

Received: 2013.08.06
Accepted: 2014.06.12
Published: 2014.10.23

Wybrane markery biologiczne w niektórych zmianach naczyniowych głowy i szyi*

Selected biological markers in various vascular lesions of the head and neck

Zuzanna Gronkiewicz, Antoni Krzeski, Wojciech Kukwa

Klinika Otorinolaryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Anomalie naczyniowe dzieli się według współcześnie obowiązującego systemu klasyfikacji na guzy naczyniowe i malformacje naczyniowe, natomiast nieustalone jest w nim jeszcze miejsce naczynekowłóknaka młodzieńczego. Przedstawiono ogólną charakterystykę wybranych markerów angiogenezy i remodelingu tkanek, w kontekście aktualnej wiedzy dotyczącej ich ekspresji w zmianach naczyniowych, w patofizjologii których te procesy odgrywają główną rolę. Skoncentrowano się na białkach będących przedmiotem wielokierunkowych badań głównie w onkologii, przede wszystkim ze względu na ich rolę w procesie neoangiogenezy i proliferacji guzów. Rzadko były one badane w zmianach naczyniowych. Pośrednim celem jest więc wskazanie możliwego kierunku prac nad patologiami naczyniowymi w określeniu ich profilu molekularnego, dokładniejszej klasyfikacji, a nade wszystko rozwoju nowych metod ich diagnostyki i terapii.

Słowa kluczowe:

endoglina • FLI-1 • SPARC • ST-3 • SSTR • GLUT-1 • anomalie naczyniowe • naczynekowłóknak młodzieńczy • angiogeneza

Summary

Vascular anomalies are divided according to the contemporary system of classification into two groups: tumors and malformations. However, there is no consensus on juvenile angiofibroma's place in that system. The general characteristics of selected markers of angiogenesis and tissue remodeling are presented in the series in the context of current knowledge in the field of pathophysiology of vascular lesions.

The mentioned markers are currently the subjects of multidirectional studies in oncology, as they take part in the process of neoangiogenesis and proliferation of tumors. Nevertheless, they have not been widely examined in vascular lesions. The indirect goal of that series is to indicate the possible research direction on vascular lesions to determine their molecular profile, to create a more specific system of classification, and above all to develop new diagnostic and treatment methods.

Keywords:

endoglin • FLI-1 • SPARC • ST-3 • SSTR • GLUT-1 • vascular anomalies • juvenile angiofibroma • angiogenesis

* Praca finansowana ze środków budżetowych na naukę w latach 2012-2014. Grant Iuventus Plus nr IP 2011028171.

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1126843>

Word count: 7361

Tables: –

Figures: –

References: 103

Adres autora: dr n. med. Wojciech Kukwa, Klinika Otorinolaryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa; e-mail: wkukwa@yahoo.pl

WSTĘP

Anomalie naczyniowe są wrodzonymi zaburzeniami rozwoju naczyń. Mogą się rozwijać w skórze, błonach śluzowych, tkance podskórnej oraz w tkankach miękkich i narządach wewnętrznych, a także w szkieletie kostnym. Najczęściej zajęty jest rejon twarzoczaszki, a zmiany pojawiają się tuż po urodzeniu lub we wczesnym dzieciństwie [17]. Istnieją rozbieżności dotyczące częstości występowania tych zaburzeń od 1-2 na 10 tys. urodzeń [89], aż do 10% noworodków [17,37]. Różnice mogą wynikać m.in. z dużej różnorodności patologii zaliczanych do anomalii naczyniowych oraz z błędów nomenklaturowych i systemowych. Anomalie naczyniowe dzieli się na dwie główne grupy: guzy naczyniowe, z których najczęściej występują naczyniaki oraz malformacje naczyniowe. Główna różnica polega na objawach klinicznych. Histologicznie naczyniaki są zbudowane z hiperplastycznego śródbłonna, leżącego na wielowarstwowej błonie podstawnej. Obserwuje się również zwiększoną liczbę mastocytów w obrębie masy guza. W malformacjach naczyniowych komórki śródbłonna podlegają fizjologicznemu cyklowi biologicznemu, pokrywają cienką niezmienną błonę podstawną, a liczba mastocytów jest prawidłowa [1].

Najczęściej stosowanym systemem klasyfikacji jest system biorący początek z opracowania Mulikkena i Glowackiego [61], a obecnie uwspółcześiony przez International Society for the Study of Vascular Anomalies [29]. W żadnej z tych klasyfikacji nie ujęto naczyniakowłóknaka młodzieńczego, którego niektórzy badacze zaliczają do malformacji naczyniowych [8,101], inni do naczyniaków [51], a jeszcze inni dowodzą, że jest to zmiana hiperplastyczna, będąca odpowiedzią na zapalenie zatok przynosowych i nosa lub też hamartomata, czy przerost tkanki przyzwójowej [101]. W związku z tym powstaje pytanie kliniczne o molekularne podstawy procesów biologicznych powodujących rozwój tej patologii. Naczyniakowłóknak młodzieńczy jest rzadkim, łagodnym histologicznie, choć złośliwym klinicznie guzem występującym u młodych mężczyzn, ze szczytem zachorowania między 9-19 rokiem życia i stanowiącym 0,05% wszystkich guzów regionu głowy i szyi [53,65]. Dane epidemiologiczne z 1984 r. oceniają występowanie tego guza na 1/5000-50 tys. pacjentów kierowanych w USA do poradni otorinolaryngologicznej

[65]. W Danii szacuje się występowanie tej patologii na 0,4 na milion mieszkańców.

MARKERY ANGIOGENEZY I WASKULOGENEZY W ZMIANACH NACZYNIOWYCH

Od lat są prowadzone liczne badania nad biologią molekularną zmian naczyniowych, zwłaszcza nad podstawowym dla ich patogenezy procesem angiogenezy. Dotychczas oceniano ekspresję znanych markerów związanych z naczyniotworzeniem. W pracach na naczyniakach krwionośnych potwierdzono nadekspresję VEGF, β -FGF, IGF, metaloproteinazy 9 [17]. W różnych malformacjach żylnych wykryto mutacje w receptorze angiopoetyny - TIE-2 [17] oraz podwyższoną ekspresję β -FGF i TGF- β , sugerując udział proliferacji naczyń, a nie tylko ich przerostu w patogenezie tych anomalii [17,70]. W tej grupie zaburzeń wykryto również podwyższone stężenie metaloproteinazy 9 (MMP-9) po przebadaniu wewnątrzmięśniowych malformacji żylnych, potwierdzając powyższą teorię [17,90]. Badano również w naczyniakowłóknaku obecność markerów komórek śródbłonna CD34 [9], czynników wzrostu VEGF i jego receptorów VEGF-1 i -2 [102] oraz receptorów angiopoetyny TIE-1 i TIE-2 [63]. W innym badaniu wykazano w nich ekspresję TGF- β 1 w komórkach śródbłonna i macierzy [93]. W naczyniakowłóknaku młodzieńczym wykryto ponadto obecność metaloproteinaz (MMP) i nadekspresję MMP-1, -2, -9, i -14 [27].

Celem pracy jest przedstawienie białek, których występowanie i znaczenie kliniczne oceniano dotychczas przede wszystkim w nowotworach, ze względu na ich wpływ na proces neoangiogenezy, leżący u podstaw wzrostu guzów i ich rozprzestrzeniania ogólnoustrojowego. Wybrano takie cząsteczki związane z angiogenezą i remodelingiem tkanek, których obecność w naczyniakowłóknaku, malformacjach naczyniowych i guzach naczyniowych nie jest jednoznacznie ustalona lub prace takie nie były prowadzone. Omówiono endoglinę (CD105), białko wewnątrzkomórkowe FLI-1 (friend leukemia integration-1), receptory somatostatynowe (SSTR - somatostatin receptor) oraz białka przestrzeni zewnątrzkomórkowej - stromelizyny 3 (ST-3) i SPARC (secreted protein acidic rich in cysteine). Wyjątek w tej grupie stanowi transporter glukozy typu 1 (GLUT-1 - glucose transporter-1), który jest powszechnie uznanym czynnikiem różnicującym malformacje od naczyniaków

krwionośnych, natomiast niewielu autorów oceniało jego obecność w naczyńiakowłóknaku młodzieńczym.

CHARAKTERYSTYKA OGÓLNA WYBRANYCH MARKERÓW

Transportery glukozy

Transportery glukozy (GLUT - glucose transporters) to grupa białek transbłonowych będących przenośnikami glukozy. Umożliwiają transport glukozy bez nakładu energii z ATP, w obu kierunkach, przez lipofilną błonę komórkową zgodnie z gradientem stężeń [2,54,58]. Dotychczas odkryto 14 izoform białek GLUT, które podzielono na trzy grupy ze względu na homologię początkowych sekwencji genów je kodujących [2,4,54]. Do pierwszej klasy należą GLUT 1-4 oraz GLUT 14. Są to również tzw. transportery klasyczne, z których najlepiej poznano GLUT-1 i GLUT-4 [2]. Klasę II tworzą GLUT - 5,7,9 oraz 11 zwane „nieparzystymi transporterami”, natomiast grupę III stanowią GLUT- 6,8,10,12 i 13, będące „parzystymi transporterami” [4]. Należy podkreślić, że każda klasa różni się pod względem dystrybucji tkankowej, funkcji, powinowactwa do substratu (glukozy i innych heksoz - fruktozy i galaktozy) i kinetyką transportu [2,4,54,58], choć budowa wszystkich przenośników glukozy jest podobna. Izoformy różnią się jedynie domeną cytoplazmatyczną i zewnątrzkomórkową, a część transbłonowa jest stała w swojej strukturze dla wszystkich białek [2,58].

GLUT-1 jest pierwszym białkiem ze wszystkich przenośników glukozy sklonowanym w 1985 r., o największym powinowactwie do glukozy spośród wszystkich GLUT i stąd jego znamienna rola w tkankach o dużym zapotrzebowaniu energetycznym zależnym od metabolizmu glukozy [2]. Obecność GLUT-1 potwierdzono w większości prawidłowych tkanek i komórek, a jego większą ekspresję opisano w erytrocytach, komórkach endothelium naczyń, czy łożyska [2,28,76]. Wykazano ponadto wpływ czynników wzrostu, insuliny i stresu na regulację ekspresji tego białka [2,36]. Zwiększony jest również jego udział w odpowiedzi komórkowej na hipoksję. Uważa się, że nadekspresja GLUT-1 w komórkach wielu nowotworów łagodnych i złośliwych jest odpowiedzią na hipoksję w warunkach zwiększonego metabolizmu glukozy [76]. Do guzów tych należą chłoniaki, rak jelita grubego, guzy przewodu pokarmowego typu GIST (gastrointestinal stromal tumor), rak stercza, płuca, tarczycy i trzustki, nowotwory głowy i szyi, a także liczne mięsaki. GLUT-1 jest ponadto stwierdzany w naczyńiakach, rozstrzygając o roli w diagnostyce różnicowej naczyńiaków i malformacji naczyniowych. W związku z rozbieżnymi danymi dotyczącymi obecności GLUT-1 na komórkach naczyńiakowłóknaka młodzieńczego, klasyfikacja tego guza pozostaje nadal dyskusyjna [76].

Współcześnie klinicznym zastosowaniem GLUT jest badanie PET w diagnostyce i monitorowaniu chorób nowotworowych. Badanie to wykorzystuje zwiększony wychwyt znakowanej glukozy przez komórki cechujące się podwyższonym metabolizmem glukozy, a tym samym zwiększo-

nym poziomem jej przenośników błonowych. Prowadzi się badania nad wykorzystaniem GLUT w terapii przeciwnowotworowej. Wykazano, że zahamowanie transportu glukozy wywołuje apoptozę komórki i zmniejsza proliferację komórek nowotworu. Wykorzystano przeciwciała przeciw GLUT-1 znajdujące się na różnych liniach komórkowych raka płuca i sutka, uzyskując indukcję apoptozy [2,102], natomiast wydaje się, że korzystniejsze może być kliniczne wykorzystanie innych typów GLUT, o profilu bardziej swoistym tkankowo.

GLUT-1 W ZMIANACH NACZYNIOWYCH

Współczesne badania, próbujące dowieść na podstawie oznaczania markera GLUT-1, czy naczyńiakowłóknak młodzieńczy jest malformacją naczyniową, czy guzem naczyniowym nie dają jednoznacznych wyników. Nonogaki i wsp. przebadali 22 przypadki naczyńiakowłóknaków na obecność GLUT-1 i otrzymali wyniki negatywne [66], natomiast rezultaty badań Renkonena i wsp. były odmienne. Wykazali ekspresję GLUT-1 w materiale 27 pacjentów [76].

Endogлина

Endogлина (CD105 - cluster of differentiation 105) jest białkiem, będącym komponentą systemu receptorów TGF-β obecnym na komórkach aktywnego śródbłonka naczyń krwionośnych. Jest białkiem transbłonowym, zbudowanym z dwóch jednostek połączonych mostkiem dwusiarczkowym, tworzącym białko homodimerskie [5,22]. Gen endogliny jest umiejscowiony na 9 chromosomie [22]. Endogлина występuje w dwóch izoformach różniących się długością domeny cytoplazmatycznej (L-CD105 i S-CD105) [22,48]. Mutacje endogliny są czynnikiem etiologicznym choroby Rendu-Oslera-Webera charakteryzującej się dysplazją naczyń krwionośnych, głównie bardzo małego kalibru naczyń żylnych, teleangiektazjami błon śluzowych i skóry, a także malformacjami tętniczo-żylnymi w obrębie narządów wewnętrznych. Nieprawidłowa budowa naczyń doprowadza do masywnych, trudnych do opanowania krwotoków, zagrażających życiu chorego [5,12,22].

Ekspresję endogliny wykazano przede wszystkim na komórkach aktywowanego, proliferującego śródbłonka naczyń. W prawidłowych tkankach ludzkich znajduje się również na komórkach układu sercowo-naczyniowego, w komórkach mięśni gładkich, szpiku kostnego, układu siateczkowo-śródbłonkowego, w nerkach, a ponadto na melanocytach, w łożysku i komórkach rozwijającego się płodu [5,22,48]. Poza tym stwierdzono obecność endogliny w tkankach zapalnych, w gojących się ranach oraz guzach nowotworowych.

Endogлина jest dodatkowym białkiem rodziny receptorów czynnika TGF-β i z tego wynika jej rola w procesach komórkowych. CD105 wiąże się z receptorem TβR-II przede wszystkim w obecności TGF-β, inicjując aktywację szlaków sygnałowych związanych z ALK1 i ALK5 w komórce

endotelium, powodujących przede wszystkim uruchomienie procesów transkrypcji [5,22]. Zauważono, że w komórkach śródbłonna dominuje szlak sygnałowy związany z ALK1, do aktywacji którego jest niezbędna obecność endogliny. Pobudzenie szlaku sygnałowego wywołuje proliferację komórek i ich migrację oraz transkrypcję genów czynników proangiogenetycznych, takich jak Id1, IL1R-like-1 i endogliny [22]. W czasie angiogenezy dominuje aktywacja szlaku związanego z ALK-1, niemniej jednak zwrócono uwagę, że nieobecność ALK-5 hamuje czynność sygnalizacyjną szlaku ALK-1, mimo że aktywacja szlaku ALK-5 pobudza przede wszystkim dojrzewanie komórek a hamuje ich proliferację i migrację, działając przeciwnie do ALK-1 [12, 22,49]. Ekspresja endogliny na komórkach śródbłonna jest stymulowana przez hipoksję, TGF- β , radioterapię, natomiast hamowana jest przez TNF- α [49,59].

Endoglina to potencjalny marker aktywowanego śródbłonna. Wykazano jej obecność w naczyniach licznych nowotworów złośliwych. Uważa się, że może być lepszym markerem prognostycznym u pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym, niż powszechnie stosowane markery naczyniowe, takie jak CD31 lub czynnik von Willebrand (vWF). W wielu pracach udowodniono, że ekspresja endogliny koreluje z obecnością przerzutów odległych raków przewodu pokarmowego, sutka, stercza czy też głowy i szyi, a więc jej poziom może być wykorzystany jako czynnik prognostyczny [19,26].

W diagnostyce przeciwciała przeciw endoglinie znakowane izotopem technetu są wykorzystywane w badaniach obrazowych guzów litych [21]. Innym przykładem wykorzystania jest sprzężenie przeciwciał monoklonalnych przeciw endoglinie z mikropęcherzykami, które mogą być uwidocznione w badaniu USG. Przydatność tej metody wykazano na myszach z przeszczepionym ludzkim rakiem trzustki [32]. Ponadto są prowadzone badania eksperymentalne na zwierzętach w celu określenia przydatności endogliny jako celu terapii przeciwnowotworowej z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych lub sprzężonych z radionuklidami, których wyniki są obiecujące [22,88].

ENDOGLINA W ZMIANACH NACZYNIOWYCH

Endoglina była oceniana jako jeden z markerów mezenchymalnych komórek macierzystych wyekstrahowanych z naczynek dziecięcych [56,99]. Mai i wsp. wykazali, że macierzyste komórki naczynek będących w fazie proliferacji wykazują niski poziom ekspresji [56]. Odmienne wyniki przedstawił zespół Yu i wsp., wskazując na ekspresję m.in. CD105 na komórkach macierzystych naczynek i jednocześnie zwiększoną liczbę tych komórek, różniących się w kierunku tkanki tłuszczowej, właśnie w fazie proliferacji naczynek [99].

Ponadto badano ekspresję endogliny w komórkach śródbłonna w guzie epithelioid haemangioendothelioma w płucach u kilku pacjentów [11]. Przebadano również

malformacje naczyniowe i wykazano obecność CD105 na ich komórkach w małej grupie dziecięcych malformacji tętniczo-żylnych w mózgu (n=28) [87]. Wyniki badania wykazały większą ekspresję tego białka w grupie dziecięcej w porównaniu z grupą dorosłych pacjentów. Sure i wsp. potwierdzili obecność endogliny w 63% przypadków mózgowych malformacji tętniczo-żylnych [85].

W naczyniakowlókniaku młodzieńczym jedynie Nonogaki przedstawił pracę opartą na grupie 22 przypadków, wskazującą na obecność endogliny w obrębie tego guza [66].

FLI-1

Gen *FLI-1* (friend leukemia integration-1) u człowieka umiejscowiony na chromosomie 11q23 koduje dwa białka p51 oraz p48 [10]. FLI-1 należy do rodziny białek ETS (E26 transformation-specific), czynników transkrypcji wiążących DNA. Grupa ETS to białka funkcjonujące jako aktywatory lub supresory promotorów genowych. FLI-1 bierze udział w proliferacji komórek i nowotworzeniu oraz różnicowaniu komórek śródbłonna [30]. W prawidłowych komórkach wykazano ekspresję FLI-1 w komórkach śródbłonna oraz komórkach hematopoezy, w tym limfocytów T [30, 55]. Folpe i wsp. oraz Nilsson i wsp. opisali występowanie FLI-1 w śródbłonnku naczyń żylnych i tętniczych oraz limfatycznych [31]. Niski poziom ekspresji zaobserwowano jednak w komórkach niezwiązanych z hematopoezą - w płucach, sercu, jajnikach [10,92]. W badaniach na zwierzętach wykazano ekspresję FLI-1 we wczesnej embriogenezie w komórkach endothelium oraz hemangioblastycznych, będących prekursorami komórek śródbłonna i hematopoetycznych, wskazując na rolę FLI-1 w różnicowaniu prymitywnej mezenchymy [30,55].

FLI-1 ma zastosowanie kliniczne w różnicowaniu guzów naczyniowych od nienaczyniowych. Jego swoistość i czułość przewyższa właściwości określone dla innych standardowo stosowanych markerów naczyniowych, takich jak CD31, CD34, czy vWF. Wadą FLI-1 jako markera guzów naczyniowych jest jednak niemożność rozróżnienia guzów naczyniowych łagodnych od złośliwych, a także ich pochodzenia od naczyń żylnych, tętniczych lub limfatycznych [30]. Podstawowym zastosowaniem jest obecnie diagnostyka mięsaka Ewinga oraz PNET (primitive neuroectodermal tumor) [31]. FLI-1 jest również obecny w liniach komórkowych ludzkiej erytroleukemii (podtyp M6 ostrej białaczki szpikowej z rozrostem układu czerwono- i białokrwinkowego) oraz jednej z postaci FLI-1b w białaczkach limfatycznych B [92]. Badania nad mechanizmem transformacji nowotworowej w erytroleukemii wykazały synergistyczny wpływ sygnalizacji wewnątrzkomórkowej zależnej od erytropoetyny (Epo) oraz FLI-1 na proliferację komórek [40]. Ponadto nadekspresja FLI-1 blokuje różnicowanie komórek erytroidalnych [3]. Z tego wynika, że FLI-1 jest czynnikiem modulującym wpływ erytropoetyny na komórki progenitorowe linii erytroidalnej. W innym badaniu udowodniono hamującą rolę FLI-1 w fibroblastach w procesie apoptozy [98]. Co więcej, zwiększona

ekspresja FLI-1 w erytroblastach powodowała uaktywnienie cyklu komórkowego, zahamowanie apoptozy oraz wydłużenie przeżycia komórki [72].

Poza rolą w transformacji onkogennej stwierdzono regulatorową rolę FLI-1 w procesach autoimmunologicznych na modelu zwierzęcym. Wzrost ekspresji tego czynnika transkrypcji u myszy transgenicznych powodował immunologiczną chorobę nerek z towarzyszącą splenomegalią, hiperplazją limfocytów B oraz hipergammaglobulinemią, a ponadto nadmierne wytwarzanie autoreaktywnych limfocytów i przeciwciał [100].

FLI-1 W ZMIANACH NACZYNIOWYCH

Jest niewiele doniesień dotyczących ekspresji FLI-1 w złośliwych guzach naczyniowych, np. naczyniakomięsakach [15,30] oraz w łagodnych naczyniakach [30]. Kryvenko i wsp. natomiast przeprowadzili badanie na 8 przypadkach naczyniaków jądra, wykazując na nich ekspresję FLI-1 [46].

Nie ma prac oceniających występowanie tego białka w malformacjach naczyniowych, a w naczyniakowłóknaku młodzieńczym przeprowadzono dotychczas jedno takie badanie [66].

Stromelizyna 3

Stromelizyna 3 (ST-3) należy do rodziny metaloproteinaz macierzowych (MMP - matrix metalloproteinase). Są to białka enzymatyczne wydzielane do przestrzeni zewnątrzkomórkowej lub związane z błonami komórkowymi. Dotychczas poznano 21 enzymów, które podzielono na podgrupy różniące się nieznacznie budową czwartorzędową oraz substratami reakcji enzymatycznej. Wszystkie MMP są zbudowane z proteptydu, w którego obrębie znajduje się peptyd sygnałowy kierujący MMP do miejsca docelowego oraz domenę katalityczną. Stromelizyna 3 mimo nazwy nie należy do grupy stromelizyn, a do tzw. „pozostałych metaloproteinaz” ze względu na inną swoistość substratową. Rozkłada lamininę, inhibitor 1 proteinazy oraz antytrypsynę [52]. Nazwę metaloproteinazy zawdzięcza obecności cynku i wapnia w domenie katalitycznej.

Stromelizyna 3 jest stosunkowo niedawno odkrytą cząsteczką w macierzy międzykomórkowej raka sutka [78]. Dotychczasowe badania wykazały jej ekspresję w komórkach pochodzenia mezenchymalnego podczas procesów przebudowy tkankowej, podczas embriogenezy oraz inwolucji tkanek [78]. Aktywność ST-3 rozpoznano również w chorobach nienowotworowych, w których występuje przebudowa tkankowa, np. tworzenie blaszki miażdżycowej, czy reumatoidalne zapalenie stawów oraz podczas procesów naprawy [78,95]. Ponadto ekspresję MMP-11 wykazują niektóre nowotwory łagodne oraz większość ludzkich raków (sotka, płuca, jajnika, stercza, żołądka, jelita cienkiego, macicy, okrężnicy, krtani, przełyku, trzustki, pęcherza moczowego, skóry, czy też raków rejonu głowy i szyi) [78,86]. Zauważono również nadekspresję

stomelizyny 3 w guzie pierwotnym, z częstotliwością zależną od miejsca pochodzenia nowotworu, a rzadziej w przerzutach. Dodatkowo stwierdzono, że za ekspresję tego białka są odpowiedzialne komórki mezenchymy będącej środowiskiem dla guza pierwotnego, a nie komórki raka [78,96]. Rio opisał najważniejsze funkcje ST-3 w procesie rozwoju i uogólnienia choroby nowotworowej. Na podstawie przeglądu literatury wykazał, że ST-3 nie jest onkogenem ani genem supresorowym, nie ma też bezpośredniego wpływu na transformację nowotworową komórek. Nie działa niszcząco na błonę podstawną umożliwiając inwazję nowotworową, ale ułatwia zagnieżdżenie komórek rakowych po przejściu przez błonę podstawną. Wykazuje aktywność przeciwdziałającą apoptozie, natomiast ogranicza procesy uogólnienia choroby nowotworowej przez hamowanie angiogenezy [13,78].

Klinicznie stromelizyna 3 jest czynnikiem rokowniczym w rakach różnego pochodzenia. Zwiększona ekspresja MMP-11 wiąże się ze złym rokowaniem w rakach głowy i szyi, przełyku, czy sutka [60,78,96]. W raku pęcherza moczowego ST-3 koreluje z bardziej agresywnym typem raka [7]. Zauważono również, że ST-3 jest związana z zajęciem węzłów chłonnych w raku olbrzymiokomórkowym płuca [24]. Proponuje się więc wykorzystanie ST-3 w diagnostyce i ocenie rokowania w przebiegu choroby nowotworowej. Jednocześnie stanowi ona doskonały cel terapii przeciwnowotworowej, ponieważ jej największe stężenie obserwuje się w bliskim sąsiedztwie guza [6].

STROMELIZYNA 3 W ZMIANACH NACZYNIOWYCH

Brak jest danych literaturowych dotyczących badań nad tym białkiem w guzach i malformacjach naczyniowych. Natomiast tylko Nonogaki i wsp. oceniali jej ekspresję na komórkach naczyniakowłóknaka młodzieńczego [66], wykazując jej ekspresję we wszystkich przebadanych guzach.

SPARC

Innym białkiem przestrzeni zewnątrzkomórkowej, należącym do grupy protein rozluźniających włókna macierzy i utrzymujących umiarkowany poziom przylegania komórek jest SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) [73]. Jest białkiem wydzielanym przejściowo do macierzy zewnątrzkomórkowej. Do tej grupy należą ponadto białka o odmiennej strukturze niż SPARC, takie jak trombospodyna 1 i 2 oraz tenascyna.

SPARC (osteonektyna, BM-40) ulega ekspresji podczas procesów rozwojowych oraz w wyniku uszkodzenia komórek [73,81]. Wchodząc w interakcję z podstawowymi elementami strukturalnymi macierzy zewnątrzkomórkowej, takimi jak kolagen, fibronektyna, czy witronektyna, a także współdziałając z czynnikami wzrostu (VEGF, β FGF) i wpływając na ekspresję macierzowych metaloproteinaz oraz na cytoarchitekturę poszczególnych komórek, wykazuje swoją szczególną rolę w regulacji adhezji komórkowej do składników macierzy [35,50,73,79]. W badaniach

przeprowadzonych na myszach SPARC-null wykazano zaburzenia cytoarchitektury i zmiany w cyklu komórkowym, dochodząc do wniosku, że SPARC może wpływać na proliferację przez regulację cytoplazmatycznych włókien aktynowych i kinazy związane z integrzyną [14,73].

Rola osteonektyny była wielokrotnie badana w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Wyniki tych badań nie były jednoznaczne, wskazując niekiedy przeciwstawne działanie SPARC w różnych guzach. W większości nowotworów złośliwych BM-40 jest związana z większą agresywnością guzów oraz gorszym rokowaniem. W czerniaku złośliwym, dla przykładu, ekspresja SPARC jest skojarzona z przemianą typu nabłonkowego w bardziej agresywny fenotyp mezenchymalny [80,84]. W raku sutka potwierdzono również, że nadekspresja SPARC jest związana z bardziej inwazyjnym i mniej zróżnicowanym charakterem nowotworu, co wiąże się z niską przeżywalnością pacjentów [42,91]. W guzach mózgu wykazano zwiększone stężenia osteonektyny w glejakach, w których działanie SPARC polega na ułatwieniu rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych oraz zahamowaniu ich apoptozy [83]. Inne badania wykazały, iż SPARC przez regulację macierzowych metaloproteinaz, ułatwia powstawanie przerzutów tych nowotworów [35,50,57]. Ponadto sugeruje się rolę osteonektyny w promocji angiogenezy, jako czynnika korelującego z progresją raka sutka ze stanu *in situ* w postać inwazyjną. Stwierdzono bowiem nadekspresję BM-40 oraz VE-kadheryny w naczyniach guza i na komórkach macierzy raka sutka [69]. Do przeciwnych wniosków doszli Kobliński i wsp., którzy uważają, że funkcja SPARC polega na blokowaniu rozwoju przerzutów raka sutka do różnych narządów, w tym płuc i kości. Sugerowany mechanizm tego działania obejmuje zahamowanie procesu agregacji płytek i komórek nowotworu [45]. Innym przykładem działania przeciwnowotworowego tego białka są nerwiaki płodowe, w których wykazano istotne zaburzenie wzrostu nowotworu w wyniku ekspresji osteonektyny przez komórki Schwanna [20]. Zauważono ponadto, że BM-40 może działać supresyjnie na komórki raka jajnika wpływając na oś VEGF-MMP [82]. Tym niemniej w innych pracach przedstawiono odmienne wnioski, wskazując większą inwazyjność raka jajnika związaną z nadekspresją SPARC w komórkach macierzy. Być może SPARC odmiennie działa na nowotwór w zależności od źródła jego pochodzenia - komórki guza lub komórki macierzy gospodarza [16]. Podobnie sprzeczne są wyniki badań nad rolą SPARC w raku jelita grubego. Obecność SPARC zmniejsza oporność komórek raka na stosowaną chemioterapię, działa proapoptotycznie przez prokaspazę 8, a także poprawia rokowanie pacjentów z rakiem okrężnicy [97]. Jednak osteonektyna wraz z tenascyną C ma zwiększać inwazyjność raka okrężnicy i ułatwiać powstawanie przerzutów do wątroby [64].

Dwojaki jest również udział SPARC w angiogenezie. Pierwotnie stwierdzono wydzielanie osteonektyny przez komórki śródbłonna, a inne badania ujawniły hamujący wpływ tego białka na cykl komórkowy endotelium wskazując na funkcję hamującą naczyniotworzenie [33].

Natomiast w czerniaku złośliwym, a także w degeneracyjnej stenozie aortalnej działa pobudzająco na proces angiogenezy [75]. Ponieważ zauważono interakcję SPARC z VEGF i TGF- β 1, przypuszcza się że działanie pro- i anty-angiogenne białka SPARC zależy od współdziałania z odpowiednimi czynnikami wzrostu w określonym środowisku [67,73].

Proponuje się wykorzystanie SPARC w detekcji wczesnej postaci czerniaka złośliwego [43] oraz do określenia poziomu złośliwości raka sutka [69, 74]. Ponadto ze względu na wysoką ekspresję w licznych nowotworach złośliwych zarówno przez komórki guzów, jak i otaczającej je macierzy gospodarza stanowi doskonały cel terapii przeciwnowotworowej [73].

SPARC W ZMIANACH NACZYNIOWYCH

W dostępnym piśmiennictwie brak jest prac oceniających występowanie SPARC w naczyniakowłóknaku młodzieńczym, poza badaniem Nonagaki i wsp. [66]. Doniesienia, dotyczące ekspresji SPARC w guzach naczyniowych sprowadzają się jedynie do pracy Gallota i wsp., w której badano nawracające naczyniaki kosmówkowe na obecność osteonektyny [34]. W 2013 r. ukazała się praca dotycząca ekspresji SPARC w mezenchymalnych komórkach macierzystych wyekstrahowanych z naczyniaków dziecięcych. Obecność osteonektyny ma korelować z różnicowaniem tych komórek w kierunku osteoblastów [44]. Jednak konieczne jest prowadzenie dalszych badań określających ekspresję tego białka w naczyniakach.

Somatostatyna

Somatostatyna (SST – somatostatin) jest peptydem wydzielanym przez ośrodki podwzgórzowe w celu zahamowania sekrecji hormonu wzrostu z przysadki mózgowej. Jednak badania wykazały jej ekspresję w różnych tkankach organizmu: w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, w tkankach poza układem nerwowym, zwłaszcza w przewodzie pokarmowym, trzustce, tarczycy, szpiku kostnym czy nerkach [71]. Działa na komórki przez wiele swoistych receptorów błonowych. W latach 1992-1994 zidentyfikowano pięć genów kodujących pięć rodzajów receptorów somatostatynowych (sstr 1-5) [39,41]. Gen każdego z podtypów leży na innym chromosomie: sst1- ch14, sst2-ch 17, sst3- ch22, sst4- ch20, sst5- ch16.

Badania wykazały różną dystrybucję poszczególnych receptorów w tkankach. Wszystkie typy receptorów ulegają ekspresji jednocześnie w tkance mózgowej, przysadce, trzustce, przewodzie pokarmowym, jednak w mięśniach dominuje SSTR3, a w płucach SSTR4, w śliniance przysusznej SSTR2b i 5, oskrzelach SSTR 1, 2b, 3,4,5, a w przytarczycach typ 1, 3, 4.

Receptory somatostatynowe są zbudowane z siedmiu transbłonowych glikoproteinowych domen, połączonych ze sobą krótkimi pętlami. N-końce wystają poza błonę komórkową do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, a C-

-koniec jest zanurzony w cytoplazmie i przez fosforylację bierze udział w przekaznictwie sygnałowym. Natywna somatostatyna łączy się z każdym podtypem z dużym powinowactwem. Wiadomo, że utworzenie kompleksu ligand-receptor indukuje białko G, co wywołuje aktywację wielu wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, wywołując różny skutek. Udowodniono, że SST5 bezpośrednio hamuje wydzielanie insuliny z komórek beta trzustki, a SST1 wzrost nowych naczyń w ludzkiej pępowinie. Nie jest możliwe jednoznaczne ustalenie funkcji poszczególnych typów receptorów, ponieważ kilka typów bierze udział jednocześnie w realizacji danego działania biologicznego. Badając funkcje somatostatyny potwierdzono jej wielokierunkową aktywność, przede wszystkim hamującą. Zauważono, że somatostatyna hamuje wydzielanie endokrynne hormonów wzrostu, hormonów tarczycy, glukagonu, insuliny, a także egzokrynne np. enzymów trawiennych; działa jako neuroprzekaznik wpływając modulując na sen; immunomodulator - przez hamowanie wydzielania cytokin prozapalnych oraz wykazuje bezpośrednią aktywność antyproliferacyjną, nie przez hormon wzrostu, lecz przez błonowe receptory somatostatynowe, powodując zahamowanie wzrostu komórek oraz indukcję apoptozy (SSTR3) [38,71]. SST-14 (krótszy peptyd) natomiast hamuje angiogenezę, przez bezpośrednie działanie antyproliferacyjne na komórki śródbłónka naczyń [71]. Wykazano, że receptorem odpowiedzialnym za hamowanie angiogenezy jest SSTR2, obecny na komórkach śródbłónka naczyń proliferujących, a którego brak jest w naczyniach nieproliferujących, w których ekspresji ulegają SSTR1 [23,47]. Watson i wsp. udowodnili, że zahamowanie naczyniotworzenia przez aktywację receptora typu 2 zdarza się na skutek nie tylko zahamowania cyklu komórkowego, ale i wzbudzenia apoptozy [47,103].

Receptory somatostatynowe były dokładnie badane w wielu patologich, jednak przede wszystkim określono ich ekspresję w tkankach nowotworowych. Udowodniono ich obecność na komórkach raka sutka, jelita grubego, nerki, drobnokomórkowego raka płuca i niektórych rodzajów chłoniaków, guzów endokrynnych, raka rdzeniastego tarczycy, jajnika, nerwiaka płodowego, czy oponiaków [47,77]. Jednak najczęściej badań nad SSTR, zarówno z zakresu diagnostyki, jak i terapii dotyczy guzów neuroendokrynnych głównie przewodu pokarmowego oraz dolnych dróg oddechowych. Stwierdzono ponadto, że receptory somatostatynowe są obecne nie tylko na komórkach guza, ale również naczyń okولوجowych [47,77]. Wykryto je także w przerzutach nowotworowych do węzłów chłonnych, kości, czy płuc [47]. Inne patologie, w których oceniono obecność receptorów somatostatynowych to choroby zapalne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów [47].

Receptory somatostatynowe są wykorzystywane w diagnostyce obrazowej np. guzów neuroendokrynnych, gdzie stosuje się analogi somatostatyny znakowane radionuklidem w celu detekcji ich wiązania z receptorem za pomocą scyntygrafii, a bardziej współcześnie w PET-TK [25]. Prowadzone są też prace nad wykorzystaniem

radiofarmaceutyków do terapii celowanej zmian nowotworowych [18]. Natomiast w reumatoidalnym zapaleniu stawów opornym na leczenie standardowe stwierdzono poprawę po zastosowaniu analogu somatostatyny [47,68].

SSTR W ZMIANACH NACZYNIOWYCH

Receptory somatostatynowe w naczyniakowłóknaku były oceniane przez nasz zespół w grupie 9 pacjentów w badaniach immunohistochemicznych. Wyniki potwierdziły występowanie wszystkich typów receptorów w materiale, z przeważającą ekspresją SSTR2A [47]. Nie ma natomiast prac bezpośrednio wskazujących na obecność tych receptorów w naczyniakach krwionośnych i malformacjach naczyniowych. Pośrednio wskazano na ich obecność w naczyniakach przez zastosowanie scyntygrafii z analogiem somatostatyny do diagnostyki tych zmian u kilku pacjentów [62,94]. Nieliczne prace świadczące o obecności SSTR w malformacjach naczyniowych są oparte na grupie przypadków z angiodyspazją i chorobą Rendu-Oslera-Webera, leczonych analogiem somatostatyny, w celu zapobiegania krwotokom z przewodu pokarmowego. Wyniki tych prac nie są jednak spójne, co ogranicza wnioskowanie o nasileniu ekspresji receptorów SSTR w tych anomaliach.

PODSUMOWANIE

W pracy przedstawiono współczesne kierunki prowadzonych badań nad patogenezą zmian naczyniowych na poziomie molekularnym. Należy podkreślić znaczenie poszukiwań w tych patologich nowych markerów angiogenezy i remodelingu tkanek, ponieważ są to procesy będące podstawą patofizjologii tych zmian. Omówione białka należące do grup różniących się zarówno funkcją, jak i umiejscowieniem (białka macierzy zewnątrzkomórkowej, białka błonowe oraz wewnątrzjądrowe), są przykładami stosunkowo dobrze poznanych w onkologii markerów naczyniotworzenia (poza GLUT-1). Przegląd literatury dotyczącej ich obecności w zmianach naczyniowych jest jednak ubogi, natomiast potencjał kliniczny tych białek, jak wykazano w pracy, jest ogromny. Nasuwa się więc niepodważalny wniosek, że wskazane byłoby dalsze prowadzenie badań na obecność CD105, FLI-1, receptorów somatostatynowych, czy też białka SPARC i ST-3 nie tylko ze względu na rozwój wiedzy dotyczącej patofizjologii zmian naczyniowych, ale również - jeśli nie przede wszystkim - ze względu na możliwość zastosowania w diagnostyce, a w przyszłości w terapii celowanej tych patologii.

Innym problemem jest niepoznana do końca etiopatogeneza naczyniakowłóknaka młodzieńczego oraz jego miejsce w klasyfikacji anomali naczyniowych. Dlatego określenie profilu molekularnego zmian naczyniowych (anomali naczyniowych i naczyniakowłóknaka młodzieńczego) mogłoby, poza uzupełnieniem wiedzy o biologii tych zmian, pozwolić na sprecyzowanie obowiązujących dla nich systemów klasyfikacji. Stąd istotne dalsze badania oceniające ekspresję, m.in. transportera glukozy GLUT-1 na komórkach naczyniakowłóknaka młodzieńczego.

PIŚMIENICTWO

- [1] Adams D.M., Lucky A.W.: Cervicofacial vascular anomalies. I. Hemangiomas and other benign vascular tumors. *Semin. Pediatr. Surg.*, 2006; 15: 124-132
- [2] Adekola K., Rosen S.T., Shanmugam M.: Glucose transporters in cancer metabolism. *Curr. Opin. Oncol.*, 2012; 24: 650-654
- [3] Athanasiou M., Mavrothalassitis G., Sun-Hoffman L., Blair D.G.: FLI-1 is a suppressor of erythroid differentiation in human hematopoietic cells. *Leukemia*, 2000; 14: 439-445
- [4] Augustin R.: The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. *IUBMB Life*, 2010; 62: 315-333
- [5] Barbara N.P., Wrana J.L., Letarte M.: Endoglin is an accessory protein that interacts with the signaling receptor complex of multiple members of the transforming growth factor- β superfamily. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 584-594
- [6] Basset P., Bellocq J.P., Lefebvre O., Noël A., Chenard M.P., Wolf C., Anglard P., Rio M.C.: Stromelysin-3: a paradigm for stroma-derived factors implicated in carcinoma progression. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1997; 26: 43-53
- [7] Basset P., Wolf C., Chambon P.: Expression of the stromelysin-3 gene in fibroblastic cells of invasive carcinomas of the breast and other human tissues: a review. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1993; 24: 185-193
- [8] Beham A., Beham-Schmid C., Regauer S., Auböck L., Stammberger H.: Nasopharyngeal angiofibroma: true neoplasm or vascular malformation? *Adv. Anat. Pathol.*, 2000; 7: 36-46
- [9] Beham A., Regauer S., Beham-Schmid C., Kainz J., Stammberger H.: Expression of CD34-antigen in nasopharyngeal angiofibromas. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 1998; 44: 245-250
- [10] Ben-David Y., Giddens E.B., Letwin K., Bernstein A.: Erythroleukemia induction by Friend murine leukemia virus: insertional activation of a new member of the ets gene family, Fli-1, closely linked to c-ets-1. *Genes Dev.*, 1991; 5: 908-918
- [11] Białas M., Papla B., Bulanda A.: Immunohistochemical investigation of selected endothelial markers in pulmonary epithelioid haemangioendothelioma. *Pol. J. Pathol.*, 2011; 62: 236-240
- [12] Bobik A.: Transforming growth factor- β s and vascular disorders. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 1712-1720
- [13] Boulay A., Masson R., Chenard M.P., El Fahime M., Cassard L., Bellocq J.P., Sautes-Fridman C., Basset P., Rio M.C.: High cancer cell death in syngeneic tumors developed in host mice deficient for the stromelysin-3 matrix metalloproteinase. *Cancer Res.*, 2001; 61: 2189-2193
- [14] Bradshaw A.D., Francki A., Motamed K., Howe C., Sage E.H.: Primary mesenchymal cells isolated from SPARC-null mice exhibit altered morphology and rates of proliferation. *Mol. Biol. Cell*, 1999; 10: 1569-1579
- [15] Brown J.G., Folpe A.L., Rao P., Lazar A.J., Paner G.P., Gupta R., Parakh R., Cheville J.C., Amin M.B.: Primary vascular tumors and tumor-like lesions of the kidney: a clinicopathologic analysis of 25 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2010; 34: 942-949
- [16] Brown T.J., Shaw P.A., Karp X., Huynh M.H., Begley H., Ringuette M.J.: Activation of SPARC expression in reactive stroma associated with human epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 1999; 75: 25-33
- [17] Buckmiller L.M., Richter G.T., Suen J.Y.: Diagnosis and management of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Oral Dis.*, 2010; 16: 405-418
- [18] Campana D., Capurso G., Partelli S., Nori F., Panzuto F., Tamburino D., Cacciari G., Delle Fave G., Falconi M., Tomassetti P.: Radiolabelled somatostatin analogue treatment in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: factors associated with response and suggestions for therapeutic sequence. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2013; 40: 1197-1205
- [19] Chien C.Y., Su C.Y., Hwang C.F., Chuang H.C., Chen C.M., Huang C.C.: High expressions of CD105 and VEGF in early oral cancer predict potential cervical metastasis. *J. Surg. Oncol.*, 2006; 94: 413-417
- [20] Chlenski A., Liu S., Baker L.J., Yang Q., Tian Y., Salwen H.R., Cohn S.L.: Neuroblastoma angiogenesis is inhibited with a folded synthetic molecule corresponding to the epidermal growth factor-like module of the follistatin domain of SPARC. *Cancer Res.*, 2004; 64: 7420-7425
- [21] Costello B., Li C., Duff S., Butterworth D., Khan A., Perkins M., Owens S., Al-Mowallad A.F., O'Dwyer S., Kumar S.: Perfusion of ^{99m}Tc -labeled CD105 Mab into kidneys from patients with renal carcinoma suggests that CD105 is a promising vascular target. *Int. J. Cancer*, 2004; 109: 436-441
- [22] Dallas N.A., Samuel S., Xia L., Fan F., Gray M.J., Lim S.J., Ellis L.M.: Endoglin (CD105): a marker of tumor vasculature and potential target for therapy. *Clin. Cancer Res.*, 2008; 14: 1931-1937
- [23] Dasgupta P.: Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia, and angiogenesis. *Pharmacol. Ther.*, 2004; 102: 61-85
- [24] Delebecq T.J., Porte H., Zerimech F., Copin M.C., Gouyer V., Dacquembonne E., Balduyck M., Wurtz A., Huet G.: Overexpression level of stromelysin 3 is related to the lymph node involvement in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2000; 6: 1086-1092
- [25] Demirci E., Ocak M., Kabasakal L., Araman A., Ozsoy Y., Kanmaz B.: Comparison of Ga-68 DOTA-TATE and Ga-68 DOTA-LAN PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours: preliminary results. *Nucl. Med. Commun.*, 2013; 34: 727-732
- [26] Ding S., Li C., Lin S., Yang Y., Liu D., Han Y., Zhang Y., Li L., Zhou L., Kumar S.: Comparative evaluation of microvessel density determined by CD34 or CD105 in benign and malignant gastric lesions. *Hum. Pathol.*, 2006; 37: 861-866
- [27] Duerr S., Wendler O., Aigner T., Karosi S., Schick B.: Metalloproteinases in juvenile angiofibroma - a collagen rich tumor. *Hum. Pathol.*, 2008; 39: 259-268
- [28] Eckert A.W., Lautner M.H., Schutze A., Taubert H., Schubert J., Bilkenroth U.: Coexpression of hypoxia-inducible factor-1 α and glucose transporter-1 is associated with poor prognosis in oral squamous cell carcinoma patients. *Histopathology*, 2011; 58: 1136-1147
- [29] Enjolras O.: Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J. Dermatol.*, 1997; 24: 701-710
- [30] Folpe A.L., Chand E.M., Goldblum J.R., Weiss S.W.: Expression of Fli-1, a nuclear transcription factor, distinguishes vascular neoplasms from potential mimics. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2001; 25: 1061-1066
- [31] Folpe A.L., Hill C.E., Parham D.M., O'Shea P.A., Weiss S.W.: Immunohistochemical detection of FLI-1 protein expression: a study of 132 round cell tumors with emphasis on CD99-positive mimics of Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2000; 24: 1657-1662
- [32] Fonsatti E., Jekunen A.P., Kairemo K.J., Coral S., Snellman M., Nicotra M.R., Natali P.G., Altomonte M., Maio M.: Endoglin is a suitable target for efficient imaging of solid tumors: in vivo evidence in a canine mammary carcinoma model. *Clin. Cancer Res.*, 2000; 6: 2037-2043
- [33] Funk S.E., Sage E.H.: Differential effects of SPARC and cationic SPARC peptides on DNA synthesis by endothelial cells and fibroblasts. *J. Cell. Physiol.*, 1993; 154: 53-63
- [34] Gallot D., Marceau G., Laurichesse-Delmas H., Vanlieferinghen P., Dechelotte P.J., Lemery D., Sapin V.: The changes in angiogenic gene

expression in recurrent multiple chorioangiomas. *Fetal Diagn. Ther.*, 2007; 22: 161-168

[35] Gilles C., Bassuk J.A., Pulyaeva H., Sage E.H., Foidart J.M., Thompson E.W.: SPARC/osteonectin induces matrix metalloproteinase 2 activation in human breast cancer cell lines. *Cancer Res.*, 1998; 58: 5529-5536

[36] Grabellus F., Nagarajah J., Bockisch A., Schmid K.W., Sheu S.Y.: Glucose transporter 1 expression, tumor proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma. *Clin. Nucl. Med.*, 2012; 37: 121-127

[37] Greene A.K., Kim S., Rogers G.F., Fishman S.J., Olsen B.R., Mulliken J.B.: Risk of vascular anomalies with Down syndrome. *Pediatrics*, 2008; 121: e135-e140

[38] Hajdu I., Szentirmai E., Obal F.Jr., Krueger J.M.: Different brain structures mediate drinking and sleep suppression elicited by the somatostatin analog, octreotide, in rats. *Brain Res.*, 2003; 994: 115-123

[39] Hofland L.J., Lamberts S.W.: The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocr. Rev.*, 2003; 24: 28-47

[40] Howard J.C., Berger L., Bani M.R., Hawley R.G., Ben-David Y.: Activation of the erythropoietin gene in the majority of F-MuLV-induced erythroleukemias results in growth factor independence and enhanced tumorigenicity. *Oncogene*, 1996; 12: 1405-1415

[41] Hoyer D., Bell G.I., Berelowitz M., Epelbaum J., Feniuk W., Humphrey P.P., O'Carroll A.M., Patel Y.C., Schonbrunn A., Taylor J.E., Reisine T.: Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1995; 16: 86-88

[42] Iacobuzio-Donahue C.A., Argani P., Hempen P.M., Jones J., Kern S.E.: The desmoplastic response to infiltrating breast carcinoma: gene expression at the site of primary invasion and implications for comparisons between tumor types. *Cancer Res.*, 2002; 62: 5351-5357

[43] Ikuta Y., Nakatsura T., Kageshita T., Fukushima S., Ito S., Wakamatsu K., Baba H., Nishimura Y.: Highly sensitive detection of melanoma at an early stage based on the increased serum secreted protein acidic and rich in cysteine and glypican-3 levels. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 8079-8088

[44] Itinteang T., Vishvanath A., Day D.J., Tan S.T.: Mesenchymal stem cells in infantile haemangioma. *J. Clin. Pathol.*, 2011; 64: 232-236

[45] Koblinski J.E., Kaplan-Singer B.R., VanOsdol S.J., Wu M., Engbring J.A., Wang S., Goldsmith C.M., Piper J.T., Vostal J.G., Harms J.F., Welch D.R., Kleinman H.K.: Endogenous osteonectin/SPARC/BM-40 expression inhibits MDA-MB-231 breast cancer cell metastasis. *Cancer Res.*, 2005; 65: 7370-7377

[46] Kryvenko O.N., Epstein J.I.: Testicular hemangioma: a series of 8 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2013; 37: 860-866

[47] Kukwa W., Andrysiak R., Kukwa A., Hubalewska-Dydejczyk A., Gronkiewicz Z., Wojtowicz P., Krollick L., Wierzchowski W., Grochowski T., Czarnecka A.M.: ^{99m}Tc-octreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype expression in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Head Neck*, 2011; 33: 1739-1746

[48] Lastres P., Letamendia A., Zhang H., Rius C., Almendro N., Raab U., López L.A., Langa C., Fabra A., Letarte M., Bernabéu C.: Endoglin modulates cellular responses to TGF- β 1. *J. Cell. Biol.*, 1996; 133: 1109-1121

[49] Lebrin F., Deckers M., Bertolino P., Ten Dijke P.: TGF- β receptor function in the endothelium. *Cardiovasc. Res.*, 2005; 65: 599-608

[50] Ledda M.F., Adris S., Bravo A.I., Kairiyama C., Bover L., Chernajovsky Y., Mordoh J., Podhajcer O.L.: Suppression of SPARC expression by antisense RNA abrogates the tumorigenicity of human melanoma cells. *Nat. Med.*, 1997; 3: 171-176

[51] Liang J., Yi Z., Lianq P.: The nature of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2000; 123: 475-481

[52] Lipka D., Boratyński J.: Metaloproteinazy MMP. Struktura i funkcja. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 328-336

[53] Lund V.J., Stammberger H., Nicolai P., Castelnovo P., Beal T., Beham A., Bernal-Sprekelsen M., Braun H., Cappabianca P., Carrau R., Cavallo L., Clarici G., Draf W., Esposito F., Fernandez-Miranda J. i wsp.: European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol. Suppl.*, 2010; 48 (Suppl. 22): 1-143

[54] Macheda M.L., Rogers S., Best J.D.: Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J. Cell. Physiol.*, 2005; 202: 654-662

[55] Mager A.M., Grapin-Botton A., Ladjali K., Meyer D., Wolff C.M., Stiegler P., Bonnin M.A., Remy P.: The avian fli gene is specifically expressed during embryogenesis in a subset of neural crest cells giving rise to mesenchyme. *Int. J. Dev. Biol.*, 1998; 42: 561-572

[56] Mai H.M., Zheng J.W., Wang Y.A., Yang X.J., Zhou Q., Qin Z.P., Li K.L.: CD133 selected stem cells from proliferating infantile hemangioma and establishment of an *in vivo* mice model of hemangioma. *Chin. Med. J.*, 2013; 126: 88-94

[57] McClung H.M., Thomas S.L., Osenkowski P., Toth M., Menon P., Raz A., Fridman R., Rempel S.A.: SPARC upregulates MT1-MMP expression, MMP-2 activation, and the secretion and cleavage of galectin-3 in U87MG glioma cells. *Neurosci. Lett.*, 2007; 419: 172-177

[58] Medina R.A., Owen G.I.: Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biol. Res.*, 2002; 35: 9-26

[59] Mercado-Pimentel M.E., Hubbard A.D., Runyan R.B.: Endoglin and Alk5 regulate epithelial-mesenchymal transformation during cardiac valve formation. *Dev. Biol.*, 2007; 304: 420-432

[60] Muller D., Wolf C., Abecassis J., Millon R., Engelmann A., Bronner G., Rouyer N., Rio M.C., Eber M., Methlin G., Chambon P., Basset P.: Increased stromelysin 3 gene expression is associated with increased local invasiveness in head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Res.*, 1993; 53: 165-169

[61] Mulliken J.B., Glowacki J.: Classification of pediatric vascular lesions. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1982; 70: 120-121

[62] Müssig K., Oksüz M.O., Pfannenberger C., Adam P., Zustin J., Beckert S., Petersenn S.: Somatostatin receptor expression in an epitheloid hemangioma causing oncogenic osteomalacia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 94: 4123-4124

[63] Ngan B.Y., Forte V., Campisi P.: Molecular angiogenic signaling in angiofibromas after embolization: implications for therapy. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2008; 134: 1170-1176

[64] Nguyen Q.D., De Wever O., Bruyneel E., Hendrix A., Xie W.Z., Lombet A., Leibl M., Mareel M., Gieseler F., Bracke M., Gespach C.: Commutators of PAR-1 signaling in cancer cell invasion reveal an essential role of the Rho-Rho kinase axis and tumor microenvironment. *Oncogene*, 2005; 24: 8240-8251

[65] Nicolai P., Schreiber A., Bolzoni Villaret A.: Juvenile angiofibroma: evolution of management. *Int. J. Pediatr.*, 2012; 2012: 412545

[66] Nonogaki S., Campos H.G., Butugan O., Soares F.A., Mangone F.R., Torloni H., Brentani M.M.: Markers of vascular differentiation, proliferation and tissue remodeling in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Exp. Ther. Med.*, 2010; 1: 921-926

[67] Nozaki M., Sakurai E., Raisler B.J., Baffi J.Z., Witta J., Ogura Y., Brecken R.A., Sage E.H., Ambati B.K., Ambati J.: Loss of SPARC-mediated VEGFR-1 suppression after injury reveals a novel antiangiogenic activity of VEGF-A. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 422-429

[68] Paran D., Elkayam O., Mayo A., Paran H., Amit M., Yaron M., Caspi D.: A pilot study of a long acting somatostatin analogue for the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001; 60: 888-891

[69] Parker B.S., Argani P., Cook B.P., Liangfeng H., Chartrand S.D., Zhang M., Saha S., Bardelli A., Jiang Y., St. Martin T.B., Nacht M., Teicher B.A., Klinger K.W., Sukumar S., Madden S.L.: Alterations in vascular gene expression in invasive breast carcinoma. *Cancer Res.*, 2004; 64: 7857-7866

- [70] Pavlov K.A., Dubova E.A., Shchyogolev A.I., Mishnyov O.D.: Expression of growth factors in endotheliocytes in vascular malformations. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2009; 147: 366-370
- [71] Pawlikowski M., Ed. Somatostatin Analogs in Diagnostics and Therapy. Physiology of Somatostatin. Austin, Texas, USA, Landes Bioscience, 2007
- [72] Pereira R., Quang C.T., Lesault I., Dolznig H., Beug H., Ghysdael J.: FLI-1 inhibits differentiation and induces proliferation of primary erythroblasts. *Oncogene*, 1999; 18: 1597-1608
- [73] Podhajcer O.L., Benedetti L.G., Girotti M.R., Prada F., Salvatierra E., Llera A.S.: The role of the matricellular protein SPARC in the dynamic interaction between the tumor and the host. *Cancer Metastasis Rev.*, 2008; 27: 691-705
- [74] Porter P.L., Sage E.H., Lane T.F., Funk S.E., Gown A.M.: Distribution of SPARC in normal and neoplastic human tissue. *J. Histochem. Cytochem.*, 1995; 43: 791-800
- [75] Prada F., Benedetti L.G., Bravo A.I., Alvarez M.J., Carbone C., Podhajcer O.L.: SPARC endogenous level, rather than fibroblast-produced SPARC or stroma reorganization induced by SPARC, is responsible for melanoma cell growth. *J. Invest. Dermatol.*, 2007; 127: 2618-2628
- [76] Renkonen S., Heikkilä P., Haglund C., Mäkitie A.A., Hagström J.: Tenascin-C, GLUT-1, and syndecan-2 expression in juvenile nasopharyngeal angiofibroma: correlations to vessel density and tumor stage. *Head Neck*, 2013; 35: 1036-1042
- [77] Reubi J.C., Schaer J.C., Waser B., Mengod G.: Expression and localization of somatostatin receptor SSTR1, SSTR2, and SSTR3 messenger RNAs in primary human tumors using *in situ* hybridization. *Cancer Res.*, 1994; 54: 3455-3459
- [78] Rio M.C.: From a unique cell to metastasis is a long way to go: clues to stromelysin-3 participation. *Biochimie*, 2005; 87: 299-306
- [79] Rosenblatt S., Bassuk J.A., Alpers C.E., Sage E.H., Timpl R., Preisner K.T.: Differential modulation of cell adhesion by interaction between adhesive and counter-adhesive proteins: characterization of the binding of vitronectin to osteonectin (BM40, SPARC). *Biochem. J.*, 1997; 324: 311-319
- [80] Rumpler G., Becker B., Hafner C., McClelland M., Stolz W., Landthaler M., Schmitt R., Bosserhoff A., Vogt T.: Identification of differentially expressed genes in models of melanoma progression by cDNA array analysis: SPARC, MIF and a novel cathepsin protease characterize aggressive phenotypes. *Exp. Dermatol.*, 2003; 12: 761-771
- [81] Sage E.H.: Regulation of interactions between cells and extracellular matrix: a command performance on several stages. *J. Clin. Invest.*, 2001; 107: 781-783
- [82] Said N., Socha M.J., Olearczyk J.J., Elmarakby A.A., Imig J.D., Motamed K.: Normalization of the ovarian cancer microenvironment by SPARC. *Mol. Cancer Res.*, 2007; 5: 1015-1030
- [83] Shi Q., Bao S., Maxwell J.A., Reese E.D., Friedman H.S., Bigner D.D., Wang X.F., Rich J.N.: Secreted protein acidic, rich in cysteine (SPARC), mediates cellular survival of gliomas through AKT activation. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 52200-52209
- [84] Sosa M.S., Girotti M.R., Salvatierra E., Prada F., de Olmo J.A., Gallan-go S.J., Albar J.P., Podhajcer O.L., Llera A.S.: Proteomic analysis identified N-cadherin, clusterin, and HSP27 as mediators of SPARC (secreted protein, acidic and rich in cysteines) activity in melanoma cells. *Proteomics*, 2007; 7: 4123-4134
- [85] Sure U., Freman S., Bozinov O., Benes L., Siegel A.M., Bertalanffy H.: Biological activity of adult cavernous malformations: a study of 56 patients. *J. Neurosurg.*, 2005; 102: 342-347
- [86] Thewes M., Worret W.I., Engst R., Ring J.: Stromelysin-3 (ST-3): immunohistochemical characterization of the matrix metalloproteinase (MMP)-11 in benign and malignant skin tumours and other skin disorders. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1999; 24: 122-126
- [87] Tirakotai W., Fremann S., Soerensen N., Roggendorf W., Siegel A.M., Mennel H.D., Zhu Y., Bertalanffy H., Sure U.: Biological activity of paediatric cerebral cavernomas: an immunohistochemical study of 28 patients. *Childs Nerv. Syst.*, 2006; 22: 685-691
- [88] Tsujie M., Uneda S., Tsai H., Seon B.K.: Effective anti-angiogenic therapy of established tumors in mice by naked anti-human endoglin (CD105) antibody: differences in growth rate and therapeutic response between tumors growing at different sites. *Int. J. Oncol.*, 2006; 29: 1087-1094
- [89] Vikkula M., Boon L.M., Mulliken J.B.: Molecular genetics of vascular malformations. *Matrix Biol.*, 2001; 20: 327-335
- [90] Wang Y., Qi F., Gu J.: Endothelial cell culture of intramuscular venous malformation and its invasive behavior related to matrix metalloproteinase-9. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2009; 123: 1419-1430
- [91] Watkins G., Douglas-Jones A., Bryce R., Mansel R.E., Jiang W.G.: Increased levels of SPARC (osteonectin) in human breast cancer tissues and its association with clinical outcomes. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2005; 72: 267-272
- [92] Watson D.K., Smyth F.E., Thompson D.M., Cheng J.Q., Testa J.R., Pappas T.S., Seth A.: The ERGB/Fli-1 gene: isolation and characterization of a new member of the family of human ETS transcription factors. *Cell Growth Differ.*, 1992; 3: 705-713
- [93] Wendler O., Schäfer R., Schick B.: Mast cells and T-lymphocytes in juvenile angiofibromas. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2007; 264: 769-775
- [94] Winter P.F., Lapke J., Winek R.: Subcutaneous cavernous hemangioma visualized on an indium-111-octreotide scan. *J. Nucl. Med.*, 1996; 37: 1516-1517
- [95] Wolf C., Chenard M.P., Durand de Grossouvre P., Bellocq J.P., Chambon P., Basset P.: Breast-cancer-associated stromelysin-3 gene is expressed in basal cell carcinoma and during cutaneous wound healing. *J. Invest. Dermatol.*, 1992; 99: 870-872
- [96] Yamashita K., Tanaka Y., Mimori K., Inoue H., Mori M.: Differential expression of MMP and uPA systems and prognostic relevance of their expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer*, 2004; 110: 201-207
- [97] Yang E., Kang H.J., Koh K.H., Rhee H., Kim N.K., Kim H.: Frequent inactivation of SPARC by promoter hypermethylation in colon cancers. *Int. J. Cancer*, 2007; 121: 567-575
- [98] Yi H., Fujimura Y., Ouchida M., Prasad D.D., Rao V.N., Reddy E.S.: Inhibition of apoptosis by normal and aberrant Fli-1 and erg proteins involved in human solid tumors and leukemias. *Oncogene*, 1997; 14: 1259-1268
- [99] Yu Y., Fuhr J., Boye E., Gyorffy S., Soker S., Atala A., Mulliken J.B., Bischoff J.: Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution. *Stem Cells*, 2006; 24: 1605-1612
- [100] Zhang L., Eddy A., Teng Y.T., Fritzler M., Kluppel M., Melet F., Bernstein A.: An immunological renal disease in transgenic mice that overexpress Fli-1, a member of the ets family of transcription factor genes. *Mol. Cell. Biol.*, 1995; 15: 6961-6970
- [101] Zhang M., Sun X., Yu H., Hu L., Wang D.: Biological distinctions between juvenile nasopharyngeal angiofibroma and vascular malformation: an immunohistochemical study. *Acta Histochem.*, 2011; 113: 626-630
- [102] Zhang W., Liu Y., Chen X., Bergmeier S.C.: Novel inhibitors of basal glucose transport as potential anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010; 20: 2191-2194
- [103] Zou Y., Xiao X., Li Y., Zhou T.: Somatostatin analogues inhibit cancer cell proliferation in an SSTR2-dependent manner via both cytostatic and cytotoxic pathways. *Oncol. Rep.*, 2009; 21: 379-386

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.