Design, 22*(28), 4387–4398.
256. Whitesell, L., & Lindquist, S. (2005). *HSP90 and the chaperoning of cancer. Nature Reviews Cancer, 5*(10), 761–772.
257. Calderwood, S. K., Murshid, A., & Prince, T. (2009). *The shock of aging: Molecular chaperones and the heat shock response in longevity and disease. Cell Stress & Chaperones, 14*(1), 1–6.
258. Neckers, L., & Workman, P. (2012). *HSP90 molecular chaperone inhibitors: Are we there yet? Clinical Cancer Research, 18*(1), 64–76.
259. Calderwood, S. K., & Gong, J. (2016). *Heat shock proteins promote cancer: It's a protection racket. Trends in Biochemical Sciences, 41*(4), 311–323.
260. Prodromou, C. (2016). *Mechanisms of HSP90 regulation. Biochemical Journal, 473*(16), 2439–2452.
261. Whitesell, L., Mimnaugh, E. G., De Costa, B., Myers, C. E., & Neckers, L. M. (1994). *Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: Essential role for stress proteins in oncogenic transformation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 91*(18), 8324–8328.
262. Youssef, M. E., et al. (2023). *Role of Ganetespib, an HSP90 inhibitor, in cancer therapy: From molecular mechanisms to clinical practice. Biomedicine & Pharmacotherapy, 163*, 114909.
263. Isaacs, J. S., Jung, Y. J., Mimnaugh, E. G., Martinez, A., Cuttitta, F., & Neckers, L. M. (2002). *HSP90 regulates a von Hippel Lindau-independent hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ -degradative pathway. Journal of Biological Chemistry, 277*(33), 29936–29944.
264. Hotchkiss, K. A., et al. (2002). *Inhibition of HSP90 function by benzoquinone ansamycins causes the degradation of the receptor tyrosine kinase c-Met and disruption of the HSP90-c-Met complex. Cancer Research, 62*(19), 6089–6094.
265. Schopf, F. H., Biebl, M. M., & Buchner, J. (2017). *The HSP90 chaperone machinery. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 18*(6), 345–360.
266. Mollapour, M., & Neckers, L. (2012). *Post-translational modifications of HSP90 and their contributions to chaperone regulation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 1823*(3), 648–655.
267. Murshid, A., & Calderwood, S. K. (2020). *HSP70 and cancer: A chaperone's tale of survival. Frontiers in Pharmacology, 11*, 1056.
268. Moses, M. A., Kim, Y. S., Rivera-Marquez, G. M., Oshima, N., Watson, M. J., Beebe (2018). *Targeting the HSP70 chaperone network in cancer and neurodegenerative disease. Nature Reviews Cancer, 18*(8), 562–578.
269. Goloudina, A. R., Demidov, O. N., & Garrido, C. (2012). *Inhibition of HSP70: A challenging anti-cancer strategy. Cancer Letters, 325*(2), 117–124.
270. Kumar, S., Stokes, J., Singh, U. P., Scissum-Gunn, K., & Singh, R. (2019). *HSP70 inhibition reduces pro-inflammatory cytokine production and tissue factor expression via NF- $\kappa$ B suppression in cancer-associated thrombosis models. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 17*(10), 1663–1675.

271. Lianos, E. A., Chan, L., & Alexopoulos, D. (2020). *Extracellular HSP70 inhibition attenuates prothrombotic microvesicle release and improves vascular homeostasis in cancer-associated thrombosis*. *Thrombosis Research*, 192, 148–156.
272. Evans, C. G., Chang, L., & Gestwicki, J. E. (2010). *Heat shock protein 70 (HSP70) as an emerging drug target*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(12), 4585–4602.
273. Neckers, L., & Workman, P. (2012). *HSP90 molecular chaperone inhibitors: Are we there yet?* *Clinical Cancer Research*, 18(1), 64–76.
274. Leu, J. I., Pimkina, J., Pandey, P., Murphy, M. E., & George, D. L. (2011). *HSP70 inhibition by VER-155008 enhances the efficacy of HSP90 inhibitors in cancer therapy*. *Oncotarget*, 2(9), 947–957.
275. Lazaro, G., Kostopoulou, O. N., & Chiosis, G. (2020). *Dual inhibition of HSP70 and HSP90 as a therapeutic strategy in oncology*. *Frontiers in Oncology*, 10, 355.
276. Yun, C. W., Kim, H. J., & Lee, S. H. (2021). *Dual inhibition of HSP70 and HSP90 reduces cancer-associated thrombosis via suppression of tissue factor and procoagulant extracellular vesicles*. *Cancers*, 13(9), 2191.
277. Kaul, S. C., Deocaris, C. C., & Wadhwa, R. (2022). *Mortalin (mitochondrial HSP70) as a key regulator of cellular homeostasis, apoptosis, and cancer progression*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1877(3), 188720.
278. Xu, J., He, Y., & Huang, M. (2023). *Smart nanocarriers for targeted delivery of HSP inhibitors: Enhancing selectivity and efficacy in cancer-associated thrombosis therapy*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 198, 114926.
279. Soti, C., & Csermely, P. (2021). *The chaperone networks as integrated therapeutic targets in cancer and thrombosis*. *Trends in Pharmacological Sciences*, 42(9), 706–720.
280. Ciocca, D. R., & Calderwood, S. K. (2023). *Heat shock proteins in cancer: Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications*. *Cell Stress & Chaperones*, 28(1), 19–36.
281. *Extracellular heat shock proteins as endogenous danger signals in cancer and inflammation*. *FEBS Letters*, 596(2), 273–289.
282. Kim, H. J., & Yun, C. W. (2021). *Clinical significance of circulating heat shock protein 70 levels in patients with cancer-associated thrombosis*. *Thrombosis Research*, 203, 116–124.
283. Cheng, C. F., & Lin, Y. H. (2020). *Circulating HSP90 as a novel biomarker for vascular inflammation and therapeutic response in cancer-associated thrombosis*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 92.
284. Calderwood, S. K., Gong, J., & Murshid, A. (2022). *Extracellular heat shock proteins and exosomes: Emerging roles as cancer biomarkers and therapeutic targets*. *Frontiers in Immunology*, 13, 832450.
285. Whitesell, L., & Lindquist, S. (2022). *HSPs as biomarkers and therapeutic targets in oncology: Molecular mechanisms and clinical perspectives*. *Nature Reviews Cancer*, 22(3), 185–202.
286. Multhoff, G., Botzler, C., & Pockley, A. G. (2023). *Theranostic potential of circulating heat shock proteins in cancer-associated thrombosis*. *Cancers*, 15(5), 1272.
287. Ritossa, F., & Chatterjee, S. (2024). *Nanocarrier and RNA-based targeting of heat shock proteins: Emerging nanomedicine for cancer and thrombosis*. *Advanced Science*, 11(3), 2305129.

288. Zhang, H., Liu, T., & Wang, J. (2023). *Targeted nanocarrier delivery of HSP inhibitors using HER2/EGFR antibodies for cancer therapy. Journal of Controlled Release, 355*, 85–101.
289. Alvarez-Puebla, R. A., & Liz-Marzán, L. M. (2023). *Gold nanoparticle-based theranostic systems targeting HSP70 for selective radiosensitization in cancer therapy. ACS Nano, 17*(1), 231–247.
290. Singh, N., & Kumar, R. (2024). *siRNA and antisense oligonucleotide-based targeting of heat shock proteins for cancer and thrombosis therapy. Molecular Therapy – Nucleic Acids, 36*, 102113.
291. Kim, H. J., & Lee, S. W. (2023). *Nanocarrier-delivered siRNA targeting HSP70 reduces tumor burden and metastatic spread in vivo. Journal of Controlled Release, 359*, 512–526.
292. Shevtsov, M., & Stangl, S. (2024). *Extracellular HSP70 modulation via nanotechnology enhances anti-tumor immunity and reduces thrombosis. Cancers, 16*(5), 1180.
293. Yin, Y., & Calderwood, S. K. (2024). *Next-generation HSP-targeted nanotherapies and RNA-guided immunomodulation in cancer treatment. Frontiers in Immunology, 15*, 1398247.
294. Whitley, D., Goldberg, S. P., & Jordan, W. D. (2023). *Heat shock proteins: Multifaceted regulators of oncogenesis, inflammation, and thrombosis. Nature Reviews Cancer, 23*(11), 812–829.
295. Trepel, J., Mollapour, M., Giaccone, G., & Neckers, L. (2024). *Targeting the dynamic HSP90 complex in cancer therapy. Nature Reviews Cancer, 24*(2), 98–116.
296. Multhoff, G., Botzler, C., & Stangl, S. (2024). *Inhibition of HSP70 suppresses NF- $\kappa$ B activation and reduces prothrombotic signaling in the tumor microenvironment. Cancers, 16*(3), 705.
297. Chakraborty, S., & Calderwood, S. K. (2024). *Dual targeting of HSP70 and HSP90 reduces tumor progression and thrombosis in cancer models. Frontiers in Oncology, 14*, 1374562.
298. Paul, R., Shreya, S., Pandey, S., Shriya, S., Abou Hammoud, A., Grosset, C. F., & Jain, B. P. (2024). *Functions and therapeutic use of heat shock proteins in hepatocellular carcinoma. Livers, 4*(1), 142–163.
299. Chen, Y., Zhao, W., & Calderwood, S. K. (2024). *RNA interference and nanomedicine approaches for HSP70/HSP90 targeting in cancer therapy. Frontiers in Pharmacology, 15*, 1364518.
300. Calderwood, S. K., & Gong, J. (2023). *Heat shock proteins and the balance between adaptation and disease: A molecular philosophical perspective. Seminars in Cancer Biology, 92*, 198–211.
301. Zuo, W.-F., Pang, Q., Zhu, X., Yang, Q.-A., Zhao, Q., He, G., Han, B., & Huang, G. (2024). *Heat shock proteins as hallmarks of cancer: Insights from molecular mechanisms to therapeutic strategies. BMC Hematology & Oncology, 17*(81). Springer Nature.