

Estudo teórico da origem dos tumores odontogênicos e correlação da expressão proteica de ADAMTS-1 em agrecano, brevicano e versicano (ACAN, BCAN E VCAN)**Theoretical study of the origin of odontogenic tumors and correlation of the protein expression of ADAMTS-1 in agrecan, brevican and versican (ACAN, BCAN AND VCAN)**

DOI:10.34115/basrv4n4-034

Recebimento dos originais: 03/07/2020

Aceitação para publicação: 17/08/2020

Murilo Tavares Amorim

Graduando em Biomedicina

Instituição: Instituto Evandro Chagas

Endereço: Rodovia Br-316, Km 7, S/N-Levilândia, Ananindeua-PA

E-mail: murilotavares35@gmail.com

Jardel Fábio Lopes Ferreira

Mestre em Virologia

Instituição: Instituto Evandro Chagas

Endereço: Rodovia Br-316, Km 7, S/N-Levilândia, Ananindeua-PA

Walter Felix Franco Neto

Mestre em Virologia

Instituição: Instituto Evandro Chagas

Endereço: Rodovia Br-316, Km 7, S/N-Levilândia, Ananindeua-PA

Karla Fabiane Lopes de Melo

Mestre em Virologia

Instituição: Instituto Evandro Chagas

Endereço: Rodovia Br-316, Km 7, S/N-Levilândia, Ananindeua-PA

Ana Paula Souza Araújo

Mestre em Virologia

Instituição: Instituto Evandro Chagas

Endereço: Rodovia Br-316, Km 7, S/N-Levilândia, Ananindeua-PA

Francisco Canindé Ferreira de Luna

Mestre em Neurociências e Biologia Celular

Instituição: Instituto Evandro Chagas

Endereço: Rodovia Br-316, Km 7, S/N-Levilândia, Ananindeua-PA

Samir Mansour Moraes Casseb

Doutor em Virologia

Instituição: Instituto Evandro Chagas

Endereço: Rodovia Br-316, Km 7, S/N-Levilândia, Ananindeua-PA

Gustavo Moraes Holanda

Doutor em Virologia

Instituição: Instituto Evandro Chagas

Endereço: Rodovia Br-316, Km 7, S/N-Levilândia, Ananindeua-PA

RESUMO

Os tumores odontogênicos (TOs) possuem sua classificação baseada em um grupo de lesões de características neoplásicas, determinadas a partir do acometimento de regiões da área maxilofacial, com origem primordialmente determinada segundo um padrão baseado em um comportamento heterogêneo, com características histopatológicas e manifestações clínicas específicas. Tais tumores, são circundados por um tecido conjuntivo que é responsável por formar o estroma, intercalados em uma rede complexa e bem determinada de macromoléculas de suporte, conhecida como matriz extracelular (MEC). Nessa perspectiva, durante a carcinogênese, a MEC pode interagir com diversos fatores de crescimento e citocinas que estimulam a proliferação, migração, e a invasão tumoral, tornando necessária a busca pela expressão dessas moléculas em TOs. O presente estudo visa estabelecer categorias de interação entre o tumor odontogênico ceratocístico e tumor odontogênico cístico calcificante, bem como correlacionar a expressão proteica de ADAMTS-1 e seus substratos, em diversos tumores de origens distintas. Trata-se de um estudo de base observacional e transversal, de natureza descritiva, com busca esquematizada de pesquisa exploratória em bases eletrônicas e busca manual de citações nas publicações inicialmente identificadas. Nota-se que os proteoglicanos como agrecano, brevicano e versicano são macromoléculas que exibem características estruturais que lhes conferem um grande potencial para exibir múltiplas funções e que participam no processo fisiológico e na homeostasia do organismo, então é necessária a melhor compreensão da regulação do metabolismo e do envolvimento desses proteoglicanos na progressão tumoral.

Palavras-chave: Tumores Odontogênicos, ADAMTS-1, Agrecano, Brevicano, Versicano.

ABSTRACT

Odontogenic tumors (TOs) have their classification based on a group of lesions of neoplastic characteristics, determined from the involvement of regions of the maxillofacial area, with origin primarily determined according to a pattern based on a heterogeneous behavior, with histopathological characteristics and specific clinical manifestations. Such tumors are surrounded by connective tissue that is responsible for forming the stroma, interspersed in a complex and well-determined network of supporting macromolecules, known as the extracellular matrix (MEC). In this perspective, during carcinogenesis, ECM can interact with several growth factors and cytokines that stimulate tumor proliferation, migration, and invasion, making it necessary to search for the expression of these molecules in TOs. The present study aims to establish categories of interaction between the keratocystic odontogenic tumor and calcifying cystic odontogenic tumor, as well as to correlate the protein expression of ADAMTS-1 and its substrates, in several tumors of different origins. This is an observational and cross-sectional study, of a descriptive nature, with a schematic search of exploratory research in electronic bases and manual search of citations in the publications initially identified. It is noted that proteoglycans such as aggrecan, brevican and versican are macromolecules that exhibit structural characteristics that give them a great potential to exhibit multiple functions and that participate in the physiological process and in the body's homeostasis, so a better understanding of the regulation of metabolism is necessary. and the involvement of these proteoglycans in tumor progression.

Keywords: Odontogenics Tumors (TOs), ADAMTS-1, Agrecano, Brevicano, Versicano.

1 INTRODUÇÃO

Os tumores odontogênicos (TOs) possuem sua classificação baseada em um grupo de lesões de características neoplásicas, determinadas a partir do acometimento de regiões da área maxilofacial, com origem primordialmente determinada segundo um padrão baseado em um comportamento heterogêneo, com características histopatológicas e manifestações clínicas específicas. Essas lesões podem ter sua origem fundamentada na geração de células do tecido epitelial odontogênico, ectomesenquima ou mesenquima, provenientes de células potencialmente capazes de produzir uma indução na formação dos tecidos da região bucomaxilofacial e de seus anexos (LIMA-VERDE-OSTERNE *et al.*, 2017).

A fisiopatologia dos TOs possui uma característica heterogênea, incluindo proliferação tecidual hamatomatosa, natureza neoplásica não agressiva e agressiva benigna e maligna, além de tumores de base metastática. São circundados por um tecido conjuntivo que é responsável por formar o estroma, constituído por células, que incluem os fibroblastos e miofibroblastos, intercalados em uma rede complexa e bem determinada de macromoléculas de suporte, conhecida como matriz extracelular (MEC). Sendo que, na carcinogênese, a MEC pode participar na interação com diversos fatores de crescimento e citocinas que podem estimular a proliferação, migração e a invasão tumoral (SOUZA *et al.*, 2011; THEOCHARIS *et al.*, 2010)

Os TOs epiteliais podem apresentar um comportamento progressivo, potencialmente agressivos, como ocorre no ameloblastoma; um tumor relativamente comum de etiologia e patogênese desconhecida. Assim como, pode apresentar-se também, com característica hamatomatosa como é o caso do tumor odontogênico adenomatóide (SCHAFER *et al.*, 1998). Além disso, segundo estabelecido por Rocks *et al.* (2008), os TOs também são capazes de formar um grupo relacionado aos remanescentes do epitélio odontogênico, podendo-se incluir a lâmina dentária, órgão do esmalte e bainha epitelial de Hertwing. Assim, com base nesses aspectos, foi estabelecida uma classificação primordial, baseada de acordo com as principais características histológicas e origem embrionária em TOs epiteliais, com ou sem ectomesenquima associados, e tumores de origem ectomesenquimal (PINDBORG, 1958; KRAMER, PINDBORG, SHEAR, 1992).

Os proteoglicanos *Agrecano*, *Brevicano* e *Versicano* são componentes moleculares da MEC e estão entre os primeiros obstáculos para as células tumorais ocasionarem a invasão e a metástase, estes pertencem a subfamília Agrecanases, na qual a ADAMTS-1 faz parte. Estas, são proteínas que exibem características estruturais que conferem aos proteoglicanos, grande potencial para exercer múltiplas funções, como proliferação celular, adesão e invasão, e sinalização celular (SOUZA *et al.*, 2011; ROCKS *et al.*, 2008). O presente estudo visa realizar um estudo teórico, objetivando estabelecer categorias de interação entre o tumor odontogênico ceratocístico e tumor odontogênico cístico

calcificante, bem como correlacionar a expressão proteica de ADAMTS-1 e seus substratos, em diversos tumores de origens distintas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de base observacional e transversal, de natureza descritiva, com busca esquematizada de pesquisa exploratória em bases eletrônicas e busca manual de citações nas publicações inicialmente identificadas. As bases eletrônicas pesquisadas foram LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde), e literatura internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE). O levantamento foi realizado durante o período de Janeiro/Março de 2020. Para a busca dos artigos utilizaram-se os descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde, a saber: Tumores Odontogênicos (TOs), ADAMTS-1, Agrecano, Brevicano e Versicano. Para refinar a busca, a estas combinações foram acrescidos os termos, classificação, epidemiologia e manifestações clínicas. Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados na busca eletrônica foram revisados. Sendo assim, os estudos que pareceram preencher os critérios para sua inclusão foram obtidos integralmente.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Kler *et al* (2009), destaca em seu estudo, o Tumor odontogênico cístico calcificante (TOCC) como sendo mais recente designação do cisto odontogênico calcificante (COC) recomendada pela classificação de 2005 da Organização Mundial da Saúde (OMS), apresentando como base preponderante, várias características clínicas e histopatológicas semelhantes já descritas, além de diversas classificações propostas, objetivando esclarecer a gênese dessa lesão, considerando as características clínicas e histopatológicas. Tomando como base o mesmo aspecto, Barnes *et al* (2009), relata em seu trabalho, que o TOCC corresponde a cerca de 2% dos tumores odontogênicos, pode acometer pacientes com idades entre 5 a 92 anos e apresenta um pico de incidência na sexta e sétima década de vida, com maior prevalência em homens (KLER *et al.*, 2009).

As ADAMTS (A Desintegrin and Metalloproteinase with Thrombo Spondin motifs) foram reiteradas por Porter *et al* (2005), como um grupo de proteases identificadas em mamíferos e invertebrados. Os autores destacam ainda que, após a publicação do primeiro membro da família, ADAMTS-1, em 1997, o sequenciamento completo do genoma humano apresentou 19 membros desta família de proteases (STANTON *et al.*, 2011). Em relação a sua estrutura, Przemyslaw *et al* (2013) e Wagstaff *et al* (2011), descreveram, as ADAMTS com uma organização comum, compreendida por um peptídeo sinal, um pró-domínio, um domínio catalítico, um domínio semelhante à disintegrina, uma repetição central de trombospondina, uma região rica em cisteína e um domínio separador. Com exceção

da ADAMTS-4, todas as outras enzimas ADAMTS tem uma adicional trombospondina repetida (TS) e mais um domínio auxiliar C-terminal.

Em Freitas et al (2013), os autores descreveram a ADAMTS-1 foi como sendo uma molécula de ampla atividade catalítica contra uma variedade de substratos. Dessa forma, podendo ser capaz de efetuar a degradação de diversos proteoglicanos, como agrecano, brevicano e versicano, moléculas presentes na MEC de quase todos os eucariotos com uma ampla função podendo interagir com diversas moléculas. Dessa forma, esses proteoglicanos clivados, podem interagir diretamente com fatores de crescimento e citocinas, contribuindo no caminho da proliferação celular, migração e angiogênese. Tem sido mostrado em alguns estudos que a adesão e migração das células podem ser reguladas pelos domínios desintegrina ou rico em cisteína da ADAMTS-1, demonstrando dessa forma, que essa enzima é uma proteína multifuncional e sugerindo que ela pode servir como uma reguladora de eventos proteolíticos e não-proteolíticos durante a progressão tumoral (ROCKS *et al.*, 2008).

Portanto, as ADAMTS exibem características estruturais que lhes conferem um grande potencial para participar de múltiplas funções. Estas enzimas exibem função crucial em vários processos como proliferação celular, adesão, invasão e sinalização celular, entre outras. Especificamente a ADAMTS-1 tem sido correlacionada com a tumorigênese de algumas neoplasias como no câncer de mama, pulmão e pâncreas e tem como principais substratos os proteoglicanos: *Agrecano*, *Brevicano*, *Neurocano* e *Versicano* (DUBAIL, APTE, 2015; TAN et al., 2013).

O *Agrecano* é o principal proteoglicano (PG) que compõe a cartilagem e nos seres humanos a proteína é codificada pelo gene *Acan*, que está localizado no braço longo do cromossomo 15 (q26.1). Foi mostrando em Lima *et al* (2016), que durante a carcinogênese, a expressão de agrecano é aumentada em diferentes tumores da cartilagem incluindo: condroblastoma, condroma e condrosarcoma. Além disso, esse proteoglicano está expresso no osteosarcoma, no adenoma pleomórfico de glândula salivar, câncer de ovário, câncer de fígado e de mama entre outros (SILVA *et al.*, 2016).

Os *Brevicanos* pertencem a família dos proteoglicanos ligantes ao ácido hialurônico (AH), como o agrecano, é codificado pelo gene *Bcan*, que está localizado no braço longo do cromossomo 1 na posição 23.1. Foi descrita a expressão de *Brevicano* em gliomas altamente invasivos de forma elevada. Na clivagem proteolítica de brevicano por ADAMTS-4 foi mostrado que há um aumento da agressividade e invasão de linhagens de células de glioma. Estes estudos podem sugerir que tanto o aumento da regulação quanto na clivagem proteolítica de *Brevicano* são elementos críticos para a invasão do glioma. Estudos mais recentes têm mostrado que o *Brevicano* secretado por células de glioma são capazes de melhorar a adesão celular e a motilidade, apenas após a clivagem proteolítica. Estes resultados resultam em implicações funcionais importantes do processamento de *Brevicano* na progressão tumoral (RICCIARDELLI *et al.*, 2009; TEOCHARIS *et al.*, 2010).

Além disso, em estudos recentes, Binder *et al* (2016), autores descrevem o *Brevicano*, como o principal responsável por promover a ativação do EGFR, aumentando a expressão de moléculas de adesão celular e promovendo a secreção de fibronectina e o acúmulo de microfibrilas de fibronectina na superfície celular. A expressão da isoforma específica de *Brevicano* no tumor, ancorada na membrana celular, tem sido encontrada em todos os gliomas de alto grau e é sugerido que desempenhe um papel importante na progressão do glioma. Além disso, foi observado em Lu *et al* (2012) que em gliomas benignos há ausência de *Brevicano*. Portanto, Theocharis *et al* (2010), demonstra a necessidade da utilização de marcadores de diagnóstico para *Brevicano* de modo a distinguir os tumores cerebrais primários, de histologia semelhante, mas com curso patológico diferente.

O *Versicano* é sintetizado por uma variedade de células nos humanos e é codificado a partir do gene *Vcan* que está localizado no cromossomo 5q14.2. Este gene possui 86% de homologia entre ratos e humanos, indicando a importância e natureza altamente conservada deste proteoglicano (WIGHT, 2017). Trata-se de uma macromolécula da MEC que mantém a integridade do tecido e homeostase no organismo e parece estar envolvido na motilidade de células neoplásicas. Estudos sugerem que a elevada presença de *Versicano* no estroma tumoral pode influenciar a motilidade e invasividade de células neoplásicas no desenvolvimento de metástase tumoral (WIGHT *et al.*, 2014).

A expressão de *Vcan* em Ricciardelli *et al* (2009) reprimiu a adesão e a apoptose de células tumorais, enquanto que aumentou a sobrevivência, o crescimento, migração, invasão, angiogênese, resistência à droga e metástase de células tumorais. Além disso, em Theocharis *et al* (2010), *Versicano* também pareceu regular a transformação do fenótipo da transição epitélio-mesênquima (TEM) em vários estágios do desenvolvimento, o que pode favorecer o crescimento, migração, invasão, angiogênese e metástase das células tumorais. Além disso, o versicano pode aumentar o crescimento do câncer metastático por ativar receptores do tipo toll (TLR2/TLR), ocasionando a ativação de diversos fatores de crescimento, podendo desencadear a secreção de citocinas inflamatórias, proporcionando uma ligação entre a inflamação e a metástase no câncer (DU *et al.*, 2013).

4 CONCLUSÃO

Diante do que foi discorrido, nota-se que os proteoglicanos como agrecano, brevicano e versicano são macromoléculas que exibem características estruturais que lhes conferem um grande potencial para exibir múltiplas funções e que participam no processo fisiológico e na homeostasia do organismo. Porém, a expressão dessas macromoléculas é essencial para o microambiente tumoral, e a sua regulação alterada no mesênquima tumoral, pode afetar o desenvolvimento da carcinogênese em diversos tumores. Então é necessária a melhor compreensão da regulação do metabolismo e do envolvimento desses proteoglicanos na progressão tumoral.

REFERÊNCIAS

- BINDER, M. J.; MCCOOMBE, S.; WILLIAMS, E. D.; MCCULLOCH, D. R.; WARD, A. C. The extracellular matrix in cancer progression: Role of hyalectan proteoglycans and ADAMTS enzymes. *Cancer Letters*. 2016.
- BARNES, L.; EVESON J. W.; REICHART, P. A.; SIDRANSKY, D. editors. World Organization classificayion of tumors. Patholgy and genetics of head and neck tumors. Lyon: IARC, 2005.
- DU, W. W.; YANG, W.; YEE, A. J. Roles of versican in cancer biology tumorigenesis, progression and metastasis. *Histol. Histopathol.* 2013 Jun; 28(6): 701-13.
- DUBAIL, J.; APTE, S. S. Insights on ADAMTS proteases and ADAMTS-like proteins from mammalian genetics. *Matrix Biol.* 2015, 44, 24-37.
- FREITAS, V. M.; DO AMARAL, J. B.; SILVA, T. A.; SANTOS, E. S.; MANGONE, F. R.; PINHEIRO, J. J. V.; JAEGER, R. G.; NAGAI, M. A.; MACHADO-SANTELLI, G. M. Decreased expression of ADAMTS-1 in human breast tumors stimulates migration and invasion. *Mol. Cancer*. 12:2. 2013.
- FRISCHKNECHT, R.; SEIDENBECHER C. I. Brevican a key proteoglycan in the perynaptic extracellular matrix of the brain. *Int. J. Bioch. Cell Biolog.* 2012 Jul; 44(7): 1051-4.
- HU, B.; KONG, L. L.; MATTHEWAS R. T.; VIAPIANO, M. S. The proteoglycan brevican binds to fibronectin after proteolytic cleavage and promoter glioma cell motility. *J. Biol Chem.* 2008 Sep 5, 283(36): 24848-59.
- IOZZO, R.V.; SCHAEFER, L. Proteoglycan form and function: a comprehensive nomenclature of proteoglycans. *Matrix Biol.* 2015, 42, 11-55.
- JIA, X. L.; LI, S. Y.; DANG, S. S.; CHENG, Y. A.; ZHANG, X.; WANG, W. J.; CLARE E HUGHES; CATERSON, B. Increased expression of chondroitin sulphate proteoglycans in rat hepatocellular carcinoma tissues. *World J. Gastroenterol.* 2012. August 14; 18(30): 3962-76.
- KIANI, C.; CHEN, L.; WU, Y. J. J.; YEE, A.; YANG, B. B. Structure and function of aggrecan. *Cell Res.* 2002 Mar; 12(1): 19-32.
- KLER, S.; PALASKAR, S.; SHETTY, V. P.; BHUSHAN, A. Intraosseous calcifying cystic odontogenic tumor. *J Oral Maxillofac. Pathol.* 2009 Jan; 13(1): 27-29.
- KRAMER IR, PINDBORG JJ, SHEAR M. The WHO Histological Typing of Odontogenic Tumours. A commentary on the Second Edition. *Cancer*, v. 70, p.2988-94, 1992.
- KUMAR, S.; RAO, N.; GE, R. Emerging roles of ADAMTS in angiogenesis and cancer. *Cancers (Basel)*. 2012 Nov 29, 4(4): 1252-99.
- LIMA, M. A.; DOS SANTOS, L.; TURRI, J. A.; NONOGAKI, S.; BUIM, M.; LIMA, J. F.; DE JESUS VIANA PINHEIRO, J.; BUENO DE TOLEDO OSÓRIO, C. A.; SOARES, F. A.; FREITAS, V. M. Prognostic value of ADAMTS proteases and their substrates in epithelial ovarian cancer. *Pathobiology*. 2016; 83(6): 316-26.

LIMA-VERDE-OSTERNE, R.; TURATTI, E.; CORDEIRO-TEXEIRA, R.; BARROSO-CAVALCANTE, R. The relative frequency of odontogenic tumors: A study of 376 cases in a Brazilian population. *Med. Oral. Patol. Oral Cir. Bucal*, v. 22: p. 193-200, 2017.

PHILIPSEN HP, REICHART PA. Revision of the 1992-edition of the WHO histological typing of odontogenic tumours. A suggestion. *J Oral Pathol Med*, 31:253-8, 2002.

PHILIPSEN HP, REICHART PA. Classificação de tumores odontogênicos. Uma revisão histórica. *J Oral Pathol Med*, v. 36, p. 525-9, 2006.

PINDBORG JJ. A calcifying epithelial odontogenic tumor. *Cancer*, 11:838-43, 1958.

PRZEMYSŁAW, L.; BOGUSŁAW, H. A.; ELZBIETA, S.; MALGORZATA, S. M. ADAM and ADAMTS family proteins and their role in the colorectal cancer etiopathogenesis. *BMB reports*. 2013, 46(3): 139-50.

PORTER, S.; CLARK, I. M.; KEVORKIAN, L.; EDWARDS, D. R. The ADAMTS metalloproteinase. *Biochem J*. 2005 February 15, 386 (pt1): 15-27.

RICCIARDELLI, C.; SAKKO, A. J.; WEEN, M. P.; RUSELL, D. L.; HORSFALL, D. J. The biological role and regulation of versican levels in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2009 Jun, 28(1-2): 233-45.

RODRÍGUEZ-MANZANEQUE, J. C.; RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, R.; RODRÍGUEZ-BAENA, F. J.; IRUELA-ARISPE, M. L. ADAMTS proteases in vascular biology. *Matrix Biol*. 2015 May-Jul; 44-46: 38-45.

ROCKS, N.; PAULISSEN, G.; CALVO, F. Q.; MUNAUT, C. M.; GONZALEZ, M. L. A.; GUEDERS, M.; HACHA, J.; GILLES, C.; FOIDART, J. M.; NOEL, A.; CATALDO, D. D. ADAMTS-1 metalloproteinase promotes tumor development through the induction of a stromal reaction in vivo. *J. Cancer Res*. v. 15, 68(22): p.9541- 50. 2008.

SCHAFER DR, THOMPSON LD, SMITH BC, WENIG BM. Primary ameloblastoma of the sinonasal tract: a clinicopathologic study of 24 cases. *Cancer*, v. 82, p. 667-74, 1998.

SILVA, S. V.; LIMA, M. A.; CELLA, M.; JAEGER, R. G.; FREITAS, V. M. ADAMTS-1 is found in the nuclei of normal and Tumoral Breast Cells. *PLoS One*. 2016. Oct 20; 11(10): e0165061.

SOUZA, R. S.; PINHAL, M. A. S. Interações em processos fisiológicos: a importância da dinâmica entre matriz extracelular e proteoglicanos. *Arq. Bras. Ciênc. Saúde*, v. 36, n-1, p.48-54. 2011

STANTON, H.; MELROSE, J.; CHRISTOPHER, B. L.; FOSANG, A. J. Proteoglycan degradation by the ADAMTS family of proteinase. *Biochem. Biophys. Acta*. 2011 Dec; 1812(12): 1616-29.

TAN, I. A.; RICCIARDELLI, C.; RUSELL, D. L. The metalloproteinase ADAMTS-1: A comprehensive review of its role in tumorigenic and metastatic pathways. *Int. J. Cancer*. 2013 Nov 15; 133 (10): 2263-76.

THEOCHARIS, A. D.; SKANDALIS, S. S.; TZANAKAKIS, G. N.; KARAMANOS, N. K. Proteoglycans in health and disease: novel roles for proteoglycans in malignancy and their pharmacological targeting. *Ferbs. J*. 2010 Oct., 277(19): 3904-23.

WAGSTAFF, L.; KELWICK, R.; DE COCK, J.; EDWARDS, D. R. The roles of ADAMTS metalloproteinases in tumorigenesis and metastasis. *Front Biosci.* 2011 (16): 1861-72.

WEGROWSKI, Y.; MAQUART, F. X. Involvement of stromal proteoglycans in tumour progression. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004 Mar., 49(3): 259-68.

WIGHT, T. N.; KINSELLA, M. G.; EVANKO, S. P.; POTTER-PERIGO, S.; MERRILEES, M. J. Versican and the regulation of cell phenotype in disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014 Aug; 1840(8): 2441-51.