

Received: 2015.08.25  
Accepted: 2016.11.02  
Published: 2016.12.27

## Rola białka YKL-40 w procesie nowotworowym

### The role of YKL-40 in a cancerous process

Agnieszka Rusak<sup>1</sup>, Karolina Jabłońska<sup>1</sup>, Piotr Dziegiel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup>Katedra Fizjoterapii, Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

#### Streszczenie

YKL-40 jest białkiem sekrecyjnym, wydzielanym m.in. przez komórki nowotworowe oraz makrofagi towarzyszące guzom. Ze względu na homologię strukturalną białko to zaklasyfikowano do rodziny chitynaz CLP (chitinase-like protein) oraz 18 rodziny hydrolaz glikozylowych, choć nie ma funkcji katalitycznej. Podwyższone stężenie YKL-40 w surowicy krwi stwierdza się w stanach zapalnych o zróżnicowanej etiologii oraz w chorobach nowotworowych, takich jak rak gruczołu piersiowego jajnika, jelita grubego, czy też rak płuc. Wyniki licznych badań wskazują na znaczący związek YKL-40 z progresją choroby nowotworowej: występowaniem przerzutów, krótszym czasem wolnym od wznowy oraz krótszym czasem przeżycia. Uważa się, że YKL-40 może być czynnikiem prognostycznym rozwoju choroby nowotworowej i odpowiedzi pacjenta na zastosowaną terapię. Podwyższone stężenie białka w surowicy krwi pacjentów onkologicznych może mieć znaczenie w procesach angiogenezy, proliferacji i migracji komórek nowotworowych. Najprawdopodobniej mechanizm tego zjawiska jest wynikiem działania YKL-40 przez szlaki sygnałowe FAK oraz PI3K/AKT. Uzyskane dotychczas wyniki są w znacznej mierze oparte na analizie stężenia YKL-40 w surowicy krwi pacjentów oraz na ocenie zmian poziomu ekspresji genu tego białka w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*.

**Słowa kluczowe:**

YKL-40 • nowotwory • czynnik prognostyczny

#### Summary

YKL-40 is a secretory protein secreted among others by tumor cells and tumor-associated macrophages. Due to the structural homology this protein was classified to chitinases family CLP (chitinase – like protein) and to 18 of glycosyl hydrolase family, but it has no catalytic function. Elevated levels of YKL-40 in serum is observed in the inflammatory diseases of various aetiology and in cancers, such as breast, ovarian, colon or lung. The results of many studies suggest a significant relationship of YKL-40 with progression of cancer: incidence of metastases, shorter relapse-free survival and shorter overall survival. It is believed that YKL-40 may be a prognostic factor of cancer development and the patient's response to the applied therapy. Elevated levels of protein in serum of cancer patients may play a role in angiogenesis, proliferation and migration of tumor cells. Probably the mechanism of this phenomenon is the result of YKL-40 action by FAK and PI3K/AKT signaling pathways. Results obtained so far are largely based on an analysis of the YKL-40 level in the patients' serum and on the assessment of changes in the expression level of this protein in studies *in vitro* and *in vivo*.

**Key words:**

YKL-40 • cancers • prognostic factor

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1227353>

**Word count:** 4310  
**Tables:** –  
**Figures:** 3  
**References:** 109

**Adres autorki:** mgr inż. Agnieszka Rusak, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, ul. Chałubińskiego 6a, 50-368 Wrocław; e-mail: rusakagn@gmail.com

**Wykaz skrótów:** **AKT** – kinaza białkowa B (protein kinase B); **AMC** – kwaśna chitynaza ssacza (acidic mammalian chitinase); **BMI** – wskaźnik masy ciała (body mass index); **CA125** – białko antygenowe będące markerem nowotworowym (cancer antigen 125); **cDNA** – komplementarny DNA (complementary DNA); **CEA** – białko rakowo- płodowe (carcinoembryonic antigen); **CLP** – białko chitynazopodobne (chitinase-like protein); **CRI** – stan zapalny związany z chorobą nowotworową (cancer related inflammation); **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein); **DLD-1** – linia komórek raka jelita grubego (colon cancer cell line); **DU-145** – linia komórek raka stercza (prostate cancer cell line); **ERK1/2** – zewnątrzkomórkowe kinazy regulowane sygnalem (extracellular-signal-regulated kinases); **FAK** – kinaza ognisk adhezyjnych (focal adhesion kinase); **FDA** – Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration); **FGF** – czynnik wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor); **Gli-1** – homolog 1 onkogenu związanego z glejakiem (glioma-associated oncogene homolog 1); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony stimulating factor); **HER2** – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (human epidermal growth factor receptor 2); **HIF1/2** – czynniki indukowane hipoksją (hypoxia-inducible factors-1/2); **HMVEC** – ludzka linia komórek śródbłonna mikronaczyń (human microvascular endothelial cells); **HUVEC** – ludzka pierwotna linia komórek śródbłonna otrzymana z pępowiny (human umbilical vein endothelial cells); **IBD** – zapalna choroba jelit (inflammatory bowel disease); **IGF-1** – insulinopodobny czynnik wzrostu (insulin-like growth factor 1); **IL-13** – interleukina 13 (interleukin 13); **IL-6** – interleukina 6 (interleukin 6); **IL-8** – interleukina 8 (interleukin 8); **LDH** – dehydrogenaza mleczanowa (lactate dehydrogenase); **LOX** – ludzka linia komórek czerniaka (human melanoma cell line); **MAPK** – kinaza białkowa aktywowana mitogenem (mitogen activated protein kinase); **MDA-MB-231** – linia komórek raka gruczołu piersiowego (breast cancer cell line); **MG63** – linia ludzkich komórek kostniakomięsaka (human osteosarcoma cell line); **MCP-1** – białko 1 chemotaktyczne dla monocytów (monocyte chemotactic protein 1); **M-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów (macrophage colony stimulating factor); **MMP9** – metaloproteinaza macierzy (matrix metalloproteinase 9); **NF-κB** – czynnik jądrowy κB (nuclear factor κB); **NK** – komórki układu odpornościowego (Natural Killer); **PI3K** – kinaza fosfatidyloinozytolu (phosphoinositide 3-kinase); **PSA** – swoisty antygen gruczołu krokowego (prostate specific antigen); **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów (rheumatoid arthritis, RA); **RT-PCR** – reakcja PCR z odwrotną transkrypcją (reverse transcription polymerase chain reaction); **S-100B** – białko wiążące wapń (calcium binding protein B); **SCLC** – drobnokomórkowy rak płuc (small cell lung cancer); **shRNA** – krótka cząsteczka RNA o strukturze spinki do włosów (small hairpin RNA); **Si-CLP** – białko chitynazopodobne oddziałujące ze stabiliną-1 (stabilin-1 interacting chitinase-like protein); **siRNA** – małe interferujące RNA (small interfering RNA); **SK-MEL-28** – linia komórek ludzkiego czerniaka (human melanoma cell line); **TAM** – makrofagi towarzyszące guzom (tumor associated macrophages); **TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor beta); **THP-1** – ludzka linia makrofagów (human monocytic cell line); **TNF-α** – czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (tumor necrosis factor); **TSA1902** – płucoswoiste białko (lung-specific protein); **U87** – linia pierwotna komórek ludzkiego glejaka (human primary glioblastoma cell line); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (venous endothelial growth factor); **VEGF-R2 (Flk-1/KDR)** – receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (receptor of venous endothelial growth factor).

## WSTĘP

Od ponad dziesięciu lat białko YKL-40 jest przedmiotem badań naukowców poszukujących nowych biomarkerów chorób nowotworowych. YKL-40 jest znane jako białko związane z długoterminowym stanem zapalnym. Najnowsze doniesienia wskazują na prawdopodobny związek YKL-40 z rozwojem guzów nowotworowych, a zwłaszcza z procesem angiogenezy. Wiele prac dokumentuje wzmożone wytwarzanie YKL-40 w chorobach nowotworowych, jednak jego funkcja i molekularny mechanizm działania pozostają w sferze hipotez. Poznanie mechanizmu leżącego u podstaw działania tego białka, umożliwi określenie znaczenia YKL-40 w patogenezie nowotworów różnego typu.

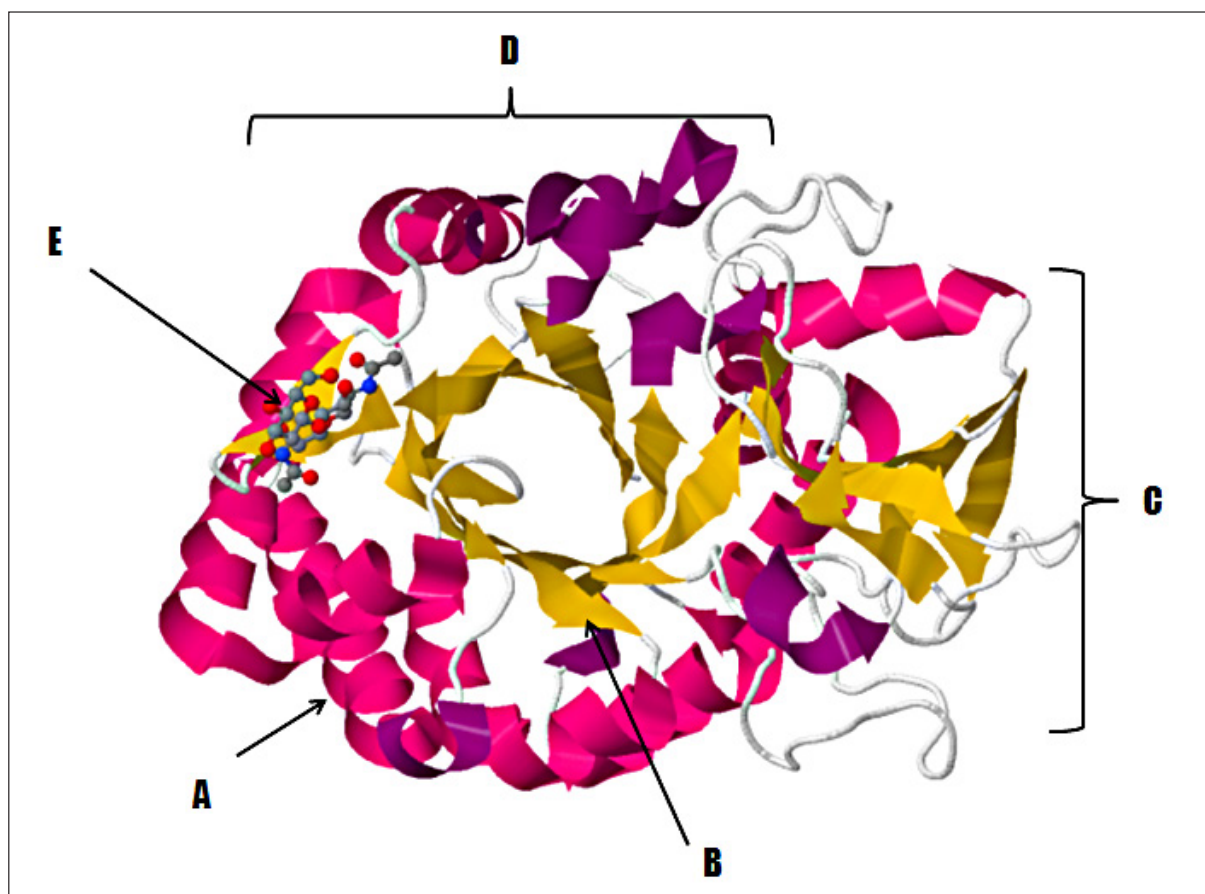
## GEN I BIAŁKO YKL-40

Białko YKL-40 (CHI3L1 – chitinase-3-like protein 1, HC-gp-39 – human cartilage glycoprotein-39, gp-38k, chondrex) po raz pierwszy zostało zidentyfikowane, jako białko sekrecyjne w hodowli *in vitro* ludzkich komórek kostniakomięsaka MG63 [47]. YKL-40 odkryte w organizmie człowieka występuje także u innych ssaków, wykazując wysoki stopień homologii, m.in. u myszy (73%),

świnki morskiej (83%) oraz szczura (79%) [44]. Nazwa białka pochodzi od trzech aminokwasów na N-końcu łańcucha peptydowego: tyrozyny (Y), lizyny (K) i leucyny (L) oraz masy molowej (40 kDa) [47]. Sekwencję aminokwasową i cDNA przedstawili po raz pierwszy 20 lat temu Hakal i wsp. [29].

Gen ludzkiego YKL-40 jest umiejscowiony na chromosomie pierwszym (1q32.1) (baza NCBI Gene, ID: 1116); zbudowany z 8 kpz obejmuje 10 eksonów [43]. W 2003 r. opisano prawdopodobny mechanizm regulacji transkrypcji YKL-40. Przypuszcza się, iż występują dwa niezależne miejsca inicjacji transkrypcji, a sekwencja promotora zawiera miejsca wiązania m.in.: PU.1, Sp1, Sp3, USF, AML-1. Największe znaczenie w kontroli aktywności promotora spełnia czynnik transkrypcyjny Sp-1 [78].

Białko YKL-40 jest glikoproteina o masie 40,476 kDa zbudowaną z 383 aminokwasów [29]. YKL-40 składa się z dwóch podjednostek: większej ośmioniciowej  $\alpha/\beta$  baryłki oraz mniejszej złożonej z sześciu przeciwnoległych nici  $\beta$  i jednej  $\alpha$ -helisy opisywanej jako domena  $\alpha+\beta$ . Analiza krystalograficzna wskazuje na wymiary białka 54 x 40 x 44 Å [27] (ryc. 1). W oparciu o podobieństwo struktury trójwymiarowej oraz kon-



**Ryc. 1.** Struktura krystaliczna ludzkiego białka YKL-40 otrzymana metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego. Elementy strukturalne białka: A: struktura drugorzędowa białka typu  $\alpha$  – helisy i  $\beta$ ; B:  $\beta$ -harmonijki; C: domena  $\alpha+\beta$ ; D: domena o strukturze ośmioniciowej baryłki  $\alpha/\beta$ ; E – dwie cząsteczki N-acetylo-D-glukozaminy, ligandu YKL-40 (wg [74])

serwatyczną budowę, YKL-40 zaklasyfikowano do białek 18 rodziny hydrolaz glikozylowych. Rodzina obejmuje białka i enzymy występujące u bakterii, grzybów, nicieni, roślin, owadów i ssaków [27]. Białko YKL-40 wykazuje też znaczną homologię sekwencji aminokwasów do rodziny białek CLP (mammalian chitinase-like protein). Białka CLP, takie jak: Si-CLP (stabilin-1 interacting chitinase-like protein), ludzkie YKL-40 i YKL-39, owiduktyna, TSA1902 (lung-specific protein), kwaśna chitynaza ssacza AMC (AMCase, acidic mammalian chitinase), chitotriozydaza, mysie białko YM1/YM2 charakteryzują się budową zbliżoną do chitynaz, jednak w większości są pozbawione funkcji katalitycznej [27,29,34,38,77]. Z białek CLP aktywność katalityczną mają jedynie ludzka chitotriozydaza i kwaśna chitynaza ssacza [80].

YKL-40 nie ma aktywności enzymatycznej ze względu na zamianę w centrum katalitycznym kwasu glutaminowego na leucynę [73,79], ale jest zdolne do wiązania chityny, kolagenu typu I (jedyne zidentyfikowany ligand macierzy zewnątrzkomórkowej YKL-40 nienależący do węglowodanów) oraz hialuronianu [73,79]. Niedawno określono powinowactwo YKL-40 do receptora interleukinowego IL-13R $\alpha$ 2 [32], choć nie wyklucza się istnienia innych receptorów [57].

Stężenie YKL-40 we krwi u osób zdrowych jest utrzymywane na poziomie około 40 mg/L, nie podlega wahaniom dobowym, rośnie z wiekiem, jest niezależne od płci oraz masy ciała [45,91]. Źródła białka krążącego we krwi ludzi zdrowych nie są znane. Można przypuszczać, iż pochodzi z aktywnych makrofagów, neutrofilów oraz proliferujących komórek nabłonkowych, komórek mięśniowych gładkich, chondrocytów oraz synowocytów [44,56].

## FUNKCJE YKL-40

Biologiczna funkcja YKL-40 nie jest jednoznacznie określona, jest jednak najlepiej poznanym białkiem z rodziny CLP występującym u ssaków [95]. Jako białko sekrecyjne może działać lokalnie, uczestnicząc w międzykomórkowych szlakach sygnalizacyjnych oraz ogólnoustrojowo [80].

YKL-40 reguluje procesy proliferacji (fibroblasty, chondrocyty), różnicowania (makrofagi), przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej, procesy zapalne, przeciwdziałania apoptozie. Jest silnym induktorem angiogenezy – głównego procesu warunkującego wzrost i rozwój nowotworu, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* [76,94,95]. Jest aktywatorem szlaku PI3K/AKT, którego fosforylacja prowadzi do indukcji sygnału mitotycznego [76]. Białko YKL-40 jest regulowane przez TNF- $\alpha$ , IL-6 oraz wymaga aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B, który uczestniczy w regulacji proliferacji i śmierci komórkowej [75]. YKL-40 jest czynnikiem stymulującym proliferację fibroblastów, synowocytów i chondrocytów, działając przy tym synergistycznie z IGF-1 [76]. Dodanie YKL-40 do medium hodowlanego ludzkich fibroblastów skóry i płuc powoduje multiplikację DNA w stopniu porównywalnym

do działania IGF-1, co sugeruje wpływ YKL-40 na proliferację i wzrost tkanki łącznej [75].

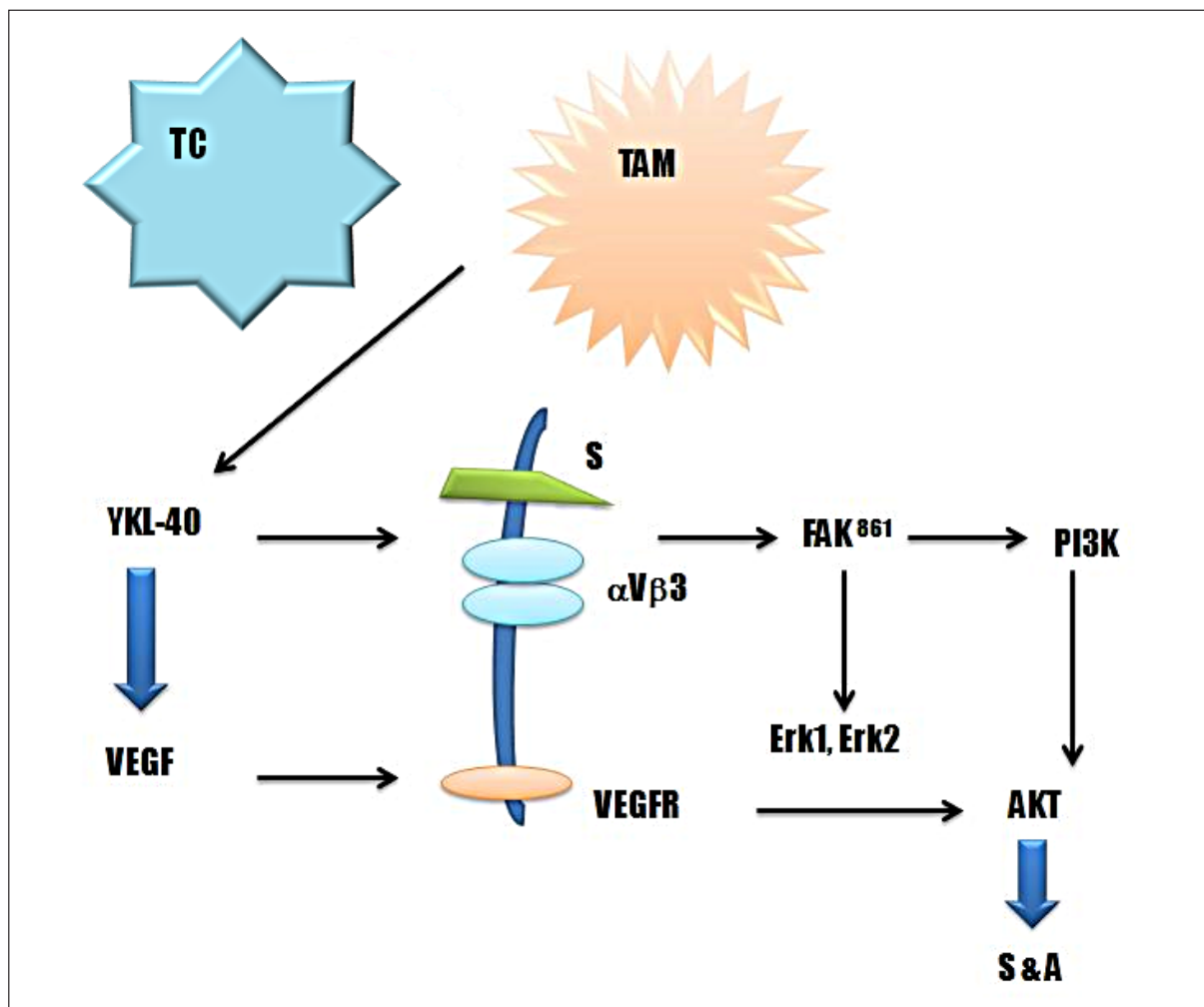
Białko YKL-40 jest markerem różnicowania monocytów do makrofagów [78,79]. W warunkach *in vitro* YKL-40 nie jest wytwarzane przez ludzkie monocyty, ale jest silnie indukowane i wydzielane w późnych stadiach różnicowania makrofagów [78]. Analiza ekspresji genu wskazuje na wzrost liczby transkryptów YKL-40 w monocytach stymulowanych GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) oraz M-CSF (macrophage colony stimulating factor) [31]. Uważa się, że makrofagi ekspresjonujące YKL-40 odgrywają znaczącą rolę w etiologii uszkodzenia tkanek w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) [3], w zapaleniu błony maziowej [3,102], kości [102], w miażdżycy [8], czy też w zmianach towarzyszących sarkoidozie płuc [46]. W RZS, YKL-40 jest wydzielane głównie przez monocyty CD14/CD16. Ten fenotyp monocytów jest uważany za prozapalny, wykazuje cechy makrofagów tkankowych i jest głównym źródłem TNF (tumor necrosis factor) [5].

YKL-40 moduluje morfologię komórek śródbłonka i promuje tworzenie kapilar, a także stymuluje komórki mięśni gładkich naczyń do migracji i adhezji. Wskazuje to na jego potencjalne znaczenie w procesie angiogenezy [68]. YKL-40 uaktywnia szlak sygnałowy angiogenezy: FAK, MAPK (Erk1 i Erk2) przez oddziaływanie z receptorami powierzchniowymi komórek śródbłonka: syndekanem (S1) i integryną  $\alpha$ v  $\beta$ 3, a także zwiększa poziom ekspresji genu receptora 2 dla VEGF (*Flk-1*) (ryc.2) [94]. YKL-40 wydzielany przez komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych reguluje przepuszczalność i stabilność naczyń przez indukowanie oddziaływań między  $\beta$ -kateniną i N-kadheryną (N-cad, neural cadherin; kadheryna neuronowa) oraz VE-kadheryną (VE-cad, vascular endothelial cadherin; kadheryna śródbłonka naczyń) [94].

Ze względu na to, iż YKL-40 inicjuje drogę sygnałową PI3K oraz fosforylację AKT białko to może pełnić również funkcje antyapoptotyczne [75]. Synonim białka YKL-40 oznacza „białko regresji gruczołu piersiowego” (Brp-39), nazwa wynika z badań obrazujących na modelu mysim, iż w kilka dni po odstawieniu młodych od gruczołu sutkowego następuje indukcja tego białka. Inwolucja gruczołu sutkowego jest związana z programowaną śmiercią komórek, co sugeruje prawdopodobny udział YKL-40 w tym zjawisku [62]. Scully i wsp. sugerują prawdopodobny udział YKL-40 w inwolucji gruczołu piersiowego przez hamowanie różnicowania i polaryzacji komórek w obecności laktogennych hormonów, takich jak prolaktyna, hydrokortyzon oraz insulina [92].

## YKL-40 W SCHORZEZIACH O RÓŻNEJ ETIOLOGII

Duże stężenie YKL-40 w surowicy jest swoiste najprawdopodobniej dla stanu organizmu (proces zapalny lub nowotworowy) niż w konkretnej chorobie. YKL-40 może być rozważane jako białko ostrej fazy, gdyż jego stężenie w surowicy wzrasta o ponad 25% w następstwie pro-



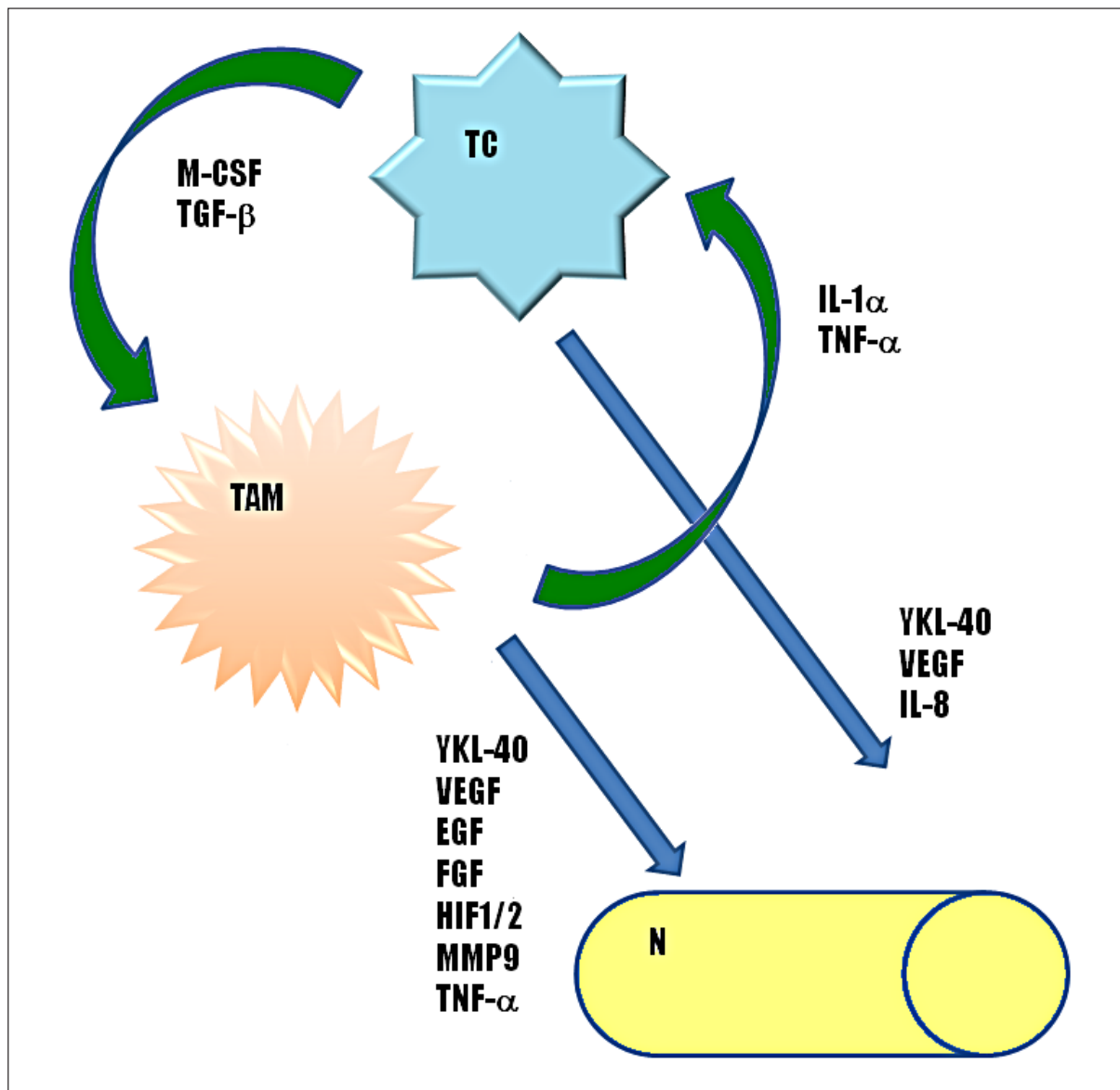
**Ryc. 2.** Szlaki sygnałowe, w których uczestniczy YKL-40 prowadzą do progresji nowotworu oraz procesu tworzenia nowych naczyń krwionośnych, poprzez szlaki FAK, MAPK (Erk1 i Erk2) i oddziaływanie z receptorami powierzchniowymi komórek śródbłonna: syndekaniem (S1) i integryną  $\alpha V\beta 3$  skutkujące aktywacją szlaku AKT. Dokładne określenie roli YKL-40 w procesie angiogenezy wymaga dalszych badań. TC – komórka nowotworowa; TAM – makrofag w mikrośrodowisku guza;  $\alpha V\beta 3$  – podjednostki integryny; S – syndekana; VEGFR – receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego; S&A – procesy prowadzące do przeżycia nowotworu i angiogenezy (wg [35,94])

cesu zapalnego w porównaniu do osób zdrowych [44]. Natomiast u pacjentów onkologicznych obserwuje się kilkakrotny wzrost stężenia YKL-40 [44]. Nadekspresja genu *YKL-40* jest związana głównie ze stanem zapalnym spowodowanym przez chroniczne schorzenia o różnej etiologii, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie kości (osteoarthritis), zwłóknienie wątroby (marskość), zakażenia bakteryjne (*Streptococcus pneumoniae*) [38], astma [84], zwłóknienie szpiku [7], artretyzm [54], stwardnienie rozsiane [61], cukrzyca typu 2 [66], endometrioza [101], a także przez nowotwory: jelita grubego [12,13], gruczołu piersiowego [95], stercza [55], jajnika [16], czerniaka [18], glejaka [34], płuc [41] oraz białaczki [6].

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą zapalną tkanki łącznej stawów o podłożu autoimmunologicznym. Etiopatogeneza RZS nie jest wyjaśniona.

Czynnikami zwiększającymi ryzyko choroby są: podłoże genetyczne (geny zgodności tkankowej HLA-DRB1), czynniki autoimmunologiczne, środowiskowe, infekcje wirusowe i bakteryjne, wiek oraz płeć [1,14,100]. Za rolę YKL-40 w reumatoidalnym zapaleniu stawów przemawia występowanie mRNA *YKL-40* w zajętej błonie maziowej i chrząstce, obecności YKL-40 w surowicy oraz w płynie maziowym pacjentów z RZS w związku ze stopniem zaawansowania choroby. Zależność jest istotna statystycznie, a stężenie YKL-40 może odzwierciedlać stopień uszkodzenia stawów [3,52]. Bakker i wsp. przedstawili wyniki badań nad biomarkerami RZS, w których zastosowano m.in. YKL-40 [4].

Stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex, SM), bardzo ogólnie, jest spowodowane m.in. autoagresją limfocytów T CD4+ względem mieliny. Doprowadza to do demielinizacji włókien nerwowych, a więc do zaburzeń w prze-



**Ryc. 3.** Rola YKL-40 w procesie angiogenezy. YKL-40 jest jednym z białek i czynników sekrecyjnych komórek nowotworowych oraz makrofagów zlokalizowanych w obszarze guza nowotworowego. Uważa się, że YKL-40 może pochodzić z dwóch powyższych źródeł i uczestniczyć w promowaniu procesu tworzenia nowych naczyń krwionośnych, wpływając na mikrośrodowisko guza nowotworowego. Dokładne określenie miejsca YKL-40 w procesie angiogenezy i stanu zapalnego wymaga dalszych badań. TC – komórka nowotworowa, TAM – makrofag towarzyszący guzom, N – naczynie krwionośne (wg [65,80,94])

wodzeniu impulsów oraz objawów neurologicznych (ból, zaburzenia widzenia, zmęczenie, trudności z poruszaniem się). Nie jest znane podłoże powstawania choroby, choć obecnie uważa się, że podstawową rolę odgrywają procesy autoimmunologiczne [26,72]. Najnowsze badania przedstawiają istotne obniżenie stężenia YKL-40 w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z SM w czasie remisji w porównaniu do chorych z nawrotem choroby, wtórną progresją, a także po terapii mitoxantronem i natalizumabem. Stężenie białka YKL-40 było wyższe u pacjentów z SM niż u osób zdrowych. Uważa się, że YKL-40 może być markerem aktywacji tkanki glejowej i odpowiedzi pacjenta na terapię immunosupresyjną [61].

Zróżnicowaną ekspresję YKL-40 obserwuje się także w schorzeniach wątroby, takich jak marskość, czy też wirusowe zapalenie wątroby typu C [93]. Analiza wycinków biopsyjnych wątroby od pacjentów z różnego typu zmianami patologicznymi, wskazuje na obecność YKL-40 w zwłókniałych fragmentach tego narządu [40]. Duże stężenie YKL-40 w surowicy pacjentów z marskością wątroby jest związane z gorszym rokowaniem i krótszym czasem przeżycia [69,70].

#### STAN ZAPALNY

W literaturze zjawisko powiązania stanu zapalnego z procesem nowotworzenia jest określane jako CRI

(cancer related inflammation) [2,15]. Wyniki licznych badań wskazują na podobieństwa procesu przebudowy macierzy w tkance guza nowotworowego oraz w tkankach otaczających nowotwór z procesem chronicznego gojenia się rany [64]. W nowotworach złośliwych proces jest jednak trwały [64]. Przewlekły stan zapalny predysponuje do zachorowania na nowotwory różnego typu. Komórki stanu zapalnego oddziałują pośrednio i bezpośrednio na komórki nabłonkowe, komórki zrębu i elementy macierzy [64]. Czynniki stanu zapalnego, takie jak IL-6, czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), chemokiny (CCL-2, CXCL-8), naciek limfocytów, angiogeneza, obecność TAM (tumor associated macrophages), czy przebudowa tkanek, mają istotne znaczenie w rozwoju nowotworu [17]. Makrofagi towarzyszące guzom odgrywają znaczącą rolę w progresji i przerzutowaniu komórek nowotworowych wydzielając różnego typu cytokiny, chemokiny, lizozym, proteazy, czynniki wzrostu, czynniki angiogenne [10,20] (ryc.3). Uważa się, że jednym z mechanizmów inicjacji transformacji nowotworowej przez stan zapalny, są uszkodzające nić DNA, reaktywne formy tlenu i azotu wytwarzane w procesie odpowiedzi immunologicznej [60]. Podwyższone stężenie YKL-40 może być czynnikiem łączącym procesy stanu zapalnego i nowotworzenia. Jednym z markerów stanu zapalnego jest białko CRP (C-reactive protein). W badaniach klinicznych przeprowadzonych przez Allin i wsp. wykazano, że podwyższone stężenia CRP i YKL-40 w surowicy krwi pacjentów były niezależnymi od siebie czynnikami prognostycznymi dla nowotworów płuc i jelita [60]. Zwiększoną ekspresję YKL-40 obserwuje się u pacjentów z zapaleniem oraz nowotworami jelita grubego. Badania molekularne wskazują na zwiększoną ekspresję YKL-40 w błonie śluzowej pacjentów z zapaleniem jelita (IBD, inflammatory bowel disease) i gruczolakorakiem w porównaniu z pacjentami z IBD bez zmian nowotworowych i osób zdrowych [9]. Odnotowano również, iż białko YKL-40 skutecznie aktywuje szlak sygnałowy NF- $\kappa$ B i zwiększa sekrecję IL-8 oraz TNF w komórkach ludzkiego raka jelita grubego linii SW480. YKL-40 miało również stymulujący wpływ na proliferację i migrację tych komórek [9].

### KOMÓRKI NOWOTWOROWE WYTWARZAJĄCE YKL-40

Dotychczasowe badania wskazują na podwyższone stężenie YKL-40 w surowicy pacjentów onkologicznych [43]. Prawidłowe ludzkie fibroblasty nie wytwarzają YKL-40, tymczasem badania Salvatore i wsp. wykazały ekspresję mRNA YKL-40 w fibroblastach pochodzących z kohodowli z komórkami glejaka MG63 [87]. Uważa się, że komórki nowotworowe zmieniają mikrośrodowisko, oddziałując na komórki sąsiadujące [87].

Wśród ludzkich komórek nowotworowych wytwarzających YKL-40 w warunkach *in vitro* wyróżnia się komórki kostniakomięsaka (MG63), glejaka (U87), raka jelita grubego (DLD-1, SW1417), jajnika (SW626), stercza (DU-145) oraz czerniaka (SK-MEL-28) [43]. W komórkach drobnokomórkowego raka płuc nie stwierdzono ekspresji

YKL-40 w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* [38,48]. Badania immunohistochemiczne obrazują ekspresję YKL-40 w glejaku [71], raku gruczołu piersiowego [82,83], jelita grubego [91], wątroby [58], trzustki [30] oraz czerniaka [88]. Podwyższone stężenie YKL-40 mRNA w tkankach tych nowotworów może pochodzić także z innych źródeł, takich jak makrofagi i limfocyty [81,91].

W ludzkich komórkach glejaka poddanych stresowi, takim jak: hipoksja, promieniowanie jonizujące, czy też chemioterapia, zaobserwowano, iż jego wytwarzanie w odpowiedzi na takie warunki rozpoczyna się dopiero po 24-72 godzinach od przeprowadzenia eksperymentu. Sugeruje to, że YKL-40 jest być może drugorzędową odpowiedzią komórki na stres, będącą skutkiem mechanizmów pierwszej linii obrony [49]. Astrocyty transfekowane genem YKL-40 cechowała duża odporność na mniejsze stężenie surowicy w medium hodowlanym, promieniowanie oraz miały zwiększony potencjał inwazyjny [67].

Stężenie YKL-40 we krwi w chorobach nowotworowych jest zróżnicowane i zależy m.in. od typu nowotworu, stopnia zaawansowania choroby oraz miejsc przerzutowania. Przedoperacyjne stężenie tego białka w raku jelita grubego, czy też szyjki macicy jest różne w zależności od stopnia złośliwości guza [12,43]. W raku jajnika stężenie YKL-40 jest podwyższone u 65% pacjentów z guzami w stopniu zaawansowania klinicznego I i II, a także u 74-91% w stopniu III i IV [21]. Pacjenci z przerzutami do skóry, czy węzłów chłonnych mają mniejsze stężenie YKL-40 w przeciwieństwie do pacjentów z przerzutami do kości oraz trzewi [42]. U pacjentów onkologicznych podwyższone stężenie YKL-40 jest także czynnikiem prognostycznym niezależnym od biomarkerów, takich jak: HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), CEA (carcino-embryonic antigen), CA125 (carbohydrate antygen), PSA (prostate specific antygen) oraz LDH (lactate dehydrogenase) [16,19,28,36,55,90]. Duże stężenie YKL-40 uważa się za czynnik prognostyczny, tzw. złego rokowania: krótszego czasu przeżycia, występowania przerzutów oraz oporności na chemioterapeutyki pacjentów onkologicznych.

### YKL-40 W PROCESIE ANGIOGENEZY

Proces angiogenezy jest podstawowy dla rozwoju i progresji guza nowotworowego. Powstałe naczynia krwionośne tworzą zarówno drogę transportu tlenu oraz substancji odżywczych w głąb guza, jak również drogę migracji komórek nowotworowych w obrębie sąsiednich tkanek, węzłów chłonnych i całego organizmu [25].

Wpływ YKL-40 na angiogenezę potwierdzają liczne badania *in vitro* oraz *in vivo*. Transfekcja komórek raka gruczołu piersiowego MDA-MB-231 oraz jelita grubego HCT-116 genem YKL-40, powodowała znaczny wzrost objętości guzów oraz prawie dwukrotnie większą gęstość naczyń krwionośnych w stosunku do kontroli w modelu mysim [94]. Obecność YKL-40, zarówno rekombinowanego, jak i wydzielonego przez komórki MDA-MB-231

i HCT-116 w medium hodowlanym, stymulowała komórki śródbłonka do migracji i formowania struktur naczyniowych, niezależnie od VEGF (vascular endothelial growth factor, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu) [94]. Białko YKL-40 wpływając na proces angiogenezy wpływało na wzrost masy guzów. W warunkach *in vitro* wyciszenie ekspresji YKL-40 z użyciem siRNA hamowało angiogenezę o 50%, natomiast w badaniach *in vivo* siRNA redukowało objętość guzów o 30% w stosunku do kontroli [97]. Zaobserwowano dodatnią korelację między oznaczonym immunohistochemicznie stężeniem YKL-40 w raku gruczołu piersiowego, a gęstością naczyń krwionośnych (CD34 +) [97].

VEGF jest jednym z najsilniejszych czynników promujących angiogenezę, jednak w silnie ukrwionych guzach YKL-40 wykazuje proangiogenne działanie niezależnie od niego, co przedstawiono w badaniach na komórkach glejaka U87 [25,85]. Skutkiem zahamowania ekspresji YKL-40, za pomocą krótkiej cząsteczki RNA o strukturze spinki do włosów shRNA (small hairpin RNA), był spadek ekspresji VEGF, natomiast zahamowanie VEGF powodowało wzrost ekspresji YKL-40 w komórkach U87. Wyniki te sugerują funkcjonalną zależność obu białek w procesie formowania naczyń krwionośnych w guzach nowotworowych [24,25,85]. Badania przeprowadzone przez Shao i wsp. wykazały, że YKL-40 promuje angiogenezę komórek HMVEC w warunkach *in vitro* na poziomie porównywalnym do VEGF, także po wyciszeniu genu VEGF [97].

W badaniach z zastosowaniem mysich monoklonalnych przeciwciał skierowanych wobec YKL-40, wydzielanego przez komórki kostniakomięsaka MG-63 oraz komórki glejaka mózgu U87, wykazano hamujące działanie na formowanie kapilar [23]. Zaobserwowano również, iż przeciwciało to znosi indukowaną przez YKL-40 aktywność błonowych receptorów VEGF-R2 (Flk-1/KDR), będących jednymi z najważniejszych receptorów pośredniczących w procesie angiogenezy [23]. Wiadomo także, iż podwyższone stężenie YKL-40 obserwuje się u pacjentów onkologicznych poddanych radioterapii [23]. W związku z powyższym zbadano działanie przeciwciał monoklonalnych dodanych do hodowli komórek linii U87 ekspozowanych na promieniowanie  $\gamma$  [96]. Okazało się, że przeciwciała te znoszą proangiogenne działanie YKL-40, co sugeruje, iż mogą być wykorzystane w leczeniu chorych z nowotworami opornymi na radioterapię [96].

Najnowsze badania podkreślają ważną rolę YKL-40 w interakcji komórek mięśni gładkich naczyń oraz komórek śródbłonka naczyniowego w procesie angiogenezy [24]. Ksenotransplantacja myszom naczyniowych komórek mięśni gładkich wyizolowanych z guzów, wykazujących ekspresję YKL-40, powodowała tworzenie dużych, stabilnych naczyń w przeciwieństwie do komórek pozbawionych genu YKL-40 [24]. YKL-40 indukowało również interakcje N-kadheryny, VE-kadheryny i  $\beta$ -kateniny oraz  $\alpha$ -aktyny w komórkach śródbłonka naczyniowego (HMVECs). W kohodowli komórek mięśni gładkich naczyń oraz komórek endotelium YKL-40

zwiększało zarówno liczbę połączeń międzykomórkowych, zmniejszało przepuszczalność nowo powstałych naczyń, jak również stabilizowało sieci tworzących się kapilar [24].

## RAK GRUCZOŁU PIERSIOWEGO

Autorzy licznych prac odnotowali podwyższone stężenie YKL-40 w surowicy krwi u około 30% pacjentek z nowotworem gruczołu piersiowego w porównaniu do grupy kobiet zdrowych [36,39,103,106]. Na podstawie badań klinicznych, zaobserwowano związek między podwyższonym stężeniem glikoproteiny YKL-40 i złym rokowaniem: krótszym czasem przeżycia, występowaniem przerzutów, rozmiarem guza, agresywnością nowotworu i częstością wznowy, a także opornością na antracykliny (m.in. doksorubicyna, DOX) [36,50,53,95]. Nieliczni autorzy (Roslind i wsp.) nie potwierdzili tej zależności ani roli YKL-40 jako czynnika prognostycznego w raku gruczołu piersiowego [83]. Różnice w wynikach mogą wynikać z tego, że oprócz komórek nowotworowych źródłem YKL-40 są także makrofagi, komórki mięśni gładkich ściany naczyń krwionośnych, neutrofile czy komórki tuczne [95].

Wyniki badań klinicznych z udziałem 271 chorych z rakiem gruczołu piersiowego, pozwoliły na sformułowanie wniosków, iż duże stężenie YKL-40 przed zabiegiem operacyjnym było związane ze wzrostem inwazyjności nowotworu, krótszym czasem bez nawrotu choroby oraz krótszym czasem przeżycia [39]. Wskazuje się na dodatnią korelację między ekspresją genu YKL-40 oraz receptora HER2, a wielkością guza i powstawaniem przerzutów, przy czym oba czynniki niezależnie odzwierciedlają agresywność choroby i zmniejszoną wrażliwość nowotworu na terapię antracyklinami [36]. Podwyższone stężenie YKL-40 w surowicy, nadekspresja HER2 lub brak receptorów estrogenowych, dwukrotnie zwiększa ryzyko progresji choroby i zgonu [23,36,95]. Kang i wsp. wykazali, iż wysoka ekspresja YKL-40 negatywnie koreluje z dodatnim statusem receptorów estrogenowych, progesteronowych oraz pozytywnie z ekspresją TGF- $\beta$  oraz Gli-1 (glioma-associated oncogene homolog 1, homolog onkogeny związanego z glejakiem) [50].

U pacjentów z przerzutami raka gruczołu piersiowego do węzłów chłonnych, czy też skóry, zaobserwowano podwyższone stężenie YKL-40, przy czym najwyższy u chorych z przerzutami do narządów odległych, w tym do wątroby [36].

Subkomórkowe umiejscowienie YKL-40 w cytoplazmie prawidłowych komórek struktur gruczołu piersiowego, widoczne w mikroskopie elektronowym (znakowanie złotem, immunoGold), jest uporządkowane, związane z położeniem filamentów i desmosomów. Natomiast w komórce raka gruczołu piersiowego umiejscowienie YKL-40 w cytoplazmie jest rozproszone, niezwiązane z obecnością struktur filamentowych. Być może zależność taka jest związana za zmianami właściwości mecha-



nicznych cytoszkieletu komórek rakowych, zaburzeniem szlaków sygnałowych oraz wzrostem mobilności, prowadzącymi do inwazyjności komórek nowotworowych i powstawania przerzutów [82,83].

## RAK PŁUC

Podwyższone stężenie YKL-40 w surowicy jest obserwowane u około 40% chorych z drobnokomórkowym i niedrobnokomórkowym rakiem płuc. W tych typach nowotworów białko YKL-40 również jest uważane za wskaźnik złego rokowania [41,48,99]. Badania przeprowadzone z wykorzystaniem metody ELISA wskazują, iż komórki linii pierwotnych wyprowadzonych z guzów drobnokomórkowego raka płuc (SCLC: small cell lung cancer) nie wydzielają YKL-40 do medium. Wykorzystując metodę RT-PCR stwierdzono niską ekspresję mRNA YKL-40 lub jej brak w ludzkich komórkach SCLC. Przypuszcza się, że źródłem podwyższonego stężenia YKL-40 w surowicy pacjentów z SCLC są komórki zrębu oraz makrofagi towarzyszące nowotworowym TAM (tumor associated macrophages), zidentyfikowane jako CD68-pozytywne [48]. Ponadto zaobserwowano, iż stężenie YKL-40 u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc jest wyższe przed chemioterapią niż po leczeniu. U chorych z podwyższonym stężeniem YKL-40 odnotowano słabszą odpowiedź na chemioterapię [105].

## RAK JAJNIKA

Wzrost stężenia YKL-40 w surowicy jest obserwowany prawie u 60-70% chorych na raka jajnika. Badania kliniczne wskazują, że jest to niezależny i czulszy marker raka jajnika niż CA 125 i CA15-3 [21,107]. Wyższe stężenie YKL-40 (powyżej 80 ng/ml) [19] zaobserwowano u pacjentek źle rokujących [16,19,21,107]. Według Yanga i wsp., podwyższone stężenie YKL-40 koreluje z krótszym czasem przeżycia pacjentów (do 33 miesięcy) w porównaniu z dłuższymi przeżyciami chorych (do 69 miesięcy) z prawidłowym stężeniem YKL-40 [107]. Wykazano także związek stężenia YKL-40 w surowicy tych pacjentek z występowaniem oporności na chemioterapię drugiego rzutu (topotekan w przypadku nowotworów opornych na platynę lub paklitaxel z karboplatiną) [28]. Badania opisane przez Chudecką-Głaz i wsp., wykazały istotną różnicę dotyczącą stężenia YKL-40 w surowicy pacjentek wrażliwych na terapię analogami platyny i tymi, u których terapia nie była skuteczna z powodu lekooporności nowotworu. Dane mogą być użyteczne klinicznie przy wyborze terapii neoadiuwantami bądź też przy wyborze postępowania operacyjnego [11]. Podwyższone stężenie YKL-40 wydaje się czynnikiem prognostycznym szczególnie w III stadium zaawansowania raka jajnika [33].

Badania immunohistochemiczne skrawków raka jajnika wykazały dodatnią korelację między stężeniami białek: YKL-40 i klusteryny (CLU) oraz podwyższonego stężenia YKL-40 a klinicznym stopniem zaawansowania choroby [58]. Obecność YKL-40 razem z podwyższonym stężeniem CLU zaobserwowano zarówno w komórkach

raka jajnika, jak również w komórkach raka wątrobowo-komórkowego HCC (hepatocellular carcinoma) [58,107]. Ekspresja mRNA YKL-40 i CLU wydaje się powiązana i przypuszcza się, że obydwie białka działają na siebie regulująco. Lau i wsp., udowodnili, że regulacja genu YKL-40 jest zależna od genu CLU, a szlak klusteryna-YKL-40 odgrywa znaczącą rolę w powstawaniu przerzutów komórek nowotworowych [58]. Przeprowadzone dotychczas badania sugerują, że stężenie YKL-40 w surowicy krwi może być użytecznym klinicznie markerem wczesnego wykrywania raka jajnika [19]. Według Yip i wsp., YKL-40 zajmuje szóste miejsce wśród potencjalnych biomarkerów tego nowotworu i może być jednym z składników zestawu markerów diagnostycznych raka jajnika [109].

## CZERNIAK

YKL-40 może być markerem wczesnego nawrotu i przeżyć pacjentów w I i II stadium w guzach typu melanoma [88,89]. Wykazano, że podwyższone stężenie YKL-40 w surowicy krwi jest niezależnym czynnikiem prognostycznym przeżyć wolnych od nawrotu choroby oraz przeżyć całkowitych [88,89]. U pacjentów z czerniakiem stężenie białek YKL-40, S-100B i LDH (lactate dehydrogenase) w osoczu, istotnie koreluje ze stadium zaawansowania choroby. W stadium IV czerniaka białko S100-B dużo bardziej koreluje z odpowiedzią na leczenie i przeżyciami całkowitymi niż LDH i YKL-40 [22]. Díaz-Lagares i wsp. wykazali, że stężenie YKL-40 w osoczu nie różnicuje pacjentów z zaawansowanym czerniakiem względem kontroli [18].

## JELITO GRUBE

Białko YKL-40 w przypadku raka jelita grubego nie może być niezależnym markerem, jak CEA (carcinoembryonic antigen), ponieważ jego podwyższone stężenie obserwuje się zaledwie u 26 % leczonych pacjentów [12]. Według najnowszych doniesień najlepszym rozwiązaniem w diagnostyce tego typu nowotworu byłoby oznaczanie stężenia obu markerów, YKL 40 oraz CEA [108]. Wyniki badań wskazują, że podwyższone przed- i pooperacyjne stężenie YKL-40 w surowicy pacjentów z rakiem jelita grubego, jest związane ze znacząco krótszym czasem przeżycia oraz krótszym czasem wolnym od wznowy [12,13,59]. Stwierdzono również, iż YKL-40 jest niezależnym markerem prognostycznym u pacjentów z przerzutami raka jelita grubego, u których zastosowano terapię oksaliplatiną lub w połączeniu z cetuksymabem w leczeniu pierwszego rzutu [98]. Białko YKL-40 w komórkach raka jelita grubego stymuluje proliferację komórek nowotworowych, rekrutację makrofagów i angiogenezę. Badania immunohistochemiczne stężenia YKL-40 w komórkach raka jelita grubego, wykazują istotny związek z liczbą makrofagów i gęstością mikro naczyń w guzie. Nadekspresja YKL-40 w komórkach SW480 (ludzkie komórki raka okrężnicy), powoduje wzrost migracji komórek THP-1 (ludzkie komórki makrofagów) i HUVEC (human umbilical vein endothelial cells, ludzkie komórki śródbłonka naczyń izolowane z ludzkiej pępowiny), promuje tworzenie kapilar z komórek

HUVEC oraz nasila proliferację komórek SW480 [103]. Badania z wykorzystaniem metody ELISA wykazały, że zwiększone stężenie YKL-40 stymuluje komórki SW480 do wydzielania chemokin zapalnych, takich jak IL-8 i MCP-1 za pośrednictwem kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK). Neutralizacja IL-8, MCP-1 oraz hamowanie lub knock down MAPK w komórkach SW480 znacząco hamuje indukowaną YKL-40 migrację makrofagów i tworzenie kapilar [51]. Uzyskane wyniki sugerują, iż YKL-40 należy postrzegać nie tylko jako potencjalny czynnik prognostyczny, ale również jako cel w terapii ludzkiego raka jelita grubego.

### TERAPIA MONOKLONALNA

Skojarzona terapia celowana przeciwko VEGF i YKL-40 wydaje się obiecująca w leczeniu glejaków [35]. Podanie przeciwciała monoklonalnego anty-YKL-40 myszom z indukowanymi guzami mózgu, zmniejszało gęstość naczyń krwionośnych, objętość guzów (o 40% w stosunku do kontroli), a także stwierdzono mniej przerzutów do wątroby w porównaniu do grupy traktowanej przeciwciałem anty-IgG. W warunkach *in vitro* obecność przeciwciała anty-YKL-40 w medium hodowlanym hamowała formowanie naczyń przez komórki MG-63 i U87 w większym stopniu niż po zastosowaniu przeciwciała anty-IgG [23]. Skutki monoterapii z udziałem przeciwciała monoklonalnego anty-YKL-40 są jednak dyskusyjne. Badania *in vivo* na mysim modelu ludzkiego czerniaka indukowanego podaniem komórek LOX wykazały gwałtowny wzrost guzów (o 400% w stosunku do kontroli) i większą gęstość naczyń krwionośnych, a także krwawienia wewnętrzne u myszy otrzymujących przeciwciało anty-YKL-40 [86]. Różnice w otrzymanych wynikach mogą mieć przyczynę w rodzaju zastosowanego modelu nowotworu oraz szczepie myszy. W modelu mysiego glejaka użyty szczep miał genetycznie zmodyfikowaną odporność (był pozbawiony komórek NK), natomiast w badaniach z modelem czerniaka, myszy były funkcjonalne. Wpływ YKL-40 na komórki NK nie jest wyjaśniony [86]. W obydwu pracach przedstawiających terapię monoklonalną nie był oceniany poziom VEGF, nie była też stosowana terapia skojarzona (anty-YKL-40 i anty-VEGF), co w świetle danych literaturowych pozwoliłoby na ocenę mechanizmu ich wzajemnej regulacji przekładającego się na skuteczność terapii tymi przeciwciałami.

### YKL-40 JAKO BIOMARKER

Biomarker mający zastosowanie kliniczne musi spełniać ściśle określone kryteria: powinien dostarczać informacji o stanie pacjenta, a przez to być użytecznym narzędziem podczas leczenia, jego poziom powinien być mierzony w sposób czuły, swoisty i tani. Od nowych biomarkerów oczekuje się, że dostarczą dodatkowych informacji o procesach towarzyszących danemu schorzeniu, umożliwią precyzyjniejsze diagnozowanie i skuteczniejszą terapię w porównaniu do konwencjonalnie stosowanych biomarkerów [63].

YKL-40 jest białkiem, które od kilku lat budzi zainteresowanie licznych naukowców zajmujących się badaniem aspektów procesu nowotworzenia. Podwyższone stężenie u pacjentów onkologicznych, korelacja z małą przeżywalnością i podwyższonym ryzykiem przerzutowania, przemawiają za klinicznym zastosowaniem tego białka jako biomarkera procesu nowotworowego. YKL-40 nie zostało jeszcze zarejestrowane przez FDA jako biomarker, gdyż brak jest wystarczających badań, które umożliwiłyby jego kliniczne zastosowanie. Obecnie YKL-40 nie spełnia wszystkich niezbędnych kryteriów. Nie jest swoiste dla procesu nowotworowego, ponieważ podwyższone stężenie we krwi może świadczyć o stanie zapalnym różnego pochodzenia i jest obserwowane tylko u części pacjentów [4,16]. Niezbędne są dalsze badania, by wyjaśnić znaczenie YKL-40 jako czynnika umożliwiającego monitorowanie stanu klinicznego pacjentów podczas terapii przeciwnowotworowej. Przeprowadzone do tej pory eksperymenty kliniczne wskazują, że podwyższone stężenie YKL-40 jest niezależnym czynnikiem prognostycznym tzw. złego rokowania: krótkiego czasu przeżycia oraz przerzutowania w różnych typach nowotworów złośliwych człowieka [12,21,37,41,104].

### PODSUMOWANIE

YKL-40 jest obecnie intensywnie badany białkiem, wciąż jednak nie można określić jego dokładnej roli w procesie nowotworzenia. Podniesione stężenie w surowicy krwi pacjentów onkologicznych jest skorelowane ze zmniejszoną przeżywalnością i dużym prawdopodobieństwem wystąpienia przerzutów. Wprawdzie białko YKL-40 nie jest swoiste względem konkretnego typu nowotworu, a jego podwyższone stężenie może być związane z występowaniem stanu zapalnego o różnej etiologii, uważa się, że YKL-40 może pełnić funkcję niezależnego czynnika prognostycznego. Podniesione stężenie tej glikoproteiny nie jest obserwowane u wszystkich pacjentów, co może świadczyć o zróżnicowanej biologii nowotworów. Niezależność występowania oraz wzrostu stężenia od powszechnie znanych biomarkerów (HER2, ER, PSA, LDH, CA 125 i CA15-3) odzwierciedla odmienny mechanizm, w którym uczestniczy YKL-40 w różnych typach guzów nowotworowych.

YKL-40 wydaje się łączyć procesy nowotworzenia i chronicznego stanu zapalnego, jednak mechanizm ten nie jest poznany. Znaczenie, które przypisuje się YKL-40 w ważnych dla rozwoju nowotworu zjawiskach, takich jak angiogeneza, migracja komórek oraz przerzutowanie, nasuwa ideę o terapii, której celem miałyby być YKL-40. Nieliczne prace badawcze nie dają na razie jednoznacznych rezultatów. Określenie znaczenia makrofagów jako źródła YKL-40 w guzach nowotworowych różnych typów, opracowanie modelu *in vivo*, pozwalającego na zrozumienie mechanizmu i interakcji, w których uczestniczy YKL-40 oraz badania w kierunku terapii celowanej, być może w przyszłości umożliwią zweryfikowanie potencjalnego znaczenia prognostycznego i terapeutycznego tego białka w procesie nowotworowym.

**PISMIENICTWO**

- [1] Alamanos Y, Drosos A.A.: Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.*, 2005; 4: 130-136
- [2] Allin K.H., Bojesen S.E., Johansen J.S., Nordestgaard B.G.: Cancer risk by combined levels of YKL-40 and C-reactive protein in the general population. *Br. J. Cancer*, 2012; 106: 199-205
- [3] Baeten D., Boots A.M., Steenbakkers P.G., Elewaut D., Bos E., Verheijden G.F., Berheijden G., Miltenburg A.M., Rijnders A.W., Veys E.M., De Keyser F.: Human cartilage gp-39+, CD16+ monocytes in peripheral blood and synovium: correlation with joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2000; 43: 1233-1243
- [4] Bakker M.F., Cavet G., Jacobs J.W., Bijlsma J.W., Haney D.J., Shen Y., Hesterberg L.K., Smith D.R., Centola M., van Roon J.A., Lafeber F.P., Welsing P.M.: Performance of a multi-biomarker score measuring rheumatoid arthritis disease activity in the CAMERA tight control study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012; 71: 1692-1697
- [5] Belge K.U., Dayyani F., Horelt A., Siedlar M., Frankenberger M., Frankenberger B., Espevik T., Ziegler-Heitbrock L.: The proinflammatory CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>DR<sup>+</sup> monocytes are a major source of TNF. *J. Immunol.*, 2002; 168: 3536-3542
- [6] Bergmann O.J., Johansen J.S., Klausen T.W., Mylin A.K., Kristensen J.S., Kjeldsen E., Johnsen H.E.: High serum concentration of YKL-40 is associated with short survival in patients with acute myeloid leukemia. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 8644-8652
- [7] Bjørn M.E., Andersen C.L., Jensen M.K., Hasselbalch H.C.: Circulating YKL-40 in myelofibrosis a potential novel biomarker of disease activity and the inflammatory state. *Eur. J. Haematol.*, 2014; 93: 224-228
- [8] Boot R.G., van Achterberg T.A., van Aken B.E., Renkema G.H., Jacobs M.J., Aerts J.M., de Vries C.J.: Strong induction of members of the chitinase family of proteins in atherosclerosis: chitotriosidase and human cartilage gp-39 expressed in lesion macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999; 19: 687-694
- [9] Chen C.C., Pekow J., Llado V., Kanneganti M., Lau C.W., Mizoguchi A., Mino-Kenudson M., Bissonnette M., Mizoguchi E.: Chitinase 3-like-1 expression in colonic epithelial cells as a potentially novel marker for colitis-associated neoplasia. *Am. J. Pathol.*, 2011; 179: 1494-1503
- [10] Chen J.J., Lin Y.C., Yao P.L., Yuan A., Chen H.Y., Shun C.T., Tsai M.F., Chen C.H., Yang P.C.: Tumor-associated macrophages: the double-edged sword in cancer progression. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 953-964
- [11] Chudecka-Głaz A.M., Cymbaluk-Płoska A.A., Menkiszak J.L., Sompolska-Rzechuła A.M., Tołoczko-Grabarek A.I., Rzepka-Górska I.A.: Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. *J. Ovarian Res.*, 2014; 7: 62
- [12] Cintin C., Johansen J.S., Christensen I.J., Price P.A., Sørensen S., Nielsen H.J.: High serum YKL-40 level after surgery for colorectal carcinoma is related to short survival. *Cancer*, 2002; 95: 267-274
- [13] Cintin C., Johansen J.S., Christensen I.J., Price P.A., Sørensen S., Nielsen H.J.: Serum YKL-40 and colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 1999; 79: 1494-1499
- [14] Coenen M.J., Gregersen P.K.: Rheumatoid arthritis: a view of the current genetic landscape. *Genes Immun.*, 2009; 10: 101-111
- [15] Coussens L.M., Werb Z.: Inflammation and cancer. *Nature*, 2002; 420: 860-867
- [16] Dehn H., Høgdall E.V., Johansen J.S., Jørgensen M., Price P.A., Engelholm S.A., Høgdall C.K.: Plasma YKL-40, as a prognostic tumor marker in recurrent ovarian cancer. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2003; 82: 287-293
- [17] Demaria S., Pikarsky E., Karin M., Coussens L.M., Chen Y.C., El-Omar E.M., Trinchieri G., Dubinett S.M., Mao J.T., Szabo E., Krieg A., Weiner G.J., Fox B.A., Coukos G., Wang E. i wsp.: Cancer and inflammation: promise for biologic therapy. *J. Immunother.*, 2010; 33: 335-351
- [18] Díaz-Lagares A., Alegre E., Arroyo A., González-Cao M., Zudaire M.E., Viteri S., Martín-Algarra S., González A.: Evaluation of multiple serum markers in advanced melanoma. *Tumour Biol.*, 2011; 32: 1155-1161
- [19] Diefenbach C.S., Shah Z., Iasonos A., Barakat R.R., Levine D.A., Aghajanian C., Sabbatini P., Hensley M.L., Konner J., Tew W., Spriggs D., Fleisher M., Thaler H., Dupont J.: Preoperative serum YKL-40 is a marker for detection and prognosis of endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2007; 104: 435-442
- [20] Dirx A.E., Oude Egbrink M.G., Wagstaff J., Griffioen A.W.: Monocyte/macrophage infiltration in tumors: modulators of angiogenesis. *J. Leukoc. Biol.*, 2006; 80: 1183-1196
- [21] Dupont J., Tanwar M.K., Thaler H.T., Fleisher M., Kauff N., Hensley M.L., Sabbatini P., Anderson S., Aghajanian C., Holland E.C., Spriggs D.R.: Early detection and prognosis of ovarian cancer using serum YKL-40. *J. Clin. Oncol.*, 2004; 22: 3330-3339
- [22] Egberts F., Kotthoff E.M., Gerdes S., Egberts J.H., Weichenthal M., Hauschild A.: Comparative study of YKL-40, S-100B and LDH as monitoring tools for Stage IV melanoma. *Eur. J. Cancer*, 2012; 48: 695-702
- [23] Faibish M., Francescone R., Bentley B., Yan W., Shao R.: A YKL-40-neutralizing antibody blocks tumor angiogenesis and progression: a potential therapeutic agent in cancers. *Mol. Cancer Ther.*, 2011; 10: 742-751
- [24] Francescone R., Ngernyuan N., Yan W., Bentley B., Shao R.: Tumor-derived mural-like cells coordinate with endothelial cells: role of YKL-40 in mural cell-mediated angiogenesis. *Oncogene*, 2014; 33: 2110-2122
- [25] Francescone R.A., Scully S., Faibish M., Taylor S.L., Oh D., Moral L., Yan W., Bentley B., Shao R.: Role of YKL-40 in the angiogenesis, radioresistance, and progression of glioblastoma. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 15332-15343
- [26] Frohman T.C., Castro W., Shah A., Courtney A., Ortstadt J., Davis S.L., Logan D., Abraham T., Abraham J., Remington G., Treadaway K., Graves D., Hart J., Stuve O., Lemack G., Greenberg B., Frohman E.M.: Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 2011; 4: 83-98
- [27] Fusetti F., Pijning T., Kalk K.H., Bos E., Dijkstra B.W.: Crystal structure and carbohydrate-binding properties of the human cartilage glycoprotein-39. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 37753-37760
- [28] Gronlund B., Høgdall E.V., Christensen I.J., Johansen J.S., Nørgaard-Pedersen B., Engelholm S.A., Høgdall C.: Pre-treatment prediction of chemoresistance in second-line chemotherapy of ovarian carcinoma: value of serological tumor marker determination (tetranectin, YKL-40, CASA, CA 125). *Int. J. Biol. Markers*, 2006; 21: 141-148
- [29] Hakala B.E., White C., Recklies A.D.: Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J. Biol. Chem.*, 1993; 268: 25803-25810
- [30] Hansen M., Nielsen A.R., Vilsbøll T., Lund A., Krarup T., Knop F.K., Vestergaard H.: Increased levels of YKL-40 and interleukin 6 in patients with chronic pancreatitis and secondary diabetes. *Pancreas*, 2012; 41: 1316-1318
- [31] Hashimoto S., Suzuki T., Dong H.Y., Yamazaki N., Matsushima K.: Serial analysis of gene expression in human monocytes and macrophages. *Blood*, 1999; 94: 837-844

- [32] He C.H., Lee C.G., Dela Cruz C.S., Lee C.M., Zhou Y., Ahangari F., Ma B., Herzog E.L., Rosenberg S.A., Li Y., Nour A.M., Parikh C.R., Schmidt I., Modis Y., Cantley L., Elias J.A.: Chitinase 3-like 1 regulates cellular and tissue responses via IL-13 receptor  $\alpha 2$ . *Cell Rep.*, 2013; 4: 830-841
- [33] Høgdall E.V., Ringsholt M., Høgdall C.K., Christensen I.J., Johansen J.S., Kjaer S.K., Blaakaer J., Ostensfeld-Møller L., Price P.A., Christensen L.H.: YKL-40 tissue expression and plasma levels in patients with ovarian cancer. *BMC Cancer*, 2009; 9: 8
- [34] Horbinski C., Wang G., Wiley C.A.: YKL-40 is directly produced by tumor cells and is inversely linked to EGFR in glioblastomas. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2010; 3: 226-237
- [35] Iwamoto F.M., Hormigo A.: Unveiling YKL-40, from serum marker to target therapy in glioblastoma. *Front. Oncol.*, 2014; 4: 90
- [36] Jensen B.V., Johansen J.S., Price P.A.: High levels of serum HER-2/neu and YKL-40 independently reflect aggressiveness of metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2003; 9: 4423-4434
- [37] Jensen P., Wiell C., Milting K., Poggenborg R.P., Østergaard M., Johansen J.S., Skov L.: Plasma YKL-40: a potential biomarker for psoriatic arthritis? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2013; 27: 815-819
- [38] Johansen J.S.: Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan. Med. Bull.*, 2006; 53: 172-209
- [39] Johansen J.S., Christensen I.J., Riisbro R., Greenall M., Han C., Price P.A., Smith K., Brünner N., Harris A.L.: High serum YKL-40 levels in patients with primary breast cancer is related to short recurrence free survival. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2003; 80: 15-21
- [40] Johansen J.S., Christoffersen P., Møller S., Price P.A., Henriksen J.H., Garbarsch C., Bendtsen F.: Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J. Hepatol.*, 2000; 32: 911-920
- [41] Johansen J.S., Drivsholm L., Price P.A., Christensen I.J.: High serum YKL-40 level in patients with small cell lung cancer is related to early death. *Lung Cancer*, 2004; 46: 333-340
- [42] Johansen J.S., Høyer P.E., Larsen L.A., Price P.A., Møllgård K.: YKL-40 protein expression in the early developing human musculoskeletal system. *J. Histochem. Cytochem.*, 2007; 55: 1213-1228
- [43] Johansen J.S., Jensen B.V., Roslind A., Nielsen D., Price P.A.: Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2006; 15: 194-202
- [44] Johansen J.S., Jensen B.V., Roslind A., Price P.A.: Is YKL-40 a new therapeutic target in cancer? *Expert Opin. Ther. Targets*, 2007; 11: 219-234
- [45] Johansen J.S., Lottenburger T., Nielsen H.J., Jensen J.E., Svendsen M.N., Kollerup G., Christensen I.J.: Diurnal, weekly, and long-time variation in serum concentrations of YKL-40 in healthy subjects. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2008; 17: 2603-2608
- [46] Johansen J.S., Milman N., Hansen M., Garbarsch C., Price P.A., Graudal N.: Increased serum YKL-40 in patients with pulmonary sarcoidosis – a potential marker of disease activity? *Respir. Med.*, 2005; 99: 396-402
- [47] Johansen J.S., Williamson M.K., Rice J.S., Price P.A.: Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. *J. Bone Miner. Res.*, 1992; 7: 501-512
- [48] Junker N., Johansen J.S., Andersen C.B., Kristjansen P.E.: Expression of YKL-40 by peritumoral macrophages in human small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2005; 48: 223-231
- [49] Junker N., Johansen J.S., Hansen L.T., Lund E.L., Kristjansen P.E.: Regulation of YKL-40 expression during genotoxic or microenvironmental stress in human glioblastoma cells. *Cancer Sci.*, 2005; 96: 183-190
- [50] Kang E.J., Jung H., Woo O.H., Park K.H., Woo S.U., Yang D.S., Kim A.R., Lee J.B., Kim Y.H., Kim J.S., Seo J.H.: YKL-40 expression could be a poor prognostic marker in the breast cancer tissue. *Tumour Biol.*, 2014; 35: 277-286
- [51] Kawada M., Seno H., Kanda K., Nakanishi Y., Akitake R., Komekado H., Kawada K., Sakai Y., Mizoguchi E., Chiba T.: Chitinase 3-like 1 promotes macrophage recruitment and angiogenesis in colorectal cancer. *Oncogene*, 2012; 31: 3111-3123
- [52] Kazakova M., Batalov A., Deneva T., Mateva N., Kolarov Z., Sarafian V.: Relationship between sonographic parameters and YKL-40 levels in rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 2013; 33: 341-346
- [53] Kim S.H., Das K., Noreen S., Coffman F., Hameed M.: Prognostic implications of immunohistochemically detected YKL-40 expression in breast cancer. *World J. Surg. Oncol.*, 2007; 5: 17
- [54] Knudsen L.S., Klarlund M., Skjødt H., Jensen T., Østergaard M., Jensen K.E., Hansen M.S., Hetland M.L., Nielsen H.J., Johansen J.S.: Biomarkers of inflammation in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity and radiographic outcome. *J. Rheumatol.*, 2008; 35: 1277-1287
- [55] Kucur M., Isman F.K., Balci C., Onal B., Hacibekiroglu M., Ozkan F., Ozkan A.: Serum YKL-40 levels and chitotriosidase activity as potential biomarkers in primary prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urol. Oncol.*, 2008; 26: 47-52
- [56] Kzhyshkowska J., Gratchev A., Goerd S.: Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. *Biomark. Insights*, 2007; 2: 128-146
- [57] Kzhyshkowska J., Gratchev A., Goerd S.: Stabilin-1, a homeostatic scavenger receptor with multiple functions. *J. Cell. Mol. Med.*, 2006; 10: 635-649
- [58] Lau S.H., Sham J.S., Xie D., Tzang C.H., Tang D., Ma N., Hu L., Wang Y., Wen J.M., Xiao G., Zhang W.M., Lau G.K., Yang M., Guan X.Y.: Clusterin plays an important role in hepatocellular carcinoma metastasis. *Oncogene*, 2006; 25: 1242-1250
- [59] Liu X., Zhang Y., Zhu Z., Ha M., Wang Y.: Elevated pretreatment serum concentration of YKL-40: an independent prognostic biomarker for poor survival in patients with colorectal cancer. *Med. Oncol.*, 2014; 31: 85
- [60] Maeda H., Akaike T.: Nitric oxide and oxygen radicals in infection, inflammation, and cancer. *Biochemistry*, 1998; 63: 854-865
- [61] Malmeström C., Axelsson M., Lycke J., Zetterberg H., Blennow K., Olsson B.: CSF levels of YKL-40 are increased in MS and replaced with immunosuppressive treatment. *J. Neuroimmunol.*, 2014; 269: 87-89
- [62] Mohanty A.K., Singh G., Paramasivam M., Saravanan K., Jabeen T., Sharma S., Yadav S., Kaur P., Kumar P., Srinivasan A., Singh T.P.: Crystal structure of a novel regulatory 40-kDa mammary gland protein (MGP-40) secreted during involution. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 14451-14460
- [63] Morrow D.A., de Lemos J.A.: Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*, 2007; 115: 949-952
- [64] Moss S.F., Blaser M.J.: Mechanisms of disease: Inflammation and the origins of cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, 2005; 2: 90-97
- [65] Nazimek K., Bryniarski K.: The biological activity of macrophages in health and disease. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 507-520
- [66] Nielsen A.R., Erikstrup C., Johansen J.S., Fischer C.P., Plomgaard P., Krogh-Madsen R., Taudorf S., Lindegaard B., Pedersen B.K.: Plasma YKL-40: a BMI-independent marker of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2008; 57: 3078-3082
- [67] Nigro J.M., Misra A., Zhang L., Smirnov I., Colman H., Griffin C., Ozburn N., Chen M., Pan E., Koul D., Yung W.K., Feuerstein B.G., Aldape K.D.: Integrated array-comparative genomic hybridization and expression array profiles identify clinically relevant molecular subtypes of glioblastoma. *Cancer Res.*, 2005; 65: 1678-1686
- [68] Nishikawa K.C., Millis A.J.: gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. *Exp. Cell Res.*, 2003; 287: 79-87

- [69] Nøjgaard C., Johansen J.S., Christensen E., Skovgaard L.T., Price P.A., Becker U., EMALD Group: Serum levels of YKL-40 and PIIINP as prognostic markers in patients with alcoholic liver disease. *J. Hepatol.*, 2003; 39: 179-186
- [70] Nøjgaard C., Johansen J.S., Krarup H.B., Holten-Andersen M., Møller A., Bendtsen F., Danish Viral Hepatitis Study Group: Effect of antiviral therapy on markers of fibrogenesis in patients with chronic hepatitis C. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2003; 38: 659-665
- [71] Nutt C.L., Betensky R.A., Brower M.A., Batchelor T.T., Louis D.N., Stemmer-Rachamimov A.O.: YKL-40 is a differential diagnostic marker for histologic subtypes of high-grade gliomas. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 2258-2264
- [72] Ontaneda D., Hyland M., Cohen J.A.: Multiple sclerosis: new insights in pathogenesis and novel therapeutics. *Annu. Rev. Med.*, 2012; 63: 389-404
- [73] Prakash M., Bodas M., Prakash D., Nawani N., Khetmalas M., Mandal A., Eriksson C.: Diverse pathological implications of YKL-40: answers may lie in 'outside-in' signaling. *Cell. Signal.*, 2013; 25: 1567-1573
- [74] RCSB PDB Protein Data Bank. <http://rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1NWR> (11.12.2016)
- [75] Recklies A.D., Ling H., White C., Bernier S.M.: Inflammatory cytokines induce production of CHI3L1 by articular chondrocytes. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 41213-41221
- [76] Recklies A.D., White C., Ling H.: The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39) stimulates proliferation of human connective-tissue cells and activates both extracellular signal-regulated kinase - and protein kinase B-mediated signalling pathways. *Biochem. J.*, 2002; 365: 119-126
- [77] Rehli M., Krause S.W., Andreesen R.: Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation. *Genomics*, 1997; 43: 221-225
- [78] Rehli M., Niller H.H., Ammon C., Langmann S., Schwarzfischer L., Andreesen R., Krause S.W.: Transcriptional regulation of CHI3L1, a marker gene for late stages of macrophage differentiation. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 44058-44067
- [79] Renkema G.H., Boot R.G., Au F.L., Donker-Koopman W.E., Strijland A., Muijsers A.O., Hrebicek M., Aerts J.M.: Chitotriosidase, a chitinase, and the 39-kDa human cartilage glycoprotein, a chitin-binding lectin, are homologues of family 18 glycosyl hydrolases secreted by human macrophages. *Eur. J. Biochem.*, 1998; 251: 504-509
- [80] Riabov V., Gudima A., Wang N., Mickley A., Orekhov A., Kzhyshkowska J.: Role of tumor associated macrophages in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis. *Front. Physiol.*, 2014; 5: 75
- [81] Roslind A., Johansen J.S.: YKL-40: a novel marker shared by chronic inflammation and oncogenic transformation. *Methods Mol. Biol.*, 2009; 511: 159-184
- [82] Roslind A., Johansen J.S., Junker N., Nielsen D.L., Dzaferi H., Price P.A., Balslev E.: YKL-40 expression in benign and malignant lesions of the breast: a methodologic study. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*, 2007; 15: 371-381
- [83] Roslind A., Knoop A.S., Jensen M.B., Johansen J.S., Nielsen D.L., Price P.A., Balslev E.: YKL-40 protein expression is not a prognostic marker in patients with primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2008; 112: 275-285
- [84] Saba M., Sharif M.R., Akbari H., Nikoueinejad H., Ramazani Jolfaii M.: YKL-40 in Asthma and its correlation with different clinical parameters. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.*, 2014; 13: 271-277
- [85] Saidi A., Javerzat S., Bellahcène A., De Vos J., Bello L., Castronovo V., Deprez M., Loiseau H., Bikfalvi A., Hagedorn M.: Experimental anti-angiogenesis causes upregulation of genes associated with poor survival in glioblastoma. *Int. J. Cancer*, 2008; 122: 2187-2198
- [86] Salamon J., Hoffmann T., Elies E., Peldschus K., Johansen J.S., Lüers G., Schumacher U., Wicklein D.: Antibody directed against human YKL-40 increases tumor volume in a human melanoma xenograft model in scid mice. *PLoS One*, 2014; 9: e95822
- [87] Salvatore V., Teti G., Bolzani S., Focaroli S., Durante S., Mazzotti M.C., Falconi M.: Simulating tumor microenvironment: changes in protein expression in an *in vitro* co-culture system. *Cancer Cell Int.*, 2014; 14: 40
- [88] Schmidt H., Johansen J.S., Gehl J., Geertsen P.F., Fode K., von der Maase H.: Elevated serum level of YKL-40 is an independent prognostic factor for poor survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer*, 2006; 106: 1130-1139
- [89] Schmidt H., Johansen J.S., Sjoegren P., Christensen I.J., Sorensen B.S., Fode K., Larsen J., von der Maase H.: Serum YKL-40 predicts relapse-free and overall survival in patients with American Joint Committee on Cancer stage I and II melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24: 798-804
- [90] Schultz N.A., Christensen I.J., Werner J., Giese N., Jensen B.V., Larsen O., Bjerregaard J.K., Pfeiffer P., Calatayud D., Nielsen S.E., Yilmaz M.K., Holländer N.H., Wøjdemann M., Bojesen S.E., Nielsen K.R., Johansen J.S.: Diagnostic and prognostic impact of circulating YKL-40, IL-6, and CA 19.9 in patients with pancreatic cancer. *PLoS One*, 2013; 8: e67059
- [91] Schultz N.A., Johansen J.S.: YKL-40-A protein in the field of translational medicine: a role as a biomarker in cancer patients? *Cancers*, 2010; 2: 1453-1491
- [92] Scully S., Yan W., Bentley B., Cao Q.J., Shao R.: Inhibitory activity of YKL-40 in mammary epithelial cell differentiation and polarization induced by lactogenic hormones: a role in mammary tissue involution. *PLoS One*, 2011; 6: e25819
- [93] Shackel N.A., McGuinness P.H., Abbott C.A., Gorrell M.D., McCaughan G.W.: Novel differential gene expression in human cirrhosis detected by suppression subtractive hybridization. *Hepatology*, 2003; 38: 577-588
- [94] Shao R.: YKL-40 acts as an angiogenic factor to promote tumor angiogenesis. *Front. Physiol.*, 2013; 4: 122
- [95] Shao R., Cao Q.J., Arenas R.B., Bigelow C., Bentley B., Yan W.: Breast cancer expression of YKL-40 correlates with tumour grade, poor differentiation, and other cancer markers. *Br. J. Cancer*, 2011; 105: 1203-1209
- [96] Shao R., Francescone R., Ngernyuan N., Bentley B., Taylor S.L., Moral L., Yan W.: Anti-YKL-40 antibody and ionizing irradiation synergistically inhibit tumor vascularization and malignancy in glioblastoma. *Carcinogenesis*, 2014; 35: 373-382
- [97] Shao R., Hamel K., Petersen L., Cao Q.J., Arenas R.B., Bigelow C., Bentley B., Yan W.: YKL-40, a secreted glycoprotein, promotes tumor angiogenesis. *Oncogene*, 2009; 28: 4456-4468
- [98] Tarpgaard L.S., Guren T.K., Glimelius B., Christensen I.J., Pfeiffer P., Kure E.H., Sorbye H., Ik Dahl T., Yilmaz M., Johansen J.S., Tveit K.M.: Plasma YKL-40 in patients with metastatic colorectal cancer treated with first line oxaliplatin-based regimen with or without cetuximab: results from the NORDIC VII Study. *PLoS One*, 2014; 9: e87746
- [99] Thöm I., Andritzky B., Schuch G., Burkholder I., Edler L., Johansen J.S., Bokemeyer C., Schumacher U., Laack E.: Elevated pretreatment serum concentration of YKL-40-An independent prognostic biomarker for poor survival in patients with metastatic nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 2010; 116: 4114-4121
- [100] Tobón G.J., Youinou P., Saraux A.: The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.*, 2010; 35: 10-14
- [101] Tuten A., Kucur M., Imamoglu M., Oncul M., Acikgoz A.S., Sofiyeva N., Ozturk Z., Kaya B., Oral E.: Serum YKL-40 levels are altered in endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.*, 2014; 30: 381-384

- [102] Volck B., Johansen J.S., Stoltenberg M., Garbarsch C., Price P.A., Ostergaard M., Ostergaard K., Løvgreen-Nielsen P., Sonne-Holm S., Lorenzen I.: Studies on YKL-40 in knee joints of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Involvement of YKL-40 in the joint pathology. *Osteoarthritis Cartilage*, 2001; 9: 203-214
- [103] Wang D., Zhai B., Hu F., Liu C., Zhao J., Xu J.: High YKL-40 serum concentration is correlated with prognosis of Chinese patients with breast cancer. *PLoS One*, 2012; 7: e51127
- [104] Wang Y., Ripa R.S., Johansen J.S., Gabrielsen A., Steinbruchel D.A., Friis T., Bindslev L., Haack-Sørensen M., Jørgensen E., Kastrup J.: YKL-40 a new biomarker in patients with acute coronary syndrome or stable coronary artery disease. *Scand. Cardiovasc. J.*, 2008; 42: 295-302
- [105] Xu C.H., Yu L.K., Hao K.K.: Serum YKL-40 level is associated with the chemotherapy response and prognosis of patients with small cell lung cancer. *PLoS One*, 2014; 9: e96384
- [106] Yamac D., Ozturk B., Coskun U., Tekin E., Sancak B., Yildiz R., Atalay C.: Serum YKL-40 levels as a prognostic factor in patients with locally advanced breast cancer. *Adv. Ther.*, 2008; 25: 801-809
- [107] Yang G.F., Cai P.Y., Li X.M., Deng H.X., He W.P., Xie D.: Expression and clinical significance of YKL-40 protein in epithelial ovarian cancer tissues. *Ai Zheng*, 2009; 28: 142-145
- [108] Ye H.M., Lu Y.Z., Liang X.M., Lin Y.Z., Li Y., Zhang Z.Y., Tzeng C.M.: Clinical significance of combined testing of YKL-40 with CEA in Chinese colorectal cancer patients. *Clin. Lab.*, 2014; 60: 397-405
- [109] Yip P., Chen T.H., Seshiah P., Stephen L.L., Michael-Ballard K.L., Mapes J.P., Mansfield B.C., Bertenshaw G.P.: Comprehensive serum profiling for the discovery of epithelial ovarian cancer biomarkers. *PLoS One*, 2011; 6: e29533

---

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.