

# Factores de crecimiento derivados de plaquetas: del laboratorio a la aplicación clínica hemato-oncológica

Platelet-derived growth factors: from laboratory to hemato-oncological clinical application

► Milton Lombana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Integral de Cáncer, Clínica de Occidente (Cali, Colombia).

El mejor conocimiento en la biología molecular de los diferentes procesos fisiopatológicos ha llevado al desarrollo de tratamientos más eficaces y mejor tolerados para algunas enfermedades, especialmente las de mayor prevalencia e impacto clínico y económico. La importancia de las plaquetas en la integridad de la función endotelial se ha demostrado desde hace ya más de 47 años<sup>1</sup>.

En esta interacción juegan un rol principal ciertos factores intraplaquetarios relacionados con la activación de la angiogénesis, como lo son<sup>2</sup> el factor de crecimiento vascular endotelial —*vascular endothelial growth factor* (VEGF)—, factor de crecimiento derivado de plaquetas —*platelet-derived growth factor* (PDGF)—, factor de crecimiento de fibroblastos —*fibroblast growth factors* (FGFs)—, factor de crecimiento epidérmico —*epidermal growth factor* (EGF)—, factor de crecimiento de hepatocitos —*hepatocyte growth factor* (HGF)—, factor de crecimiento similar a insulina —*insulin-like growth factor* (IGF)—, angiopoyetina, fosfolípidos plaquetarios, ligando CD40, metaloproteinasas de la matriz y heparanasa.

El uso de antiagregantes plaquetarios como clopidogrel<sup>3</sup> y aspirina<sup>4</sup> ha demostrado afectar los niveles de estos factores y su interacción con el endotelio.

En esta edición, González y colaboradores analizan la interacción entre los niveles de estos factores en el plasma rico en plaquetas de 32 sujetos sanos antes y después del uso de aspirina y clopidogrel, concluyendo que existe poca variación detectable en términos generales. Si bien el estudio no tiene una hipótesis ni un diseño que permita hacer inferencia de sus conclusiones,

es de resaltar el interés actual en el estudio de estos factores de crecimiento secretados por las plaquetas, debido a que, aunque hace ya varias décadas conocemos su asociación con enfermedades cardiovasculares<sup>5</sup> y cáncer<sup>6</sup>, hoy en día cobran mayor relevancia con el interés global de la terapia personalizada molecularmente dirigida.

En este sentido, el uso de antagonistas del PDGF, como el imatinib, podría tener implicaciones en el remodelamiento cardíaco posinfarto<sup>7-9</sup> y el desarrollo de compuestos más específicos quizá pueda prevenir el deterioro miocárdico luego de eventos isquémicos serios.

De especial interés ha sido la comprobación de señales de crecimiento e iniciación por el PDGF y el desarrollo de ciertas neoplasias malignas<sup>10</sup>. Las alteraciones genéticas del PDGF relacionadas con cáncer son especialmente sobreexpresión o alteraciones de la función de los productos genéticos y se encuentran en diversos tipos de tumores, como el carcinoma de células renales, glioblastomas, tumores GIST, sarcomas y carcinoma de Merkel. Al mismo tiempo, antagonistas del PDGF, como el imatinib, ya han demostrado utilidad clínica en estudios fase III, y existen otros compuestos en desarrollo<sup>11-13</sup>.

En conclusión, estudios como el de González y colaboradores, si bien pudieran no tener aplicabilidad mayor en nuestra práctica clínica diaria, sí son de interés al sumar información preclínica sobre las interacciones farmacológicas de estos factores y pueden generar motivaciones investigativas con direccionamiento a las tendencias actuales de la medicina molecular.

## Referencias

1. Gimbrone MA Jr, Aster RH, Cotran RS, Corkery J, Jandl JH, Folkman J. Preservation of vascular integrity in organs perfused in vitro with a platelet-rich medium. *Nature* 1969;222(5188):33-6.
2. Michelson A. *Platelets*. 3rd ed. Elsevier; 2012.
3. Smadja DM, Bura A, Szymezak J, Blanchard A, Remones V, Azizi M, et al. Effect of clopidogrel on circulating biomarkers of angiogenesis and endothelial activation. *J Cardiol*. 2012;59(1):30-5.
4. Etulain J, Fondevila C, Negrotto S, Schattner M. Platelet-mediated angiogenesis is independent of VEGF and fully inhibited by aspirin. *Br J Pharmacol*. 2013;170(2):255-65.
5. Nilsson J, Volk-Jovinge S, Svensson J, Landou C, De Faire U, Hamsten A. Association between high levels of growth factors in plasma and progression of coronary atherosclerosis. *J Intern Med*. 1992;232(5):397-404.
6. Currie GA. Platelet-derived growth-factor requirements for in vitro proliferation of normal and malignant mesenchymal cells. *Br J Cancer*. 1981;43(3):335-43.
7. Liu C, Zhao W, Meng W, Zhao T, Chen Y, Ahokas RA, et al. Platelet-derived growth factor blockade on cardiac remodeling following infarction. *Mol Cell Biochem*. 2014;397(1-2):295-304.
8. Zhao W, Zhao T, Huang V, Chen Y, Ahokas RA, Sun Y. Platelet-derived growth factor involvement in myocardial remodeling following infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):830-8.
9. Zymek P, Bujak M, Chatila K, Cieslak A, Thakker G, Entman ML, et al. The role of platelet-derived growth factor signaling in healing myocardial infarcts. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2315-23.
10. Yu J, Ustach C, Kim HR. Platelet-derived growth factor signaling and human cancer. *J Biochem Mol Biol*. 2003;36(1):49-59.
11. Wang Y, Appiah-Kubi K, Wu M, Yao X, Qian H, Wu Y, et al. The platelet-derived growth factors (PDGFs) and their receptors (PDGFRs) are major players in oncogenesis, drug resistance, and attractive oncologic targets in cancer. *Growth Factors*. 2016;34(1-2):64-71.
12. Appiah-Kubi K, Wang Y, Qian H, Wu M, Yao X, Wu Y, et al. Platelet-derived growth factor receptor/platelet-derived growth factor (PDGFR/PDGF) system is a prognostic and treatment response biomarker with multifarious therapeutic targets in cancers. *Tumour Biol*. 2016;37(8):10053-66.
13. Ehnman M, Östman A. Therapeutic targeting of platelet-derived growth factor receptors in solid tumors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(2):211-26.