

Potencjalne zastosowanie tenascyny C w diagnozowaniu i leczeniu nowotworów

Ewelina Mazur¹, Ewa Kopczyńska¹, Roman Makarewicz²

Tenascyny są rodziną czterech wielodomenowych glikoprotein macierzy zewnątrzkomórkowej: tenascyna C, X, R i W. Pierwszym poznany przedstawicielem tej rodziny była tenascyna C. Białko to spotykane jest również pod innymi nazwami, takimi jak antygen macierzy zewnątrzkomórkowej glejaka, *myotendinous antigen*, heksabrachion, glikoproteina J1220/200 czy neuronektyna. Tenascyna C jest heksamerem; każde ramię heksabrachionu zawiera: aminokońcową domenę oligomeryzacji, powtórzenia podobne do naskórkowego czynnika wzrostu, domeny typu fibronektyny III oraz homologiczną do fibrynogenu domenę globularną.

Wzór ekspresji tenascyny C zależy od fazy rozwoju organizmu, a ekspresja zmienia się znacząco w wielu różnych stanach patologicznych. W czasie embriogenezy tenascyna C jest obecna zwłaszcza w rozwijającym się ośrodkowym układzie nerwowym, w mezenchymie w miejscach przejścia mezenchymalno-epitelialnego, a także w rozwijających się tkankach łącznych. W dojrzałych tkankach ekspresja tenascyny C jest słabsza, natomiast jest indukowana podczas gojenia ran, regeneracji nerwów, inwolucji tkanek, a także w stanach patologicznych, takich jak choroby naczyniowe, nowotworzenie i przerzutowanie. Ekspresja tenascyny C zarówno podczas rozwoju organizmu, jak i w przebiegu choroby jest indukowana przez cytokiny pro- i przeciwzapalne, czynniki wzrostu, a także przez wolne rodniki tlenowe, hipoksję i stres mechaniczny.

Udział tenascyny C w rozwoju nowotworów polega na: 1) bezpośredniej stymulacji komórek nowotworowych do proliferacji i migracji, 2) promocji angiogenezy przez wpływ na komórki endotelialne. Tenascyna C bierze udział nie tylko w rozwoju guza pierwotnego, ale także uczestniczy w procesie przerzutowania i w ucieczce spod nadzoru immunologicznego.

Jest ona przedstawiana jako niekorzystny czynnik rokowniczy, między innymi w nowotworach piersi, nerek, pęcherza moczowego, wewnątrzwartrobowych dróg żółciowych, płuca, krtani i gardła dolnego oraz mózgu. Z kolei w raku szyjki macicy wysoka ekspresja koreluje z dobrą prognozą. Poza tym ekspresja tenascyny C może zostać wykorzystana do wykrywania wznowy nowotworów mózgu, a fragmenty tenascyny C — do wykrywania raka płuca.

Tenascyna C może być nie tylko narzędziem diagnostycznym, badane jest również jej zastosowanie w obrazowaniu i leczeniu nowotworów. Nowe strategie bazują na przeciwciałach, oligonukleotydach antysensownych, rybozymach, aptamerach oraz w zastosowaniu interferencji RNA.

Potential applications of tenascin C for cancer diagnosis and therapy

Tenascins are a family of four multimeric extracellular matrix glycoproteins: tenascin C, X, R and W. The first described member of the family was tenascin C. This protein is also known as glial mesenchymal extracellular matrix protein, myotendinous antigen, hexabrachion, cytotactin, J1220 200, neuronectin. Tenascin C is a hexamer; each arm of the hexabrachion comprises an amino-terminal assembly domain, epidermal growth factor-like repeats, fibronectin type III domain and globular fibrinogen-homology domain.

The tenascin C pattern of expression is variable depending on the developmental stage of the organism, and its expression changes dramatically under many different pathological conditions. During embryogenesis, tenascin C

¹Katedra i Zakład Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

is especially prevalent in the developing central nervous system, in mesenchyme in sites of mesenchymal-epithelial interactions, and in developing connective tissues. In normal adult tissues, tenascin C expression is less abundant, but it is induced during wound healing, nerve regeneration, tissue involution and in pathological conditions including vascular diseases, tumourigenesis, and metastases. Expression of tenascin C in both development and disease is induced by various pro- and anti-inflammatory cytokines, growth factors, but also by reactive oxygen species, hypoxia, and by mechanical stress.

The contribution of tenascin C to tumor development relies on two main actions: (1) its direct stimulation of the tumor cells by activation of their proliferation, invasion and migration capacities and (2) through its impact on endothelial cells by promotion of angiogenesis. Besides the role in primary tumor development, tenascin C participates in process of metastasis and in escape from tumor immunosurveillance.

Tenascin C has been reported as an indicator of bad prognosis, in tumors of breast, kidney, bladder, intrahepatic bile ducts, lung, larynx, hypopharynx and brain. On the other hand in cervical cancer a high expression of tenascin C was correlated with good prognosis. In addition, tenascin C expression represents a predictive value for local recurrence of brain tumors, and tenascin C fragments for lung cancer.

Tenascin C may be not only a diagnostic tool, and its application in tumors localization and treatment is also investigated. The new strategies are based on antibodies, antisense oligonucleotides, ribozymes, aptamers, and intervention with interference RNA.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2013; 63, 6: 463–475

Słowa kluczowe: tenascyna C, nowotwór, mikrośrodowisko, przerzutowanie, angiogeneza, proliferacja
Key words: tenascin C, cancer, microenvironment, metastasis, angiogenesis, proliferation

Właściwości i funkcje tenascyny C

Tenascyna C jako białko macierzy zewnątrzkomórkowej

Wyspecjalizowane komórki rozwijających się organizmów są otoczone przez złożoną macierz zewnątrzkomórkową (*extracellular matrix* — ECM) obejmującą głównie różne rodzaje kolagenu, proteoglikany i glikoproteiny [1]. Komórki stale odbierają sygnały z otaczającego je środowiska przez powierzchniowe receptory, które uczestniczą w interakcjach z ligandami na sąsiednich komórkach oraz z innymi cząsteczkami ECM [2]. W konsekwencji współdziałanie pomiędzy ECM a receptorami ma ogromny wpływ na procesy obejmujące wzrost, różnicowanie i migrację komórek [1], a także regulację homeostazy w organizmie [3].

Składnikami ECM są m. in. białka należące do rodziny tenascyn. Jest to grupa wysoce konserwatywnych glikoprotein oligomerycznych [4]. Do tej pory zidentyfikowano cztery białka należące do tej rodziny; są to: tenascyna C (TN-C), TN-R, TN-W i TN-X [3].

Tenascyna C została odkryta w latach osiemdziesiątych niezależnie przez kilka laboratoriów, co spowodowało powstanie wielu nazw tego samego białka: *glial/mesenchymal extracellular matrix protein* (GMEM) [5], *myotendinous antigen* [6], *hexabrachion* [7], *cytotactin* [8], *J1220 200* [9], *tenascin* [10], *neuronectin* [11].

Struktura tenascyny C

Tenascyna C tworzy wysoce symetryczną strukturę, zbudowana jest z sześciu ramion wychodzących z centralnego

rdzenia. Bliższe części ramion składają się z liniowo ułożonych powtórzeń podobnych do naskórkowego czynnika wzrostu (EGFL), natomiast dalsze części ramion utworzone są z serii domen typu fibronektyny III (FN-III), które obejmują osiem konserwatywnych powtórzeń FN-III (1-8) i co najmniej dziewięć różnych powtórzeń: A1, A2, A3, A4, B, AD1, AD2, C i D, włączanych lub wyłączanych podczas alternatywnego składania RNA, w wyniku którego powstają różne izoformy TN-C. Na końcu ramienia znajduje się domena globularna, przypominająca karboksylową część fibrynogenu (FBG) [1]. Ostatnio [12] wykazano również obecność niezidentyfikowanej wcześniej domeny HSP33, wykazującej dużą homologię do białek szoku cieplnego.

Powstawanie heksabrachionu jest procesem dwustopniowym, w którym najpierw dochodzi do utworzenia trimerów, co zostaje zainicjowane przez asocjację trzech polipeptydów TN-C i utworzenie potrójnie skręconej spirali. Drugi etap polega na połączeniu dwóch trimerów i powstaniu heksameru, który następnie zostaje ustabilizowany przez wewnątrzłańcuchowe wiązania dwusiarczkowe [13].

Ekspresja tenascyny C

Tenascyna C ulega silnej ekspresji podczas embriogenezy i przemijającej ekspresji podczas organogenezy. W rozwiniętych narządach TN-C jest nieobecna bądź jej ilość jest znacznie zredukowana, ale w stanach patologicznych wywołanych infekcjami, zapaleniem lub nowotworzeniem dochodzi do wznowienia ekspresji białka [2]. Głównym miejscem syntezy TN-C jest układ nerwowy, zarówno ośrodkowy, jak

i obwodowy, oraz tkanka łączna. TN-C ulega konstytutywnej ekspresji w kościach, ścięgnach i więzadłach. Przeciwnie, ekspresja TN-C w skórze jest niewielka, ale znacznie wzrasta w odpowiedzi na pewne bodźce, na przykład w przebiegu gojenia ran czy nowotworzenia. Podobny wzór ekspresji występuje w tkance łącznej innych narządów, takich jak piersi, nerki czy jelito. Wiele typów komórek wykazuje ekspresję TN-C wyłącznie, gdy działają na nie odpowiednie czynniki wzrostu lub hormony [14].

Ekspresja tenascyny C może być indukowana przez różnorodne czynniki, które są uwalniane zarówno z tkanek embrionalnych, jak również z tkanek w pełni rozwiniętych, podlegających przebudowie, urazom lub zmianom nowotworowym [13]. Za indukcję TN-C odpowiadają: cytokiny pro- i przeciwzapalne (interleukiny: 1, 4, 6, 8 i 13, czynnik martwicy nowotworów α , interferon γ), czynniki wzrostu (naskórkowy czynnik wzrostu — EGF, czynnik wzrostu fibroblastów — FGF, transformujący czynnik wzrostu β — TGF- β i inne), cząsteczki sygnalizacyjne (Ras, kinaza MAP i Wnt), czynniki transkrypcyjne (TCF/LEF, NF-kappa B, c-Jun, Ets, Sp1 i Prx-1), a także reaktywne formy tlenu, hipoksja i czynniki mechaniczne [15].

Degradacja tenascyny C

Degradacja tenascyny C odbywa się z udziałem metaloproteinaz (MMPs). MMP-7 rozcina wszystkie izomery TN-C, oddzielając część aminokońcową od pozostałych podjednostek. W rezultacie z heksameru uwolnione zostają monomery TN-C. Natomiast MMP-2, MMP-3 i MMP-7 rozcinają tylko duże izomery TN-C pomiędzy dodatkowymi powtórzeniami FN-III powstałymi w wyniku alternatywnego składowania [14]. Cięcie TN-C przez MMPs prowadzi do usunięcia funkcjonalnych domen i/lub ujawnienia domen, które wcześniej były ukryte [15]. Interesującym jest fakt, że w pewnych warunkach patologicznych następuje jednoczesna indukcja ekspresji MMPs i TN-C [14]. TN-C indukuje ekspresję MMP-1, MMP-3 i MMP-9 oraz powoduje aktywację MMP-2. Dodatkowo odkładanie TN-C w macierzy jest regulowane przez MMP-3 i MMP-9. Te obserwacje sugerują istnienie dodatniego sprzężenia zwrotnego pomiędzy indukcją metaloproteinaz przez tenascynę C oraz cięciem tenascyny C przez metaloproteinazy [15].

Funkcje tenascyny C

Zdolność tenascyny C do pełnienia różnych funkcji występuje dzięki możliwości bezpośredniego oddziaływania z receptorami na powierzchni komórek lub w sposób pośredni, poprzez modyfikację innych białek ECM oraz cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję. Komórki mogą wchodzić w interakcje z TN-C poprzez komórkowe receptory powierzchniowe: integryny ($\alpha 2\beta 1$, $\alpha 7\beta 1$, $\alpha 9\beta 1$ i $\alpha v\beta 3$), syndekan-1, syndekan-4, aneksynę II, receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) [16], białka z nadrodziny immu-

noglobulin odpowiedzialne za adhezję komórek (CAMs), transbłonowy proteoglikan siarczanu chondroityny/receptor białkowej fosfatazy tyrozynowej (fosfakan/RPTP ζ/β) [1].

Tenascyna C wiąże się z wysokim powinowactwem z kilkunastoma białkami i węglowodanami. Wchodzi w interakcje z fibronektyną oraz proteoglikanami siarczanu chondroityny (lektykany: agrekan, wersykan, brewikan i neurokan). Ponadto reaguje z proteazami serynowymi i metaloproteinazami, a następnie ulega przez nie cięciu [1].

W zależności od typu komórek lub rodzaju tkanek tenascyna C może wykazywać właściwości adhezyjne lub antyadhezyjne [17]. Badania prowadzone na pojedynczym typie komórek wykazały, że TN-C może także zmieniać swoje właściwości w zależności od kontaktu z innymi komponentami ECM [3]. W większości badań wykazano jednak, że TN-C posiada raczej właściwości antyadhezyjne [17]. Hamowanie adhezji przez TN-C polega na wiązaniu się tego białka z fibronektyną, co zapobiega wzajemnemu oddziaływaniu komórek z fibronektyną przez syndekan-4, co z kolei hamuje przyleganie komórek [3].

Podczas rozwoju embrionalnego TN-C gromadzi się w mezenchymie w miejscach interakcji, ale zanika podczas późniejszych etapów organogenezy. Miejscami o wysokim prawdopodobieństwie ekspresji TN-C są te, w których zachodzą procesy proliferacji i migracji komórek [17]. Podczas embriogenezy TN-C jest szczególnie związana z rozwojem układu nerwowego, waskulogenezą i kościotworzeniem [1]. W rozwoju układu nerwowego jej funkcja polega między innymi na hamowaniu adhezji komórek nerwowych i glejowych [18]. Białko to wpływa również na migrację komórek grzebienia nerwowego i komórek rozwijającego się mózdzku oraz prekursorów oligodendrocytów [19], a także wzmaga wzrost aksonów [18]. Podczas waskulogenezy TN-C uczestniczy w tworzeniu śródbłonka naczyń krwionośnych oraz indukuje wydłużanie normalnych niepączkujących komórek śródbłonka [20]. Ekspresja tenascyny C jest związana również z remodelingiem kości; w procesie tym TN-C odgrywa rolę biomechaniczną, ogranicza boczny wzrost chrząstki, promuje różnicowanie chondrocytów [21], bierze udział w różnicowaniu komórek kostnych i wpływa na ich morfologię, a także wspomaga proliferację preosteoblastów [22].

Lokalizacja tenascyny C w tkankach sugeruje możliwy związek z procesami proliferacyjnymi, jednak sposób, w jaki TN-C wpływa na te procesy, pozostaje do wyjaśnienia [17]. Udział tenascyny C w proliferacji komórek wykazano:

- w tkankach hormonozależnych, takich jak: endometrium, gruczoł piersiowy i gruczoł krokowy (w tkankach tych obserwuje się dodatnią korelację pomiędzy ekspresją TN-C a stopniem proliferacji komórek) [23],
- podczas uszkodzenia i odbudowy tkanek (TN-C pobudza proliferację keratynocytów, fibroblastów i komórek śródbłonka) [16],
- w nowotworach [23].

W rozwiniętych narządach, w warunkach fizjologicznych, ekspresja tenascyny C jest niewykrywalna lub znacznie zredukowana, ale ulega ponownej ekspresji podczas procesów takich jak gojenie ran czy regeneracja nerwów. Podczas naprawy tkanek TN-C reguluje funkcje komórek wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej podczas wczesnej fazy zapalnej oraz pobudza odbudowę i remodelowanie tkanek poprzez wpływ na: reepitalizację, syntezę i łączenie składników macierzy zewnątrzkomórkowej, angiogenezę, gojenie się ran oraz śmierć komórek [16].

Analiza ekspresji tenascyny C w stanach patologicznych pozwala stwierdzić, że zwiększony poziom ekspresji TN-C występuje głównie w chorobach związanych z procesem zapalnym lub uszkodzeniem tkanek [17]. Zwiększone wytwarzanie tenascyny C odnotowano w chorobach skóry [16], układu sercowo-naczyniowego [24], układu oddechowego [3, 16], błony śluzowej jamy ustnej [3], jelit [16], nerek [3] i wątroby [3, 17].

Rola tenascyny C w rozwoju nowotworów

Macierz zewnątrzkomórkowa różnych nowotworów jest bardzo złożona i heterogenna, a jej skład jest ciągle słabo poznany. Jednym ze składników zrębu nowotworów litych jest tenascyna C, która wpływa na stabilność genomu, pobudza proliferację komórek nowotworowych, a także ma związek z angiogenezą i tworzeniem przerzutów nowotworowych [16].

Wpływ tenascyny C na stabilność genomu

Rozwój nowotworu jest wieloetapowym procesem, który rozpoczyna się w momencie pojawienia się zmian w genach, które kodują białka odpowiedzialne za wzrost komórek. Tenascyny mogą wpływać na stabilność genomu, modulując stan adhezji komórek, który prawdopodobnie wywiera wpływ na ścieżki sygnalizacyjne [25]. TN-C, hamując integryny $\alpha 5\beta 1$ powoduje indukcję reduktazy NADH i produkcję wolnych rodników tlenowych, co z kolei wpływa na stabilność genomu [15]. Udokumentowano, że TN-C hamuje ekspresję ponad dziesięciu cząsteczek, którym przypisuje się funkcje ochronne. Należą do nich między innymi:

- Bard1 [26] — bierze udział w kontroli cyklu komórkowego; zahamowanie aktywności tej cząsteczki ma związek z nabywaniem fenotypu złośliwego przez komórki gruczołu piersiowego [27],
- histon H2AX [26] — uczestniczy w tworzeniu kompleksu biorącego udział w naprawie DNA; zahamowanie aktywności tej cząsteczki prowadzi do niestabilności chromosomów [28],
- CHAF-1 (*chromatin assembly factor 1*) [26] — chroni przed spontanicznymi uszkodzeniami DNA [15],
- białka MCM (*minichromosome maintenance proteins*) [26] — biorą udział w inicjacji replikacji; zmniejszenie ich poziomu skutkuje powstaniem uszkodzeń DNA i niestabilnością genomu [29],

— inne: E2F1 (białko należące do rodziny czynników transkrypcyjnych E2F), cykliny A2 i E2, syntetaza CTP (cytydynotrifosforan), reduktaza rybonukleotydowa [26].

Tenascyna C może również powodować utratę lub inaktywację punktów kontrolnych cyklu komórkowego [30]. W badaniu przeprowadzonym na komórkach raka piersi zaobserwowano, że TN-C może promować wejście komórek nowotworowych w fazę S cyklu komórkowego [31]. W obecności TN-C dochodzi do ominięcia punktów kontrolnych G0/G1 i G1/S, co z kolei prowadzi do akumulacji mutacji w obecności TN-C i ma związek z nabywaniem przez komórki złośliwego fenotypu [30].

Wpływ tenascyny C na cytoszkielet

Podziały komórkowe, migracja komórek i inne procesy powodują zmianę kształtu komórek. Aktywny udział biorą w nich białka cytoszkieletu. Wykazano, że TN-C może wpływać na polimeryzację aktyny i morfologię komórek przez różne mechanizmy [30]. TN-C blokuje tworzenie aktynowych włókien naprężeniowych poprzez inaktywację białek RhoA [32], a poza tym hamuje funkcję tropomiozyny-1 — ważnego stabilizatora filamentów aktynowych [26]. W obu procesach tylko niewielka część aktyny ulega polimeryzacji, a filamenty aktynowe nie mogą zostać ustabilizowane. Badania sugerują, że zakłócanie tworzenia włókien aktynowych przez TN-C może promować rozwój nowotworów [15].

Rola tenascyny C w proliferacji komórek nowotworowych

Cechą komórek nowotworowych jest ich zdolność do nasilonej proliferacji. W wielu nowotworach zaobserwowano wspólne wybarwienie TN-C oraz markera proliferacji Ki67/MIB-1, co pozwoliło zasugerować, że istnieje związek pomiędzy TN-C a proliferacją komórek nowotworowych [15]. Wyniki badań *in vitro* przeprowadzonych na komórkach glejaka [26, 31], raka piersi [31], czerniaka [26] oraz badań z wykorzystaniem trójwymiarowego modelu tkanki piersiowej [33] wykazały, że w obecności TN-C dochodzi do zwiększenia proliferacji komórek. W najnowszych badaniach [34] wykazano, że peptyd TNIIIA2 pochodzący z TN-C moduluje proliferację i różnicowanie komórek. Dzięki badaniom, w których wykorzystano komórki glejaka i komórki rakowe piersi wykazano rolę TN-C w proliferacji komórek [31]. TN-C wiąże się z fibronektyną, która jest ligandem dla syndekanu-4. Z kolei syndekan-4 jest proteoglikanem znajdującym się na powierzchni komórek, pełniącym rolę koreceptora, który za pośrednictwem integryn $\alpha 5\beta 1$ uczestniczy w przekazywaniu sygnałów do wnętrza komórek oraz w adhezji komórek. Zatem związanie fibronektyny przez TN-C uniemożliwia przekazanie sygnału z udziałem integryn $\alpha 5\beta 1$ /syndekanu-4, co z kolei prowadzi do zmniejszenia adhezji, a zarazem zwiększenia proliferacji komórek nowotworowych [31]. Natomiast w innym badaniu, przeprowa-

dzonym na komórkach glejaka, wykazano, że TN-C, hamując cząsteczkę DKK1 (*Dickkopf-1*, inhibitor sygnału Wnt), powoduje przekazanie onkogenego sygnału Wnt i zwiększenie proliferacji komórek glejaka [26].

Rola tenascyny C w angiogenezie i innych procesach tworzenia naczyń

Aby możliwy był dalszy rozwój nowotworu, konieczne jest wytworzenie nowych naczyń krwionośnych, które będą zaopatrywały go w tlen i substancje odżywcze. TN-C pobudza angiogenezę przez kilka mechanizmów [25]:

- służy jako chemoatraktant dla komórek śródbłonna (*endothelial cells* — ECs), pobudza ich różnicowanie, proliferację i przeżycie [35],
- pobudza kiełkowanie ECs [36],
- hamuje adhezję ECs [37, 38],
- pobudza migrację ECs [37],
- pobudza wydzielanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń A (VEGF A) [39],
- reguluje odpowiedź ECs na zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów bFGF [40],
- kontroluje angiogenne szlaki sygnalizacyjne (szlak z udziałem receptora endoteliny typu A i B [41] oraz szlak Wnt [35]),
- może modyfikować skład macierzy zewnątrzkomórkowej (co ułatwia migrację komórek śródbłonna i wzrost nowych naczyń krwionośnych) [24].

Istotną rolę w rozwoju nowotworów mają także alternatywne sposoby tworzenia naczyń. Wykazano, że TN-C akumuluje się w przewodach macierzy, co zostało zaobserwowane między innymi w czerniaku złośliwym oraz w raku jelita grubego. Istnieje prawdopodobieństwo, że kanały bogate w TN-C są częścią struktur charakterystycznych dla mimikry naczyniowej, a według innej hipotezy mogą one uczestniczyć w koopcji naczyń [35]. Ekspresja TN-C w kanałach ma związek z tworzeniem przerzutów, co potwierdzono między innymi w badaniach przerzutującego raka piersi [42]. Istnieją dowody na to, że kanały te mogą być wykorzystywane przez komórki nowotworowe do rozsiewania. W jednym z badań wykazano, że fibroblasty związane z rakiem lub fibroblasty poddane stymulacji przez TGF- β 1 (różnicowanie do miofibroblastów) wydzielają TN-C do żelu kolagenowego, przygotowując ścieżkę dla inwazji komórek raka jelita grubego w sposób zależny od *c-MET* (protoonkogen) i EGFR [43]. Kanały bogate w TN-C mogą tworzyć ciągłość z naczyniami krwionośnymi oraz stanowić rusztowanie wspomagające wzrost naczyń krwionośnych. Ponadto te struktury tubularne tworzą nisze ochronne dla subpopulacji komórek nowotworowych oraz komórek zrębu, co może mieć znaczenie podczas leczenia przeciwnowotworowego [35]. Wykazano, że po eliminacji komórek śródbłonna, w terapii celowanej wykorzystującej przeciwciała anty-VEGF, ekspresja TN-C pozostaje niezmienną

[44]. Pomimo skutecznego niszczenia komórek śródbłonna leczenie po pewnym czasie zawodzi, a nawet promuje progresję nowotworu i przyczynia się do wcześniejszego tworzenia przerzutów nowotworowych [45, 46]. TN-C ma również związek z limfangiogenezą [47].

Rola tenascyny C w progresji nowotworowej i tworzeniu przerzutów

Kolejnym etapem rozwoju nowotworu jest inwazja ECM przez komórki rakowe oraz przedostawanie się komórek rakowych do naczyń krwionośnych lub limfatycznych, co poprzedza tworzenie przerzutów. Co ciekawe, białka ECM wytwarzane przez komórki nowotworowe mogą determinować zdolność do tworzenia przerzutów nowotworowych. Wysoka ekspresja TN-C została zaobserwowana w nowotworach o charakterze inwazyjnym, co sugeruje, że białko to może mieć związek z tworzeniem przerzutów [15].

Jednym z ważnych etapów prowadzących do inwazji komórek rakowych jest utrata cech nabłonkowych i nabywanie cech mezenchymalnych, co określane jest jako przejście epitelialno-mezenchymalne (*epithelial-mesenchymal transition* — EMT). Komórki, które nabyły fenotyp fibroblastoidalny, charakteryzują się znaczną ruchliwością [48]. Zaobserwowano, że komórki o wyraźnych cechach komórek nabłonkowych wydzielają znacznie mniej TN-C niż komórki o fenotypie fibroblastoidalnym [25]. W badaniu raka jelita grubego wykazano, że na granicy inwazyjnej oprócz ekspresji TN-C występuje także ekspresja β -kateniny, co jest charakterystyczne dla komórek podlegających EMT [49]. Związek pomiędzy ekspresją TN-C a EMT został wykazany także w raku piersi, w którym zaobserwowano, że komórki nabłonkowe podlegające EMT w odpowiedzi na TGF- β wydzielają TN-C do macierzy zewnątrzkomórkowej [50]. Ponadto zaobserwowano, że TN-C indukuje przekazanie sygnału Wnt przez zablokowanie inhibitora tego sygnału — cząsteczki DKK-1 [26], co może okazać się niezbędne do tego, aby komórki stały się wrażliwymi na sygnały indukujące EMT [51]. TN-C indukuje kilka cząsteczek, które są włączone w przejście epitelialno-mezenchymalne. Co najmniej sześć z ośmiu ścieżek indukujących to przejście jest regulowanych przez TN-C; są to: Wnt, ENDRA, PDGFR α , Notch, TGF- β i EGFR [16]. Wciąż jednak brakuje dowodów na to, czy ekspresja TN-C jest tylko konsekwencją EMT, czy też TN-C jest niezbędna dla tego procesu [25].

Tenascyna C wpływa na ważną cechę komórek nowotworowych, jaką jest ich migracja. Pobudzanie migracji komórek zostało wykazane w eksperymencie, w którym dodanie TN-C do hodowli embrionalnych fibroblastów, niezawierającej TN-C, powodowało przywrócenie zdolności do poruszania [52]. Ponadto TN-C wspomaga migrację komórek glejaka [53-55]. Za migrację odpowiedzialne są alternatywnie złożone powtórzenia FN-III [38], co zostało potwierdzone badaniem, w którym duże warianty TN-C

Tabela I. Kliniczne znaczenie tenascyny C w raku piersi

Rak piersi				
Źródło	n	Metoda analit.	Przeciwciało/Ocena sygnału	Znaczenie kliniczne TN-C
[60]	134	RT-PCR	pAb H-300 (królicze) przeciwno wszystkim formom TN-C	Korelacja pomiędzy ekspresją izoform TN-C zawierających AD1 a: — inwazją i wzrostem komórek nowotworowych — ER(-) — młodszym wiekiem pacjentek
[61]	48	RT-PCR Southern blot	mAb BC-24	Związek ekspresji TN-C zawierającej egzony 16 i 14 z fenotypem inwazyjnym
[62]	210	IHC ISH	mAb RCB1 (szczurze); ocena sygnału na podstawie intensywności barwienia (+, -)	TNC (+) u 36,7% chorych Komórki rakowe (+) i/lub zręb nowotworu (+) → większa częstość przerzutów do węzłów chłonnych i krótszy czas całkowitego przeżycia chorych
[63]	137	IHC	mAb 143BD7	Korelacja ekspresji TN-C na granicy inwazyjnej z: — ryzykiem przerzutów odległych — krótszym czasem pięcioletniego przeżycia wolnego od wystąpienia przerzutów odległych
[64]	143	IHC	mAb 143BD7	Korelacja ekspresji TN-C w miejscu inwazji z: — nasileniem proliferacji komórek (antygen Ki-67) — krótszym ośmioletnim czasem przeżycia wolnego od nawrotu choroby
[65]	32	Immuno-blot IHC	mAb 4C8MS przeciwno domenom FNIII B	Dodatnia korelacja między dużymi wariantami TN-C a tempem proliferacji komórek nowotworowych

Objaśnienia skrótów: n — liczebność grupy badanej, ER — receptor estrogenowy, IHC — immunohistochemia, ISH — hybrydyzacja *in situ*, RT-PCR — odwrotna transkrypcja połączona z łańcuchową reakcją polimerazy, mAb — przeciwciało monoklonalne, pAb — przeciwciało poliklonalne, AD1 i FNIII B — domeny tenascyny C

zawierające dodatkowe powtórzenia FN-III powodowały zwiększenie migracji i inwazji komórek raka piersi [56].

Pierwsze eksperymentalne dowody dotyczące roli TN-C w tworzeniu przerzutów pochodzą z obserwacji zwierzęcego modelu nowotworowego, w którym wykazano, że TN-C ma związek z tworzeniem przez raka piersi przerzutów do płuc [42, 57]. Inne badanie wykazało, że zahamowanie wydzielania TN-C zmniejsza zdolność komórek czerniaka do tworzenia przerzutów do płuc [58]. De Wever i wsp. [43] dzięki badaniu przeprowadzonemu na hodowli komórek raka jelita grubego zasugerowali mechanizm działania TN-C w tworzeniu przerzutów nowotworowych. W badaniu tym wykazano, że TN-C stymuluje inwazję komórek rakowych przez zahamowanie przekazywania sygnału z udziałem białek RhoA i aktywację sygnału z udziałem białek Ras [43].

Rola tenascyny C w immunomodulacji

TN-C odgrywa rolę w immunosupresji indukowanej nowotworem oraz hamuje aktywację limfocytów T *in vitro* indukowaną przez naturalne antygeny [15]. Białko to wpływa na naciekanie guza przez monocyty i makrofagi, bierze udział w nakierowywaniu komórek pochodzących ze szpiku kostnego do guza oraz wspomaga tworzenie nowych naczyń krwionośnych przez uwalnianie proangiogennych cytokin w zrębie nowotworu [24]. Najnowsze badania [59] pokazują, że ekspresja TN-C umożliwia makrofagom syntezę cytokin prozapalnych i hamuje syntezę cytokin antyzapalnych oraz że TN-C uczestniczy w potranskrypcyjnej kontroli mediatorów zapalnych poprzez indukcję micro-RNA miR-155 [59].

Kliniczne znaczenie tenascyny C w raku piersi

Z przeglądu dostępnej literatury [60–65] wynika, że wysoki poziom ekspresji tenascyny C u chorych na raka piersi koreluje z nasileniem proliferacji komórek nowotworowych, inwazją i przerzutowaniem oraz krótszym czasem przeżycia całkowitego lub wolnego od nawrotu choroby nowotworowej (tab. I).

Kliniczne znaczenie tenascyny C w nowotworach układu moczowo-płciowego

Zdecydowanie mniej liczne w porównaniu z rakiem piersi są badania dotyczące znaczenia tenascyny C w nowotworach żeńskiego układu płciowego. W raku szyjki macicy — jak wynika z badań [66] — TN-C może być korzystnym czynnikiem prognostycznym. Niska ekspresja miała związek z powstawaniem przerzutów i bardziej agresywnym przebiegiem choroby (tab. II).

Z kolei w raku jajnika analiza wzoru ekspresji różnych izoform TN-C nie pozwoliła określić znaczenia klinicznego TN-C [67].

W przypadku raka prostaty [68–70] również nie udało się określić znaczenia klinicznego TN-C, jednak zróżnicowana ekspresja i lokalizacja białka sugerują ważną rolę w remodelingu gruczołu krokowego.

Z badań [71] poświęconych ocenie znaczenia tenascyny C w raku pęcherza moczowego wynika, że lokalizacja i wzór ekspresji TN-C w komórkach nowotworowych mają znaczenie prognostyczne i potencjalnie mogą zostać wykorzystane do wykrywania nowotworów o tym umiejscowieniu.

Zdaniem badaczy, ekspresja TN-C w raku nerki [72] jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

Tabela II. Kliniczne znaczenie tenascyny C w nowotworach układu moczowo-płciowego

Nowotwory układu moczowo-płciowego				
Źródło	n	Metoda analit.	Przeciwciało/Ocena sygnału	Znaczenie kliniczne TN-C
Rak szyjki macicy				
[66]	80	IHC	mAb (mysie); ocena sygnału na podstawie intensywności barwienia (+, -)	Wyraźna korelacja pomiędzy brakiem ekspresji lub słabą ekspresją TN-C a: — inwazją przestrzeni limfatycznej — przerzutami do węzłów chłonnych
Rak jajnika				
[67]	50	RT-PCR IHC	mAb (mysie)	Brak korelacji ekspresji TN-C z: — cechami histopatologicznymi — stadium zaawansowania klinicznego Obecność dużych izoform TN-C, ograniczona głównie do guzów złośliwych
Rak prostaty				
[68]	20	IHC	mAb BC-24 (mysie)	TN-C zwiększa progresję guza przez: — stymulowanie angiogenezy — promowanie przeżycia oraz pobudzanie proliferacji i inwazji komórek nowotworowych
[70]	75	IHC	mAb TN2	Ekspresja TN-C koreluje z integralnością błony podstawnej Silna ekspresja TN-C w guzach w początkowych stadiach zaawansowania klinicznego
[69]	52	IHC	mAb klon 49	Ekspresja TN-C głównie w zrębie raka Znaczenie kliniczne nie zostało potwierdzone
Rak pęcherza moczowego				
[71]	106	IHC	mAb T2H5 (półilościowa ocena barwienia)	Dodatnia korelacja ekspresji TN-C w zrębie nowotworu z: — stadium zaawansowania klinicznego — krótszym czasem całkowitego przeżycia chorych W przypadku ekspresji TN-C w inwazyjnych komórkach rakowych: — ujemna korelacja ze stadium zaawansowania klinicznego — dłuższy czas całkowitego przeżycia chorych
Rak nerki				
[72]	106	IHC	mAb klon 49	Korelacja ekspresji TN-C z: — większą atypią jąder komórkowych — wyższym stadium zaawansowania klinicznego — krótszym pięcioletnim czasem wolnym od przerzutów odległych — krótszym czasem całkowitego przeżycia chorych

Kliniczne znaczenie tenascyny C w nowotworach układu pokarmowego

W raku jelita grubego TN-C ulega znacznej ekspresji w zrębie otaczającym komórki nowotworowe. U większości przebadanych chorych wykazano zwiększenie ekspresji TN-C w zmianach nowotworowych w porównaniu z normalną śluzówką jelita grubego [73–76]. Wykazano, że występuje korelacja pomiędzy ekspresją TN-C a gorszym rokowaniem [75] oraz pomiędzy ekspresją mRNA TN-C a zwiększeniem częstości przerzutów do węzłów chłonnych, jak również głębokością inwazji [76]. Przeciwciała przeciwko TN-C mogą być użyteczne do wykrywania raka jelita grubego dzięki powinowactwu do określonych izoform TN-C (przeciwciało J1/tn2 wiąże się z domeną TNfnD w przerzutującym raku jelita grubego, podczas gdy przeciwciało 19H12 wiąże się z regionem TNfn1,2,4) (tab. III).

W przypadku raka żołądka [77] wykazano brak korelacji ekspresji TN-C z uznanymi czynnikami prognostycznymi,

jednak TN-C może stanowić potencjalny marker służący do wczesnego wykrywania nowotworu o tej lokalizacji.

W raku wewnątrzwartrobowych dróg żółciowych [78] im wyższa była ekspresja TN-C na granicy inwazyjnej, tym gorsze było rokowanie dla pacjenta.

Pomimo iż ekspresja TN-C w raku trzustki była zwiększona, nie miała ona znaczenia diagnostycznego ani rokowniczego [79, 80].

Kliniczne znaczenie tenascyny C w raku płuca oraz w nowotworach głowy i szyi

Markerem raka płuca może być nie tylko zwiększona ekspresja tenascyny C [81], ale także produkty jej degradacji powstałe w wyniku działania metaloproteinaz [81, 82]. Ponadto stężenie TN-C oznaczone w surowicy jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [83] (tab. IV).

W raku krtani i gardła dolnego [84] ekspresja TN-C (IHC) ma związek z tworzeniem przerzutów odległych, wczesną

Tabela III. Kliniczne znaczenie tenascyny C w nowotworach układu pokarmowego

Nowotwory układu pokarmowego				
Źródło	n	Metoda analit.	Przeciwciało/Ocena sygnału	Znaczenie kliniczne TN-C
Rak jelita grubego				
[73]	58	IHC	mAb RCB1 (szczurze)	Występowanie głównie dwóch izoform TN-C o masach 250 i 190 kDa Największa intensywność barwienia w dobrze i średnio zróżnicowanych guzach
[74]	29	Western blot	mAbs: K8, 20A1, 9H12, J1/tn1, J1/tn2	Występowanie znacznej ekspresji TN-C Przeciwciała przeciwko TN-C mogą być użyteczne do wykrywania raka jelita
[75]	169	IHC	mAb BC4	ECM nowotworu: TN-C(+), komórki: TN-C (-) Dwa wzory barwienia zrębu: — rozproszony (54% przypadków) — podgruczołowy (46% przypadków) Korelacja rozproszonego wzoru barwienia z krótszym czasem całkowitego przeżycia
[76]	34	ISH IHC	mAb RCB1	mRNA TN-C wykryte w 86% przypadków Korelacja ekspresji mRNA TN-C z: — większą częstością przerzutów do węzłów chłonnych — głębokością inwazji
Rak żołądka				
[77]	85	IHC	mAb BD7	Barwienie TN-C zaobserwowane w 41% guzów pierwotnych oraz w 32% przerzutów do węzłów chłonnych Potencjalny marker do wczesnego wykrywania Brak korelacji ekspresji TN-C z: — głębokością inwazji — przerzutami do węzłów chłonnych — czasem pięcioletniego przeżycia chorych
Rak wewnątrztrzewnych dróg żółciowych				
[78]	75	IHC	mAb TN2	Ekspresja TN-C(+) w 68% przypadków Korelacja ekspresji TN-C na granicy inwazyjnej z: — wielkością guza — aktywnością proliferacyjną komórek — przerzutami do węzłów chłonnych — krótszym czasem całkowitego przeżycia chorych
Rak trzustki				
[79]	146	IHC	mAb BD7	Korelacja ekspresji TN-C z: — wiekiem pacjentów — słabszym zróżnicowaniem nowotworu Brak korelacji ekspresji TN-C z: — wielkością i umiejscowieniem guza — stadium zaawansowania klinicznego — stanem węzłów chłonnych — obecnością przerzutów odległych — czasem całkowitego przeżycia chorych
[80]	33	IHC	mAb BD7	Ekspresja TN-C (+) stwierdzona we wszystkich przypadkach Brak znaczących różnic pomiędzy zmianami łagodnymi a złośliwym Brak znaczenia klinicznego

wznową miejscową, większą śmiertelnością, a także z ryzykiem progresji zmian przednowotworowych do rakowych.

Kliniczne znaczenie tenascyny C w nowotworach mózgu

Wykazano zwiększone odkładanie tenascyny C w naczyniach krwionośnych gwiazdziaków i glejaków mózgu,

zwłaszcza tych o wyższym stopniu zaawansowania klinicznego [85]. Zatem sugeruje się w przebiegu tych nowotworów rolę TN-C w procesie angiogenezy. Poza tym okólna czyniowa ekspresja TN-C jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym glejaka [53]. Co więcej, TN-C ułatwia inwazję komórek glejaka poprzez regulację adhezji komórkowej. Tenascyna C prezentowana jest także jako atrakcyjny cel te-

Tabela IV. Kliniczne znaczenie tenascyny C w raku płuca

Rak płuca				
Źródło	n	Metoda analit.	Przeciwciało/Ocena sygnału	Znaczenie kliniczne TN-C
[81]	30	Western blot Northern blot	mAb RCB1 (szczurze)	Zwiększona ekspresja białka TN-C we wszystkich przypadkach mRNA TN-C wykryte w 73% przypadków Większa częstość przerzutów do węzłów chłonnych u chorych, u których występowała degradacja TN-C
[82]	63	Western blot	mAb RCB1	Degradacja TN-C wykryta w 19% wszystkich przypadków i u 75% pacjentów, u których występowała wznowa miejscowa lub przerzuty odległe Degradacja TN-C może być wiarygodnym markerem potencjalnego nawrotu choroby w I stadium NSCLC
[83]	63	ELISA	4C8MC, IBL	Korelacja stężenia TN-C w surowicy z: — gęstością naczyń krwionośnych — stężeniem czynników angiogennych takich jak osteopontyna i VEGF — krótszym czasem całkowitego przeżycia chorych Brak korelacji stężenia TN-C w surowicy z: — stadiem zaawansowania klinicznego — typem histologicznym — stężeniem CEA — stężeniem SLX

Objaśnienia skrótów: NSCLC — niedrobnokomórkowy rak płuca, CEA — antygen karcynoembrionalny, SLX — antygen węglowodanowy sialyl Lewis-X, VEGF — czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, ELISA — immunoenzymatyczny test fazy stałej

Tabela V. Kliniczne znaczenie tenascyny C w nowotworach mózgu

Nowotwory mózgu				
Źródło	n	Metoda analit.	Przeciwciało/Ocena sygnału	Znaczenie kliniczne TN-C
[85]	485	IHC Western blot	mAbs klony BC2, BC4, TN2 (ocena sygnału na podstawie intensywności barwienia)	Ekspresja TN-C w gwiazdziakach koreluje z: — stopniem złośliwości guza — krótszym czasem całkowitego przeżycia chorych
[53]	86	IHC	mAb TN2 (ocena sygnału na podstawie intensywności barwienia)	Ekspresja TN-C wzrasta wraz ze złośliwością guza Okolonaczyniowa ekspresja TN-C koreluje ze znacznie krótszym czasem przeżycia wolnego od nawrotu choroby TN-C może stanowić potencjalny marker wczesnej wznowy nowotworu
[86]	92	RT-PCR IHC	mAbs TN11 i TN12	Duża izoforma TN-C może zostać wykorzystana w scyntygrafii oraz w leczeniu nowotworów mózgu Przeciwciała przeciwko powtórzeniom FN-III C tenascyny C potencjalnie mogą zostać użyte do produkcji substancji terapeutycznych
[87]	58	ELISA	mAbs 8C9(RCB1) i 9B2	Stężenie TN-C w PMR zależy od stadium zaawansowania klinicznego Ilościowe oznaczenie TN-C w PMR może być użytecznym markerem w diagnozowaniu i monitorowaniu glejaków

Objaśnienia skrótów: PMR — płyn mózgowo-rdzeniowy

rapii zapobiegającej tworzeniu przerzutów podczas leczenia glejaka [86]. U chorych na pierwotny nowotwór mózgu nie zaobserwowano znacznego wzrostu stężenia TN-C w surowicy, z wyjątkiem zaawansowanego nowotworu i przerzutów do mózgu. Znaczenie kliniczne ma jedynie oznaczenie TN-C w PMR chorych na nowotwory mózgu [87] (tab. V).

Tenascyna C w obrazowaniu i leczeniu nowotworów

Tenascyna C w przyszłości być może zostanie wykorzystana do obrazowania nowotworów i w terapii przeciwnowotworowej. Strategie z wykorzystaniem TN-C obejmują:

- obrazowanie ekspresji tenascyny C; metody z wykorzystaniem radioznakowanych przeciwciał [24, 88] i aptamerów znakowanych fluorescencyjnie lub izotopowo [89],
- tłumienie ekspresji tenascyny C; metody z wykorzystaniem technologii interferencji RNA [90], antysensów i rybozymów [16],
- niszczenie komórek nowotworowych przez dostarczanie cytokin, substancji cytotoksycznych i radionuklidów do guza; metody z wykorzystaniem przeciwciał [24, 88, 91–95] lub aptamerów specyficznych dla tenascyny C [24, 96, 97].

Przeciwciała przeciwko tenascynie C w połączeniu z lekami cytotoksycznymi

Obiecującym podejściem w leczeniu nowotworów są przeciwciała skierowane przeciwko tenascynie C w połączeniu ze związkami cytotoksycznymi [24]. W terapii mogą być wykorzystane biospecyficzne przeciwciała skierowane przeciwko TN-C i receptorowi CD95, które skutecznie aktywują receptor śmierci CD95/Fas/Apo-1, znajdujący się na powierzchni komórek, powodując lizę komórek glejaka. Zwiększenie apoptozy komórek nowotworowych obserwuje się w przypadku połączenia tych przeciwciał z różnymi lekami cytostatycznymi, tj. topotekaniem (inhibitorem topoisomazy I) lub doksorubicyną (inhibitorem topoisomazy II) [91].

Innym rodzajem analizowanych obecnie przeciwciał są: przeciwciała F16 (przeciwko domenie A1 tenascyny C) i przeciwciała P12 (przeciwko domenie D tenascyny C). Wyniki badań przedklinicznych, przeprowadzone na myszach, którym przeszczepiono ludzkie komórki glejaka wielopostaciowego U87 oraz ludzkie komórki czerniaka A375 wykazały, że jedynie przeciwciała F16 są specyficzne dla guza. Potencjalnie mogą one zostać wykorzystane do produkcji biofarmaceutyków bazujących na przeciwciałach [98].

Zostały przeprowadzone badania dotyczące możliwości wykorzystania przeciwciał F16 do leczenia nowotworów mózgu (badania przeprowadzone na myszach, którym przeszczepiono ludzkie komórki glejaka wielopostaciowego U87). Wykazano, że zastosowanie terapii z wykorzystaniem F16 skojarzonej z IL-2 w połączeniu z temozolomidem powoduje zahamowanie wzrostu nowotworu i wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych [92].

Ten sam rodzaj przeciwciał F16 skojarzonych z IL-2 został wykorzystany do leczenia raka piersi. W badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na myszach, którym przeszczepiono ludzkie komórki raka piersi MDA-MB-231, wykazano, że takie postępowanie terapeutyczne powoduje zmniejszenie wzrostu guza oraz wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych w porównaniu z terapią, w której stosowano rekombinowaną IL-2, ale nie połączoną z przeciwciałem. Lepsze wyniki leczenia uzyskano, gdy F16-IL-2 stosowano w połączeniu z chemioterapią (doksorubicyna, paklitaksel) [93].

Przeciwciała przeciwko tenascynie C znakowane izotopowo

Inną metodą leczenia nowotworów, także wykorzystującą przeciwciała skierowane przeciwko tenascynie C, jest miejscowa radioterapia. Rolą przeciwciał anty-TN-C jest umieszczenie radioizotopów w guzie bogatym w TN-C, dzięki czemu możliwe jest miejscowe napromieniowywanie. W tym celu wykorzystano przeciwciała anty-TN-C połączone z izotopem jodu ¹³¹I. Wyniki II fazy prób klinicznych wykazały lepsze efekty w porównaniu z konwencjonalną radioterapią, brachyterapią czy stereotaktyczną radiochirurgią [3].

W innym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia glejaka wielopostaciowego za pomocą radioznakowanych przeciwciał ¹³¹I-(81C6) skierowanych przeciwko TN-C w połączeniu z radioterapią i chemioterapią (temozolomid) wykazano dobrą tolerancję na leczenie u chorych na glejaka [94].

Inna grupa naukowców wykorzystowała podobną technologię, używając izotopów indu ¹¹¹In lub izotopów itru ⁹⁰Y jako radionuklidów (emitujących cząsteczki β), również uzyskując obiecujące rezultaty [3]. Rozważa się także wykorzystanie innych nuklidów, takich jak izotop astatu ²¹¹At (emitujących cząsteczki α). Przeciwciała 81C6 skierowane przeciwko TN-C były testowane jako wektor dla ²¹¹At w złośliwych nowotworach mózgu. Badania wykazały specyficzne rozmieszczenie izotopu w guzie oraz zaobserwowano dłuższy czas przeżycia chorych na glejaka wielopostaciowego, leczonych tą metodą w porównaniu z innymi metodami leczenia [95].

Inny rodzaj terapii przeciwnowotworowej polega na wykorzystaniu przeciwciał G11 (przeciwko domenie C tenascyny C) skojarzonych z IL-2 lub jodem radioaktywnym. Mogą one być stosowane jako substancje terapeutyczne mające zastosowanie w obrazowaniu oraz leczeniu glejaków i nowotworów płuca. Podobnie jak w przypadku wyżej opisanych przeciwciał, ten rodzaj strategii jest w fazie badań przedklinicznych [88].

Hamowanie ekspresji tenascyny C z udziałem antysensów i rybozymów

Bardzo ciekawym i obiecującym zagadnieniem, znajdującym się obecnie w centrum zainteresowań medycyny, jest możliwość wykorzystania kwasów nukleinowych w leczeniu nowotworów. W jednej z nich wykorzystuje się rybozomy lub oligonukleotydy antysensowne, które blokują ekspresję TN-C. Zastosowanie antysensownych oligodeoksynukleotydów powoduje, że wiążą się one ze specyficznym fragmentem RNA, co prowadzi do obniżenia lub zahamowania ekspresji docelowego genu (preparaty tego typu, mające stanowić potencjalny terapeutyczny w leczeniu glejaka wielopostaciowego, znajdują się obecnie w fazie badań klinicznych). Natomiast rybozomy są grupą cząsteczek RNA, odpowiedzialną za katalizowanie specyficznej hydrolizy/li-gacji wiązania fosfodiestrowego w RNA po związaniu się z odpowiednią nicią mRNA [90].

Aptamery specyficzne dla tenascyny C

Innym przykładem praktycznego wykorzystania kwasów nukleinowych w leczeniu nowotworów są aptamery. Są to małe oligonukleotydy RNA lub DNA, które wiążą się z wysokim powinowactwem i specyficznością ze ściśle określoną cząsteczką docelową [96, 97], dzięki czemu mogą zostać wykorzystane do blokowania funkcji białka lub do dostarczania radionuklidów i chemioterapeutyków do guza. W związku z tym, że TN-C ulega znacznej ekspresji w guzie

nowotworowym, możliwy jest wychwyt zmodyfikowanego aptameru o nazwie TTA1, wiążącego się z domeną FBG tenascyny C w różnych nowotworach [97].

W najnowszych badaniach [24, 89] przedstawiono nowe wielomodalne nanocząsteczki o nazwie SMART (*simultaneous multiple aptamer and RGD targeting*). Łączą one potrójne powinowactwo do nukleoliny, integryn zawierających sekwencję RGD, oraz do TN-C i wykazują wyższe powinowactwo do powierzchni różnych komórek rakowych niż pojedyncze aptamery. Nanocząsteczki SMART znakowane fluorescencyjnie lub izotopowo potencjalnie mogą zostać wykorzystane do obrazowania guza. Ten rodzaj strategii nie został jeszcze poddany testom klinicznym [89].

Hamowanie ekspresji tenascyny C z udziałem technologii interferencji RNA

W ciągu ostatnich kilku lat znacznie rozwinęła się technologia interferencji RNA (*RNA interference* — RNAi), która polega na degradacji swoistego mRNA, czego efektem jest wyciszenie ekspresji docelowego genu w komórce. Kluczowym elementem tego procesu jest enzym Dicer, będący nukleazą specyficzną hydrolizującą dsRNA do krótszych fragmentów nazywanych siRNA (*short interfering RNA*). Swoista nukleaza oraz siRNA tworzą kompleks białkowo-nukleinowy RISC (*RNA induced silencing complex*), który inicjuje degradację docelowego RNA. Główna rola siRNA polega na rozpoznaniu docelowego fragmentu mRNA, który ma zostać zdegradowany. Polski zespół naukowców [90] opracował eksperymentalną terapię leczenia guzów mózgu, opierającą się na tym mechanizmie. Celem terapii było ograniczenie proliferacji komórek nowotworowych przez zmniejszenie aktywności TN-C. Terapia polegała na podawaniu dsRNA o długości 200 nukleotydów i sekwencji homologicznej do TN-C. W efekcie uzyskano zahamowanie ekspresji TN-C w komórkach nowotworowych zlokalizowanych w mózgu oraz zahamowanie rozwoju nowotworu. Badania potwierdziły wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych, opóźnienie wystąpienia wznowy nowotworowej oraz poprawę jakości życia pacjentów [90].

Małe peptydy wiążące się z tenascyną C

Kim i wsp. [99] zaproponowali możliwość wykorzystania małych, specjalnie zaprojektowanych peptydów wiążących się selektywnie z TN-C, ulegających ekspresji w guzach nowotworowych. Jedno z badań przeprowadzone na modelu zwierzęcym wykazało, że peptydy rozpoznają TN-C w przeszczepionych myszom komórkach glejaka oraz raka jelita grubego. Natomiast w drugim z badań przeprowadzonych u chorych na raka płuca wykazano, że następuje wiązanie peptydów z TN-C (obserwowano barwienie zrębu bogatego w TN-C w zmienionej chorobowo tkance). Sugeruje się, że peptydy wiążące TN-C mogą zostać wykorzystane jako narzędzie w terapii celowanej z użyciem substancji terapeutycznych.

Liczne badania przeprowadzone u chorych na różne typy nowotworów wskazują na niewątpliwą rolę TN-C w rozwoju nowotworów, jak również potencjalne znaczenie w diagnozowaniu i prognozowaniu. Wyniki testów, zarówno przedklinicznych jak i klinicznych sugerują, że TN-C może być dobrym celem zarówno w obrazowaniu, jak i w terapii chorób nowotworowych.

Dr Ewa Kopczyńska

*Katedra i Zakład Patobiochemii i Chemii Klinicznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
e-mail: kopczynska@cm.umk.pl*

Otrzymało: 5 września 2012 r.

Przyjęto do druku: 12 marca 2013 r.

Piśmiennictwo

1. Jones FS, Jones PL. The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling. *Dev Dyn* 2000; 218: 235–259.
2. Chiquet-Ehrismann R. Molecules in focus: tenascins. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 986–990.
3. Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M. Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress. *J Pathol* 2003; 200: 488–499.
4. Hsia HC, Schwarzbauer JE. Meet the tenascins: multifunctional and mysterious. *J Biol Chem* 2005; 280: 26641–26644.
5. Bourdon MA, Wikstrand CJ, Furthmayer H i wsp. Human glioma-mesenchymal extracellular matrix antigen defined by monoclonal antibody. *Cancer Res* 1983; 43: 2796–2805.
6. Chiquet M, Frambrough DM. Chick myotendinous antigen. I. A monoclonal antibody as marker for tendon and muscle morphogenesis. *J Cell Biol* 1984; 98: 1926–1936.
7. Erickson HP, Inglesias JL. A six-armed oligomer isolated from cell surface fibronectin preparations. *Nature* 1984; 311: 267–269.
8. Grumet M, Hoffman S, Crossin KL i wsp. Cytotactin, an extracellular matrix protein of neural and non-neural tissues that mediates glia-neuron interaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 8075–8079.
9. Kruse J, Keilhauer G, Faissner A i wsp. The J1 glycoprotein — a novel nervous system cell adhesion molecule of the L2/HNK-1 family. *Nature* 1985; 316: 146–148.
10. Chiquet-Ehrismann R, Mackie EJ, Pearson CA i wsp. Tenascin: an extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. *Cell* 1986; 47: 131–139.
11. Retting WJ, Triche TJ, Garin-Chesa P. Stimulation of human neuronectin secretion by brain-derived growth factors. *Brain Res* 1989; 487: 171–177.
12. Pas J, Wyszko E, Rolle K et al. Analysis of structure and function of tenascin-C. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 1594–1602.
13. Jones PL, Jones FS. Tenascin-C in development and disease: gene regulation and cell function. *Matrix Biol* 2000; 19: 581–596.
14. Mackie EJ. Molecules in focus: tenascin-C. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 1133–1137.
15. Orend G, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C induced signaling in cancer. *Cancer Lett* 2006; 244: 143–163.
16. Midwood KS, Orend G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. *J Cell Commun Signal* 2009; 3: 287–310.
17. Vollmer G. Biologic and oncologic implications of tenascin-C/hexabrachion proteins. *Crit Rev Oncol Hematol* 1997; 25: 187–210.
18. Faissner A. The tenascin gene family in axon growth and guidance. *Cell Tissue Res* 1997; 290: 331–341.
19. Faissner A, Götz B, Joester A i wsp. Tenascin-C glycoproteins in neural pattern formation and plasticity. *Semin Neurosci* 1996; 8: 347–356.
20. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T. Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling. *Histol Histopathol* 2004; 19: 517–525.
21. Pacifici M. Tenascin-C and development of articular cartilage. *Matrix Biol* 1995; 14: 689–698.
22. Mackie EJ, Ramsey S. Modulation of osteoblast behaviour by tenascin. *J Cell Sci* 1996; 109: 1597–1604.

23. Vollmer G. Expression of tenascin during carcinogenesis and involution of hormone-dependent tissues. *Biochem Cell Biol* 1994; 72: 505–514.
24. Midwood KS, Husseinet T, Langlois B i wsp. Advances in tenascin-C biology. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 3175–3199.
25. Brellier F, Chiquet-Ehrismann. How do tenascins influence the birth and life of a malignant cell? *J Cell Mol Med* 2012; 1: 32–44.
26. Ruiz C, Huang W, Hegi ME i wsp. Differential gene expression analysis reveals activation growth promoting signaling pathways by tenascin-C. *Cancer Res* 2004; 64: 7377–7385.
27. Irminger-Finger I, Soriano JV, Vaudan G i wsp. In vitro repression of BRCA1 associated RING domain gene, Bard1, induces phenotypic changes in mammary epithelial cells. *J Cell Biol* 1998; 143: 1329–1339.
28. Celeste A, Petersen S, Romanienko PJ i wsp. Genomic instability in mice lacking histone H2AX. *Science* 2002; 296: 922–927.
29. Liang DT, Hodson JA, Forsburg SL. Reduced dosage of a single fission yeast MCM protein causes genetic instability and S phase delay. *J Cell Sci* 1999; 112: 559–567.
30. Orend G. Potential oncogenic action of tenascin-C in tumorigenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 1066–1083.
31. Huang JA, Cooke-Yarborough CM, Chadwick NC. Interference of tenascin C with syndecan-4 binding to fibronectin blocks cell adhesion and stimulates tumor cell proliferation. *Cancer Res* 2001; 61: 8586–8594.
32. Wenk MB, Midwood KS, Schwarzbauer JE. Tenascin-C suppresses Rho activation. *J Cell Biol* 2000; 150: 913–920.
33. Taraseviciute A, Vincent BT i wsp. Quantitative analysis of three-dimensional human mammary epithelial tissue architecture reveals a role for tenascin-C in regulating c-met function. *Am J Pathol* 2010; 176: 827–838.
34. Iyoda T, Fukai F. Modulation of tumor cell survival, proliferation, and differentiation by the peptide derived from tenascin-C: implication of β 1-integrin activation. *Int J Cell Biol* 2012; 64594.doi:1155/2012/647594. Epub 2011 Dec. 19.
35. Van Obberghen-Schilling E, Tucker RP, Saupe F i wsp. Fibronectin and tenascin-C: accomplices in vascular morphogenesis during development and tumor growth. *Int J Dev Biol* 2011; 55: 511–525.
36. Canfield AE, Schor AM. Evidence that tenascin and thrombospondin-1 modulate sprouting of endothelial cells. *J Cell Sci* 1995; 108: 797–809.
37. Chuang CY, Murphy-Ullrich JE, Erickson HP. Mitogenesis, cell migration, and loss of focal adhesions induced by tenascin-C interacting with its cell surface receptor, annexin II. *Mol Biol Cell* 1996; 7: 883–892.
38. Murphy-Ullrich JE, Lightner VA, Aukhil I i wsp. Focal adhesion integrity is downregulated by the alternatively spliced domain of human tenascin. *J Cell Biol* 1991; 115: 1127–1136.
39. Tanaka K, Hiraiwa N, Hashimoto H i wsp. Tenascin-C regulated angiogenesis in tumor through the regulation of vascular endothelial growth factor expression. *Int J Cancer* 2004; 108: 31–40.
40. Schenk S, Chiquet-Ehrismann R, Battegay EJ. The fibrinogen globe of tenascin-C promotes basic fibroblast growth factor-induced endothelial cell elongation. *Mol Biol Cell* 1999; 10: 2933–2943.
41. Lange K, Kammerer M, Hegi ME i wsp. Endothelin receptor type B counteracts tenascin-C-induced endothelin receptor type A-dependent focal adhesion and actin stress fiber disorganization. *Cancer Res* 2007; 67: 6163–6173.
42. Calvo AE, Catena R, Noble MS i wsp. Identification of VEGF-regulated genes associated with increased lung metastatic potential: functional involvement of tenascin-C in tumor growth and lung metastasis. *Oncogene* 2008; 27: 5373–5384.
43. De Wever O, Nguyen QD, Van Hoorde L i wsp. Tenascin-C and SF/HGF produced by myofibroblasts in vitro provide convergent pro-invasive signals to human colon cancer cells through RhoA and Rac. *FASEB J* 2004; 18: 1016–1018.
44. Vosseler S, Mirancea N, Bohlen P i wsp. Angiogenesis inhibition by vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade reduces stromal matrix metalloproteinase expression, normalizes stromal tissue, and reverts epithelial tumor phenotype in surface heterotransplants. *Cancer Res* 2005; 65: 1294–1305.
45. Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J i wsp. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009; 15: 220–231.
46. Stockmann C, Doedens A, Weidemann A i wsp. Deletion of vascular endothelial growth factor in myeloid cells accelerates tumorigenesis. *Nature* 2008; 456: 814–818.
47. Clasper S, Royston D, Baban D i wsp. A novel gene expression profile in lymphatics associated with tumour growth and nodal metastasis. *Cancer Res* 2008; 68: 7293–7303.
48. Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 548–558.
49. Beiter K, Hiendlmeyer T, Brabletz T i wsp. Beta-Catenin regulates the expression of tenascin-C in human colorectal tumors. *Oncogene* 2005; 24: 8200–8204.
50. Maschler S, Grunert S, Danielopol A i wsp. Enhanced tenascin-C expression and matrix deposition during Ras/TGF-beta-induced progression of mammary tumor cells. *Oncogene* 2004; 23: 3622–3633.
51. DiMeo TA, Anderson K, Phadke P i wsp. A novel lung metastasis signature links Wnt signaling with cancer cell self-renewal and epithelial-mesenchymal transition in basal-like breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 5364–5373.
52. McKean DM, Sisbarro L, Ilic D i wsp. FAK induces expression of Prx1 to promote tenascin-C-dependent fibroblast migration. *J Cell Biol* 2003; 161: 393–402.
53. Herold-Mende C, Mueller MM, Bonsanto MM i wsp. Clinical impact and functional aspects of tenascin-C expression during glioma progression. *Int J Cancer* 2002; 98: 362–369.
54. Phillips GR, Krushel LA, Crossin KL i wsp. Domains of tenascin involved in glioma migration. *J Cell Sci* 1988; 111: 1095–1104.
55. Deryugina EI, Bourdon MA. Tenascin mediates human glioma cell migration and modulates cell migration on fibronectin. *J Cell Sci* 1996; 109: 643–52.
56. Hancox RA, Allen MD, Holliday DL i wsp. Tumour-associated tenascin-C isoforms promote breast cancer cell invasion and growth by matrix metalloproteinase-dependent and independent mechanisms. *Breast Cancer Res* 2009; 11: R24.
57. Tavazie SF, Alarcon C, Oskarsson T i wsp. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature* 2008; 451: 147–152.
58. Fukunaga-Kalabis M, Martinez G, Nguyen TK i wsp. Tenascin-C promotes melanoma progression by maintaining the ABCB5-positive side population. *Oncogene* 2010; 29: 6115–6124.
59. Piccinini AM, Midwood KS. Endogenous control of immunity against infection: tenascin-C regulates TLR4-mediated inflammation via MicroRNA-155. *Cell Rep* 2012; 2: 914–926.
60. Guttery DS, Hancox RA, Mulligan KT i wsp. Association of invasion-promoting tenascin-C additional domains with breast cancers in young women. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R57.
61. Adams M, Jones JL, Walker RA i wsp. Changes in tenascin-C isoform expression in invasive and preinvasive breast disease. *Cancer Res* 2002; 62: 3289–3297.
62. Ishihara A, Yoshida T, Tamaki H i wsp. Tenascin expression in cancer cells and stroma of human breast cancer and its prognostic significance. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 1035–1041.
63. Jahkola T, Toivonen T, von Smitten K i wsp. Expression of tenascin in invasion border of early breast cancer correlates with higher risk of distant metastasis. *Int J Cancer* 1996; 69: 445–447.
64. Jahkola T, Toivonen T, Virtanen I i wsp. Tenascin-C expression in invasion border of early breast cancer: a predictor of local and distant recurrence. *Br J Cancer* 1998; 78: 1507–1513.
65. Tsunoda T, Inada H, Kalembeiyi I i wsp. Involvement of large tenascin-C splice variants in breast cancer progression. *Am J Pathol* 2003; 162: 1857–1867.
66. Buyukbayram H, Arslan A. Value of tenascin-C content and association with clinicopathological parameters in uterine cervical lesions. *Int J Cancer* 2002; 100: 719–722.
67. Wilson KE, Langdon SP, Lessells AM i wsp. Expression of the extracellular matrix protein tenascin in malignant and benign ovarian tumours. *Br J Cancer* 1996; 74: 999–1004.
68. Tuxhorn JA, Ayala GE, Smith MJ i wsp. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2912–2923.
69. Tomas D, Ulamec M, Hudolin T i wsp. Myofibroblastic stroma reaction and expression of tenascin-C and laminin in prostate adenocarcinoma. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9: 414–419.
70. Xue Y, Li J, Latijnhouwers MA i wsp. Expression of periglandular tenascin-C and basement membrane laminin in normal prostate, benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma. *Br J Urol* 1998; 81: 844–851.
71. Brunner A, Mayerl C, Tzankov A i wsp. Prognostic significance of tenascin-C expression in superficial and invasive bladder cancer. *J Clin Pathol* 2004; 57: 927–31.
72. Ohno Y, Izumi M, Yoshioka K i wsp. Prognostic significance of tenascin-C expression in clear cell renal carcinoma. *Oncol Rep* 2008; 20: 511–516.

73. Sakai T, Kawakatsu H, Hirota N i wsp. Specific expression of tenascin in human colonic neoplasms. *Br J Cancer* 1993; 67: 1058–1064.
74. Dueck M, Riedl S, Hinz U i wsp. Detection of tenascin-C isoforms in colorectal mucosa, ulcerative colitis, carcinomas and liver metastases. *Int J Cancer* 1999; 82: 477–483.
75. Kressner U, Lindmark G, Tomasini-Johansson B i wsp. Stromal tenascin distribution as prognostic marker in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1997; 76: 526–530.
76. Hanamura N, Yoshida T, Matsumoto E i wsp. Expression of fibronectin and tenascin-C mRNA by myofibroblasts, vascular cells and epithelial cells in human colon adenomas and carcinomas. *Int J Cancer* 1997; 73: 10–15.
77. Ikeda Y, Mori M, Kajiyama K i wsp. Immunohistochemical expression of tenascin in normal stomach tissue, gastric carcinoma and gastric carcinoma in lymph nodes. *Br J Cancer* 1995; 72: 189–192.
78. Aishima S, Taguchi K, Terashi T i wsp. Tenascin expression at the invasive front is associated with poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Mod Pathol* 2003; 16: 1019–1027.
79. Juuti A, Nordling S, Louhimo J i wsp. Tenascin C expression is upregulated in pancreatic cancer and correlates with differentiation. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1151–1155.
80. Kylänpää L, Hagström J, Lepistö A i wsp. Syndecan-1 and tenascin expression in cystic tumors of the pancreas. *J Pancreas* 2009; 10: 378–382.
81. Kusagawa H, Onoda K, Namikawa S i wsp. Expression and degeneration of tenascin-C in human lung cancers. *Br J Cancer* 1998; 77: 98–102.
82. Cai M, Onoda K, Takao M i wsp. Degradation of tenascin-C and activity of matrix metalloproteinase-2 are associated with tumor recurrence in early stage non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1152–1156.
83. Ishiwata T, Takahashi K, Shimanuki Y i wsp. Serum tenascin-C as potential predictive marker of angiogenesis in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2005; 25: 489–495.
84. Juhász A, Bárdos H, Répássy G i wsp. Characteristic distribution patterns of tenascin in laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Laryngoscope* 2000; 110: 84–92.
85. Leins A, Riva P, Lindstedt R i wsp. Expression of tenascin-C in various human brain tumors and its relevance for survival in patients with astrocytoma. *Cancer* 2003; 98: 2430–2439.
86. Carnemolla B, Castellani P, Ponassi M i wsp. Identification of a glioblastoma-associated tenascin-C isoform by a high affinity recombinant antibody. *Am J Pathol* 1999; 154: 1345–1352.
87. Yoshida J, Wakabayashi T, Okamoto S i wsp. Tenascin in cerebrospinal fluid is a useful biomarker for the diagnosis of brain tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1212–1215.
88. Silacci M, Brack SS, Späth N i wsp. Human monoclonal antibodies to domain C of tenascin-C selectively target solid tumors in vivo. *Protein Eng Des Sel* 2006; 19: 471–478.
89. Ko HY, Choi KJ, Lee CH i wsp. A multimodal nanoparticle-based cancer imaging probe simultaneously targeting nucleolin, integrin $\alpha\beta 3$ and tenascin-C proteins. *Biomaterials* 2011; 32: 1130–1138.
90. Rolle K, Nowak S, Wyszko E i wsp. Nowoczesne metody leczenia guzów mózgu. *Przew Lek* 2011; 1: 204–210.
91. Herrmann T, Grosse-Hovest L, Oltz T. Construction of optimized bispecific antibodies for selective activation of the death receptor CD95. *Cancer Res* 2008; 68: 1221–1222.
92. Pedretti M, Verpelli C, Marling J i wsp. Combination of temozolomide with immunocytokine F16-IL2 for treatment of glioblastoma. *Br J Cancer* 2010; 103: 827–836.
93. Marling J, Kaspar M, Trachsel E. Antibody-mediated delivery of interleukin-2 to the stroma of breast cancer strongly enhances the potency of chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6515–6524.
94. Reardon DA, Zalutsky MR, Akabani G i wsp. A pilot study: 131I-antitenascin monoclonal antibody 81c6 to deliver a 44 Gy resection cavity boost. *Neuro Oncol* 2008; 10: 182–189.
95. Zalutsky MR, Reardon DA, Akabani G i wsp. Clinical experience with α -particle emitting ^{211}At : treatment of recurrent brain tumor patients with ^{211}At -labeled chimeric antitenascin monoclonal antibody 81C6. *J Nucl Med* 2008; 49: 30–38.
96. Hicke BJ, Stephens AW, Gould T i wsp. Tumor targeting by an aptamer. *J Nucl Med* 2006; 47: 668–678.
97. Hicke BJ, Marion C, Chang YF i wsp. Tenascin-C aptamers are generated using tumor cells and purified protein. *J Biol Chem* 2001; 276: 48644–48654.
98. Brack SS, Silacci M, Birchler M i wsp. Tumor-targeting properties of novel antibodies specific to the large isoform of tenascin-C. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3200–3208.
99. Kim ME, Kim OR, Choi YS i wsp. Selection and characterization of tenascin C targeting peptide. *Mol Cells* 2012; 33: 71–77.

W dniach 15–17 maja 2014 r. odbędzie się w Bydgoszczy

**XX Zjazd Polskiego Towarzystwa
Chirurgii Onkologicznej**

Przewodniczący Komitetu Naukowego
prof. Wojciech Zegarski

Informacje: www.ptcho.org.pl
