

<https://doi.org/10.59674/pbkl>

## ENDOGLINA – OBIECUJĄCY CEL W TERAPII ANTYNOWOTWOROWEJ?

ENDOGLIN – A PROMISING TARGET IN ANTI-CANCER THERAPY?

Patrycja SUJKA-KORDOWSKA<sup>1,2</sup>, Sandra KAŁUŻNA<sup>1</sup>,  
Agnieszka MALIŃSKA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Histologii i Embriologii,

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>2</sup>Katedra Anatomii i Histologii, Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra, Polska

*Streszczenie:* Choroby nowotworowe są globalnym problemem i jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Mechanizm nowotworzenia jest skomplikowany i ciągle poznawany. Wiadomym jest jednak, że wzrost i rozwój nowotworów zależy w dużej mierze od powstawania sieci nowych naczyń krwionośnych w obrębie guza i w jego okolicy, co ma zapewnić komórkom nowotworowym optymalny dostęp do składników odżywczych oraz tlenu. Proces, w którym z naczyń już istniejących powstają nowe nazywany jest angiogenezą i jest on uruchamiany w trakcie nowotworzenia. Do tej pory wyodrębniono szereg czynników, które stymulują angiogenezę w nowotworach. Do grupy tych czynników zalicza się endoglinę, zwaną także antygenem CD105. Jest to białko błonowe, charakterystyczne dla aktywnych, proliferujących komórek śróbłonka, które funkcjonuje jako koreceptor dla rodziny czynników TGFβ. Wykazano, iż endoglina zaangażowana jest w naczyniotworzenie w przypadku wielu nowotworów i jej obecność często koreluje z niekorzystnym przebiegiem choroby. Sprawilo to, iż stała się celem terapii antynowotworowej. W chwili obecnej prowadzone są badania kliniczne I/II/III fazy, które mają na celu potwierdzenie przydatności terapeutycznej przeciwciał TRC105 skierowanych przeciwko endoglinie. Uzyskane dotychczas rezultaty nie są jednak jednoznaczne. Niemniej, opracowywane są innowacyjne strategie leczenia, takie jak szczepionka czy zastosowanie koniugatów przeciwciała-lek, które wydają się być obiecujące.

*Słowa kluczowe:* endoglina, CD105, angiogeneza, nowotwory, terapia

*Summary:* Cancer is a global problem and one of the leading causes of death worldwide. The mechanism of carcinogenesis is complicated and still being explored. It is known, however, that the growth and development of cancer depends to a large extent on the formation of a network of new blood

vessels within the tumor, which is to provide cancer cells with optimal access to nutrients and oxygen. The process by which existing vessels form new ones is called angiogenesis, and it is triggered during tumorigenesis. So far, a number of factors that stimulate angiogenesis in tumors have been described. Endoglin, also known as the CD105 antigen, is one of these factors. It is a membrane protein, characteristic for active, proliferating endothelial cells, which functions as a co-receptor for the TGF $\beta$  family. Endoglin has been shown to be involved in angiogenesis in many cancers and its presence often correlates with an unfavorable course of the disease. This has made it a target for anti-cancer therapy. Phase I/II/III clinical trials are currently underway to confirm the therapeutic usefulness of anti-endoglin TRC105 antibodies. However, the results obtained so far are not unambiguous. Nevertheless, innovative treatment strategies, such as a vaccine or the use of antibody-drug conjugates, are being developed and appear promising.

*Keywords:* endoglin, CD105, angiogenesis, cancers, therapy

## WSTĘP

Choroby nowotworowe stanowią globalny problem zdrowotny. Są wiodącą przyczyną zgonów w Polsce i na świecie [1, 2]. Szacuje się, że nowotwory są drugą co do częstości przyczyną zgonów w Polsce, przy czym w populacji kobiet przed 65 rokiem życia, stanowią ich najczęstszą przyczynę [1]. Z uwagi na powyższe, proces diagnostyczny, jak również terapeutyczny, podlegają nieustannemu rozwojowi i ewolucji.

W chwili obecnej opcje terapeutyczne dla pacjentów z chorobami nowotworowymi są różne, i składają się na nie: zabiegi chirurgiczne, radioterapia, oraz terapia systemowa, wykorzystująca chemioterapię, terapię celowaną, terapię hormonalną oraz immunoterapię [3].

Jednym z obszarów zainteresowań naukowców w kontekście terapii nowotworów jest proces angiogenezy. Badania ostatnich 40 lat potwierdzają hipotezę Folkmana z 1971 roku, według której powstawanie nowych naczyń krwionośnych w obrębie guza i jego okolicy, jest niezbędne do wzrostu i rozwoju nowotworu [4]. Z uwagi na ten fakt, terapia mająca na celu hamowanie procesu angiogenezy, staje się znaczącym i obiecującym wariantem leczenia nowotworów.

Już od ponad dekady w praktyce klinicznej stosuje się terapię antyangiogeną, która skierowana jest na blokowanie działania naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), który uznawany jest za kluczowy w regulacji procesu angiogenezy [5]. Niemniej, z uwagi na złożoność oraz indywidualny charakter nowotworów, pod lupą grup badawczych znalazły się także inne czynniki stymulujące angiogenezę. Jednym z nich jest endoglina (ang. *endoglin*, ENG), zwana także antygenem CD105 [6, 7].

## ENDOGLINA

### STRUKTURA MOLEKULARNA ENDOGLINY

Ludzka endogлина kodowana jest przez gen zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 9 (9q34.11) [8]. To homodimeryczna, transbłonowa glikoproteina, o sumarycznej masie cząsteczkowej około 180 kDa (90-95 kDa dla każdej podjednostki) [9]. Białko to zbudowane jest z 3 podjednostek: dużej domeny zewnątrzkomórkowej, krótkiej, hydrofobowej domeny transbłonowej oraz części cytoplazmatycznej o zmiennej długości [9]. Długość domeny cytoplazmatycznej warunkuje występowanie dwóch izoform endogliny: długiej (L) zawierającej 41 aminokwasowych oraz krótkiej (S) zawierającej 14 reszt aminokwasowych [10]. W większości tkanek dominującą jest izoforma L [11]. Część zewnątrzkomórkowa zawiera sekwencję arginina-glicyna-kwas asparaginowy (RGD), która uczestniczy w rozpoznawaniu białek macierzy zewnątrzkomórkowej [12, 6, 7, 9]. Zidentyfikowano także rozpuszczalną formę endogliny w osoczu pacjentów zdrowych i onkologicznych [13].

### FIZJOLOGICZNA FUNKCJA ENDOGLINY

Sekwencja aminokwasowa endogliny jest w 71% zgodna z sekwencją betaglikanu, który jest korceptorem dla transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor  $\beta$* , TGF $\beta$ ) [14]. Strukturalna zbieżność z betaglikanem przekłada się także na funkcję endogliny i udział w regulacji ścieżek sygnałowych zależnych od TGF $\beta$ . Endogлина została sklasyfikowana jako koreceptor dla cząsteczek z rodziny TGF $\beta$ , regulujących proliferację, różnicowanie, migrację oraz adhezję komórkową [14, 15]. CD105 tworzy heterodimeryczny kompleks z receptorem I oraz II TGF $\beta$  (TGF $\beta$ RI, TGF $\beta$ RII), modulując interakcje ligand-receptor [16]. W kooperacji z receptorem II endogлина wiąże TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 3, aktywinę A oraz BMP-7, natomiast w połączeniu z receptorem I może wiązać BMP-2 [17, 14, 18]. Związanie endogliny z TGF $\beta$ RII może aktywować dwie ścieżki sygnałowe: 1. kinaza ALK5/SMAD2/3, której działanie hamuje odpowiedź komórek na TGF  $\beta$  oraz 2. kinaza ALK1/SMAD1/5/8, której działanie przynosi efekt odwrotny [19, 20]. Dane te wskazują, iż endogлина jest białkiem modulującym działanie TGF  $\beta$ .

Uważa się, iż endogлина jest niezbędna podczas rozwoju embrionalnego. Wykazuje, iż brak endogliny u embrionów myszy może wywołać efekt letalny z uwagi na upośledzony rozwój naczyń krwionośnych [21]. Ponadto, w badaniach *in vitro* w mysich embrionalnych komórkach macierzystych, stwierdzono, iż populacja mezodermalnych prekursorów komórek hematopoetycznych wykazuje ekspresję CD105, co sugeruje, iż białko może odgrywać istotną rolę podczas wczesnych

etapów hemopoety. Warto także zaznaczyć, że brak ekspresji endogliny znacząco upośledza proces mielopoety oraz erytropoety [22]. Co istotne, wpływ endogliny na hematopoetę w woreczku żółtkowym embrionów związany jest z funkcjonowaniem ścieżek sygnałowych TGF $\beta$ /BMP [23]. Wydaje się także, iż endoglina może modulować przekształcanie się komórek progenitorowych do funkcjonalnych komórek śródbłonka [24]. Ciekawych obserwacji dokonała również grupa Qu i wsp., która wykazała, iż w trakcie wczesnego rozwoju embrionalnego endoglina jest prawdopodobnie zaangażowana w powstawanie przegród i zastawek serca [25]. Przytoczone badania jasno wskazują na udział endogliny w rozwoju naczyń krwionośnych, jak również komórek krwi w okresie embrionalnym.

W życiu postnatalnym obecność endogliny wykazują przede wszystkim komórki śródbłonka naczyń krwionośnych [8]. Jednakże, również w populacjach innych komórek stwierdza się obecność endogliny. Należą do nich m.in.: komórki syncytiotrofoblastu, proerytroblasty, makrofagi, komórki mięśniówki naczyń krwionośnych, chondrocyty, keratynocyty, czy komórki plazmatyczne [26, 27, 28, 29, 30, 31, 32].

W komórkach endotelium, CD105 aktywuje ścieżkę sygnałową związaną z aktywnością kinazy ALK1, co z kolei hamuje ścieżkę sygnałową TGF $\beta$ /ALK5. Konsekwencją jest stymulacja proliferacji komórek śródbłonkowych [33]. Nie dziwi zatem fakt, iż znaczący poziom ekspresji endogliny wykazano w komórkach śródbłonka intensywnie proliferujących, co ma miejsce w trakcie gojenia się ran czy podczas reakcji zapalnej [34]. Sugeruje to także, iż endoglina jest jednym z kluczowych czynników w procesie angiogenezy. Fakt ten potwierdzono, analizując przyczyny wrodzonej naczyniakowości krwotocznej (ang. *hereditary haemorrhagic teleangiectasia 1*, HHT1). U pacjentów, cierpiących na tę chorobę, występuje mutacja genu kodującego endoglinę. Objawami choroby są zaś nawracające krwotoki w obrębie śluzówek oraz malformacje tętniczo-żylnie [35]. Wydaje się także, iż endoglina może kontrolować migrację komórek śródbłonka podczas przebudowy naczyń krwionośnych [36]. Co ciekawe, część doniesień wskazuje na hamujący efekt CD105 podczas migracji komórek endotelium [37, 38]. Dlatego też niezbędne są dalsze badania, które jasno wskażą funkcję endogliny w kontekście funkcjonowania komórek śródbłonka oraz naczyńotworzenia.

## ENDOGLINA A ANGIOGENEZA

Angiogeneza to proces, w którym nowe naczynia krwionośne powstają z już istniejących [39]. Jest to proces skomplikowany i wieloetapowy, na który składają się: 1) degradacja błony podstawnej i macierzy zewnątrzkomórkowej, 2) aktywacja i migracja komórek śródbłonka, 3) proliferacja komórek śródbłonka, 4)

formowanie nowych naczyń krwionośnych [40]. Główną lokalizacją komórkową, w której zachodzi ekspresja endogliny, jest endotelium naczyń krwionośnych, a szczególnie proliferujące komórki śródbłónka. Powyższy fakt, jak również funkcjonalne powiązanie z TGF $\beta$ , przekładają się bezpośrednio na zaangażowanie proteiny w proces angiogenezy.

Endoglina wpływa na proliferację komórek śródbłónka poprzez aktywację ścieżek sygnałowych zależnych od TGF $\beta$ , o czym wspomniano powyżej. Indukcja szlaku stymulującego proliferację komórek endotelium może być wywołana związaniem endogliny z BMP [41]. Innym czynnikiem, który znacząco wpływa na ekspresję endogliny, jest hipoksja. Li i wsp. zaobserwowali znaczący wzrost poziomu białka CD105 (zarówno związanego z błoną, jak i formy rozpuszczalnej) w warunkach niedotlenienia [42]. Stwierdzono także, że aktywność promotora genu endogliny, a także poziom mRNA i białka, były podwyższone na skutek działania HIF1 $\alpha$  (ang. *hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$* ) [43]. Ponadto, niedotlenie znacząco podwyższa poziom ekspresji endogliny oraz kinazy Alk-1, co nie tylko wskazuje na zależność ekspresji CD105 od hipoksji, ale także potwierdza współzależność endogliny i Alk-1 [44]. Z kolei badania na liniach HUVEC wykazały, iż wysoki poziom endogliny koreluje ze stopniem proliferacji komórek śródbłónka, jak również supresja ekspresji CD105 hamuje angiogenezę *in vitro* [45, 46, 47]. Pośrednim dowodem na zaangażowanie endogliny w proces angiogenezy jest obserwacja zwiększonej ilości przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi CD105 w komórkach śródbłónka podczas angiogenezy (a także w komórkach nowotworowych) w porównaniu z komórkami pozostającymi w spoczynku [45, 34, 48].

## ENDOGLINA W NOWOTWORACH

Znaczenie angiogenezy dla wielu procesów fizjologicznych i patologicznych jest niepodważalne i przede wszystkim obejmuje możliwość dostarczania składników odżywczych i tlenu do komórek i tkanek. Badania ostatnich 40 lat potwierdziły, iż angiogeneza jest niezbędną dla wzrostu i rozwoju nowotworów, szczególnie o charakterze guzów litych, ale także tych o charakterze uogólnionym [49, 50]. Wskazują na to doniesienia dotyczące m. in. endogliny. W znaczącej liczbie nowotworów wykazano podwyższony poziom CD105 w błonie komórkowej proliferujących komórek śródbłónka. Dotyczy to m.in.: nowotworów płuca, piersi, jelita grubego, wątroby, macicy, głowy, szyi czy jajnika [51]. Wydaje się to być dowodem na to, iż endoglina ma znaczenie dla przebiegu procesu neowaskularyzacji nowotworowej, sprzyjając rozwojowi choroby. Ponadto, z uwagi na powyższy fakt, CD105 może być markerem angiogenezy w nowotworach. W badaniach, w których dokonano oznaczenia gęstości mikrounaczynienia guza wewnątrz guza

(ang. *intratumoral microvessel density*, IMVD) z wykorzystaniem endogliny jako białka znacznikowego wykazano, iż wysoki poziom IMVD koreluje ze złą prognozą dla pacjenta. Takich obserwacji dokonano dla guzów kory nadnerczy, mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego u dzieci, gwiaździanka, glejaka, raka piersi, płuca, prostaty i wielu innych [52, 53, 54, 51]. Co ciekawe, ocena IMVD z użyciem przeciwciał skierowanych przeciwko CD31 czy CD34, nie wykazuje takiej korelacji [55, 56, 57, 58]. Jednakże, należy zaznaczyć, iż nie wszystkie badania wskazują na prognostyczne znaczenie oceny IMVD z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD105 [59]. Rozbieżności w uzyskanych wynikach mogą wynikać z braku standaryzacji tego typu metod badawczych, zarówno w kontekście wykonanych procedur, jak i oceny uzyskanych rezultatów.

W przypadku nowotworów (a także fizjologicznie) komórki śródbłonna to podstawowe miejsce, w którym dochodzi do ekspresji endogliny. Nie można jednak zapominać, iż w wielu nowotworach (m.in.: czerniaku, raku nerkowokomórkowym, białaczkach, raku piersi czy płuca) wykazano podwyższony poziom ekspresji CD105 także w komórkach nowotworowych, co najczęściej wiąże się ze złym prognozowaniem, przy czym badania w tym aspekcie nie są w pełni jednoznaczne [60, 61, 62, 63]. Obserwuje się także podwyższony poziom rozpuszczalnej formy endogliny w osoczu pacjentów onkologicznych. Sol-ENG uwalniania jest z błony komórek nowotworowych w wyniku działania metaloproteiny 14 (ang. *metalloproteinase 14*, MMP-14). Najczęściej wykrywanie zwiększonego stężenia Sol-ENG u pacjentów jest prognostycznie niekorzystne i koreluje ze stopniem zaawansowania choroby czy pojawieniem się wznowy [64, 54, 65]. Ponadto, ekspresję endogliny wykazują także komórki mikrośrodowiska guza (ang. *tumor microenvironment*, TME). TME pełni kluczową rolę w procesie inicjowania rozwoju guza, ale także jego progresji [66]. Współdziałanie oraz kooperacja prawidłowych komórek, tworzących mikrośrodowisko, w którym rozwija się guz, i komórek nowotworowych implikuje zmiany w wielu procesach i mechanizmach biologicznych, szczególnie w metabolizmie, stopniu proliferacji komórkowej, angiogenezie czy reakcjach odpornościowych [67]. Obecność endogliny stwierdzono m.in.: w fibroblastach związanych z nowotworzeniem (ang. *cancer-associated fibroblasts*, CAFs) czy w mezenchymalnych komórkach macierzystych (ang. *mesenchymal stem cells*, MSCs). W przypadku raka żołądka wykazano, że komórki MSC, które charakteryzują się ekspresją endogliny, mają wpływ na progresję choroby, a także ich obecność silnie koreluje ze złą prognozą [68]. Z kolei Paauwe i wsp. wykazali, że w raku jelita grubego CAFs wykazują ekspresję endogliny, a ponadto wzrost ekspresji CD105 koreluje ze stopniem zaawansowania choroby. Co więcej, fibroblasty CD105-dodatnie były także obserwowane w przerzutach nowotworu do węzłów chłonnych i wątroby [69]. Doniesienia te wskazują na udział CAFs pozytywnych dla endogliny w progresji i przerzutowaniu tej choroby.



Biorąc pod uwagę powyższe, wydaje się, że z uwagi na istotny i szeroki wpływ na wzrost i rozwój nowotworów, oznaczanie poziomu endogliny oraz czynników z nią związanych może mieć znaczenie prognostyczne dla pacjentów onkologicznych.

## ENDOGLINA – CEL W TERAPII ANTYNOWOTWOROWEJ

Niewątpliwie endogлина jest białkiem zaangażowanym w proces nowotworzenia, szczególnie w kontekście wytwarzania nowej sieci naczyń kapilarnych, co znacząco usprawnia wzrost i rozwój nowotworów. Nie dziwi zatem fakt, iż od wielu lat grupy badawcze z całego świata próbują wykorzystać ten fakt w opracowaniu skutecznych form leczenia chorób nowotworowych. W obliczu trudności, jakie napotyka terapia antynowotworowa, model leczenia oparty na unieczynnianiu endogliny, staje się jedną z alternatywnych opcji terapeutycznych.

Jedną z form neutralizowania działania białek, jest zastosowanie przeciwciał, które wiążąc się z nimi, blokują je. Przykładem takiej formy terapii antynowotworowej i antyangiogennej jest leczenie z wykorzystaniem bewacizumabu – monoklonalnego przeciwciała anty-VEGF. Jednakże mimo dużej skuteczności, u części pacjentów rozwija się oporność na ten rodzaj terapii [70]. Alternatywą może być terapia oparta na przeciwciałach skierowanych przeciwko endoglinie.

Ponad 10 lat temu rozpoczęły się badania kliniczne nad TRC105. Jest to ludzka chimeryczna immunoglobulina IgG1, która z wysokim powinowactwem wiąże się z domeną sierocą endogliny, co skutkuje zahamowaniem wiązania BMP oraz zapobiega fosforylacji SMAD1/5/8 [71].

Pierwsze badanie kliniczne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TRC105 w terapii, przeprowadzono na 50 pacjentach, u których zdiagnozowano zaawansowane postaci raka jelita grubego, prostaty, nerki, płuca, jajnika, piersi, trzustki, mięsaka oraz inne [72]. W trakcie badania określono optymalną pod względem terapeutycznym dawkę, która jednocześnie była dobrze tolerowana przez pacjentów (10mg/kg/tydzień do 15mg/kg/2 tygodnie). Terapia TRC105 okazała się być najskuteczniejsza u pacjenta z nawrotem nowotworu prostaty i pacjentki z przerzutującym mięsakerakiem macicy. Ponadto, u części pacjentów zaobserwowano także obniżenie poziomu markerów nowotworowych we krwi (CEA, Ca-125) [72]. Stwierdzono także, że leczenie z wykorzystaniem TRC105 było związane z obniżeniem poziomu angiopotetyny 2 (ang. *angiopoietin 2*, Ang-2), różnych izoform płytkowego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor*, PDGF) oraz VEGF, co wskazuje na efekt antyangiogennej terapii [73].

Działanie TRC105 zostało także poddane analizie w I fazie badań klinicznych u 21 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem prostaty opornym na kastrację (ang. *castration-resistant cancer patient*, CRPC). Zaobserwowano, iż poziom endogliny

ny spada w wyniku terapii TRC105, i spadek koreluje z obniżaniem poziomu antygenu PSA. Wyniki sugerują potencjalną aktywność podawanego leku u pacjentów z CRPC. Co ciekawe, poziom VEGF u pacjentów poddanych terapii TRC105 wzrasta, co prawdopodobnie wskazuje na mechanizm kompensacyjny w odpowiedzi na antyangiogenne działanie TRC105 [74].

Potencjalną przydatność TRC105 w terapii raka wątrobokomórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC) analizowano w II fazie badań klinicznych. Pacjenci zakwalifikowani do badania zostali wcześniej poddani terapii sorafenibem, wywołującym efekt antyangiogeny i antyproliferacyjny w wyniku blokowania działania kinaz tyrozynowych. Niestety, nie zaobserwowano skuteczności terapii TRC105 u powyższych pacjentów [75].

Lek przeszedł również ocenę w II fazie badań klinicznych u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym pęcherza moczowego (ang. *urothelial carcinoma*, UC). Do badania zakwalifikowano 13 pacjentów, którzy wcześniej zostali poddani leczeniu chemioterapeutykami (cisplatyną, karboplatyną, paklitakselem, docetakselem i gemcytabiną). Mimo dobrej tolerancji leku, terapia TRC105 nie wydłużyła czasu bez progresji choroby [76].

Z uwagi na fakt, iż monoterapia TRC105 nie wykazywała oczekiwanych, satysfakcjonujących rezultatów, podjęto próby zastosowania TRC105 w kombinacji z innymi lekami. Przeprowadzono wiele badań klinicznych nad różnymi typami nowotworów w nadziei na uzyskanie pozytywnych efektów terapeutycznych.

W 2014 roku Liu i wsp. przeprowadzili badania na liniach HUVEC, w których ocenili działanie TRC105 oraz działanie TRC105 w kombinacji z bewacizumabem, które wykazały, iż zarówno TRC105 samodzielnie, jak i w kooperacji z czynnikiem anti-VEGF, ma silne działanie blokujące angiogenezę [77]. W tym samym roku ukazała się praca Gordon i wsp., przedstawiająca rezultaty fazy Ib badań klinicznych nad kombinacją leków TRC105-bewacizumab u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami, głównie jelita grubego oraz jajnika [78]. Część pacjentów z badanej grupy została wcześniej poddana leczeniu monoterapeutycznemu inhibitorami angiogenezy (anty-VEGF oraz innymi). Zastosowana w badaniu terapia była dobrze tolerowana przez pacjentów i łącznie u 45% pacjentów zaobserwowano skuteczny efekt terapii w postaci zmniejszenia zasięgu nowotworu (ang. *tumor burden*). Ponadto, u 54% pacjentów doszło do redukcji poziomu markerów nowotworowych. Przebadano także osocze pacjentów zakwalifikowanych do badania pod kątem obecności wykładników angiogenezy i stanu zapalnego [79]. U pacjentów, u których zaobserwowano stabilizację choroby lub częściową odpowiedź w efekcie zastosowanej terapii łączonej, znacząco zmniejszyła się ekspresja kadheryn E, czynnika wzrostu hepatocytów, czynnika adhezji międzykomórkowej 1 i trombospondyny 2. Skuteczność zastosowania przeciwciał anti-CD105 w kombinacji z bewacizumabem określono także u pacjentów z przerzutującym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *renal cell carcinoma*, RCC) [80]. Niestety, rezultaty badania nie były



pomyślne, nie stwierdzono wydłużenia czasu bez progresji choroby w stosunku do monoterapii bewacizumabem. Przeprowadzono także badania kliniczne I i II fazy, włączając do badań pacjentów z glejakiem jednakże uzyskane rezultaty nie wykazały większej skuteczności kompleksu TRC105-bewacizumab w porównaniu do monoterapii przeciwciałem anti-VEGF [81].

W 2017 roku ukazały się wyniki I/II fazy badań klinicznych nad zastosowaniem TRC105 wraz z sorafenibem u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym [82]. W badaniu wzięło udział 26 pacjentów, z których finalnie 25 poddano leczeniu. Stwierdzono, iż kombinacja powyższych leków jest dobrze tolerowana przez pacjentów, jak również u 21% z nich zaobserwowano pozytywną, trwałą odpowiedź na zastosowane leczenie.

Podjęto także próby sprawdzenia działania i skuteczności terapii opartej na stosowaniu TRC105 oraz aksytynibu [83]. Ten ostatni jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora VEGF [84]. W fazie Ib badań klinicznych, do których włączono pacjentów z przerzutującym rakiem nerkowokomórkowym, wykazano, iż terapia wykazuje częściową odpowiedź u 29% pacjentów. Z kolei w fazie II na 150 pacjentach z RCC nie stwierdzono większej skuteczności terapii łączącej działanie TRC105 i aksytynibu w porównaniu do skuteczności samego aksytynibu [85].

Ocenie poddano także symultaniczne działanie TRC105 i pazopanibu, wykazującego działanie inhibujące m.in. dla receptorów VEGF [86]. Obserwacje pochodzące z badań faz Ib/IIa u pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich, w tym z naczyniakomięsakiem, były obiecujące [87]. Konsekwencją jest III faza badań klinicznych, do której zakwalifikowano pacjentów z naczyniakomięsakiem [88]. Niestety, zastosowanie TRC105 w kombinacji z pazopanibem nie wydłużyło czasu bez progresji choroby w porównaniu do stosowania samego pazopanibu.

Obiecującym kandydatem, który działając symultanicznie z TRC105, mógłby zwiększyć skuteczność TRC105, jest sunitynib, wykazujący aktywność inhibitora kinazy tyrozynowej [89]. Badania na komórkach nabłonkowych pozyskanych z raka nerki wykazały, iż TRC105 w połączeniu z sunitynibem hamuje proliferację i przeżywalność komórek nabłonkowych z guza. Ponadto, zastosowany kompleks indukował fosforylację protein Smad2/3, co prowadziło do śmierci komórek śródbłonna. Co więcej, TRC105 wzmocnił hamujący wpływ sunitynibu na działanie ścieżek zależnych od VEGF. Uzyskane rezultaty są obiecujące i być może przełożą się na efekt kliniczny.

Ciekawych obserwacji dokonała grupa Baik i wsp., która analizowała działanie kompleksu TRC105/decytabina w heteroprzeszczepach ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukemia*, AML). Decytabina (ang. *decitabine*, DAC) jest lekiem alternatywnym dla starszych pacjentów z AML lub z nawracającą AML. TRC105/DAC wykazały znaczący, trwałe efekt antynowotworowy. Ponadto, zastosowanie kompleksu zwiększało aktywność reaktywnych form tlenu, co z kolei koreluje z mniejszym obciążeniem białaczką (ang. *leukemia burden*).

Uzyskane wyniki są obiecujące i mogą być podstawą do oceny powyższego kompleksu w aspekcie klinicznym [90].

Inną potencjalną formą leczenia, która bazuje na zaangażowaniu endogliny w proces nowotworzenia, jest zastosowanie szczepionek. W 2013 roku Jarosz i wsp. przedstawili wyniki swoich badań, w których opracowali szczepionkę DNA przeciwko endoglinie i zastosowali ją u immunokompetentnych myszy przed i po wszczepieniu guza. Szczepionka skutecznie hamowała wzrost guza, jak również aktywowała specyficzną i niespecyficzną odpowiedź immunologiczną u myszy. Co ciekawe, szczepionka hamowała angiogenezę w guzie, natomiast nie miała wpływu na gojenie się ran [91]. Uzyskane wyniki wydają się być niezwykle obiecujące w kontekście terapii nowotworów opartej na hamowaniu endogliny.

Interesującą opcją terapeutyczną wydaje się być także zastosowanie koniugatów przeciwciało-lek (ang. *antibody-drug conjugates*, ADCs). ADCs to forma terapeutyków, która wykorzystuje przeciwciało w celu dostarczenia leku do guza. Wykazano, że zastosowanie koniugatu anty-CD105-lek może wywoływać efekt terapeutyczny. Obserwacji takich dokonano w badaniach na heteroprzeszczepach mięsaka Ewinga, gdzie koniugaty anty-CD105-cytozylina lub anty-CD105-nigrina B w znaczący sposób hamowały wzrost nowotworu [92]. Niewątpliwie, jest to opcja, która wymaga dalszych badań, potwierdzających jej skuteczność, niemniej wydaje się być obiecująca.

## PODSUMOWANIE

Choroby nowotworowe obecnie zajmują niechlubne miejsce na podium wiodących przyczyn zgonów na świecie. Dlatego też, wiele grup badawczych z całego świata skupia się na poznaniu biologii nowotworów, a także mechanizmów ich powstawania, wzrostu i rozwoju. Wydaje się, że znajomość praw rządzących chorobami nowotworowymi przyniesie odpowiedź na pytanie: jak z nimi walczyć? Niestety, z uwagi na swój złożony charakter i niejednorodność, trudno opracować skuteczne i jednocześnie bezpieczne dla pacjenta formy terapii.

Endoglina, ze względu na zaangażowanie w kluczowy dla wzrostu i rozwoju nowotworów proces angiogenezy, wydaje się być potencjalnie dobrym celem terapeutycznym. Ponadto, białko to charakteryzuje się swego rodzaju uniwersalnością, czego potwierdzeniem jest zależność naczyniotworzenia od CD105 w wielu typach nowotworów. Nie dziwi zatem fakt, iż endoglina stała się obiektem dużego zainteresowania w kontekście opracowania nowych strategii terapeutycznych.

Wyniki uzyskane w badaniach prowadzonych na liniach komórkowych czy materiale pobranym od pacjentów onkologicznych mocno wskazują na zasadność opracowania terapii skierowanej przeciwko endoglinie. Dlatego też, od ponad 10 lat testuje się leki, które mają na celu unieczynnianie CD105, głównie przeciwciał TRC105, zarówno w formie monoterapii, jak również przy współ-

udziale innych farmaceutyków, szczególnie tych o charakterze antyangiogennym. W chwili obecnej nie można jednoznacznie potwierdzić, iż terapia hamująca endoglinę i wykorzystująca przeciwciała TRC105 jest w pełni skuteczna. Niemniej, naukowcy oraz lekarze nie ustają w staraniach, i pojawiają się nowe opcje, takie jak szczepionka i koniugaty ADCs. I mimo, że w chwili obecnej, z uwagi na niewielką liczbę doniesień, wydają się być terapią przyszłości, to niosą ze sobą bardzo duży potencjał, który wart jest zbadania.

## LITERATURA

- [1] Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, Dos Santos FC, Michałek I. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, 2021.
- [2] Takahashi N, Kawanishi-tabata R, Habu A, Tabata M, Haruta Y, Tsai H, SEON BK. Association of serum endoglin with metastasis in patients with colorectal, breast, and other solid tumors, and suppressive effect of chemotherapy on the serum endoglin. *Clin Cancer Res*. 2001;7:524-532.
- [3] Parker WL, Goldring MB, Philip A. Endoglin is expressed on human chondrocytes and forms a heteromeric complex with betaglycan in a ligand and type II TGFbeta receptor independent manner. *J Bone Miner Res*. 2003;18:289-302.
- [4] Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285:1182-1186.
- [5] De Almeida PE, Mak J, Hernandez G, Jesudason R, Hareult A, Javinal V, *et al*. Anti-VEGF treatment enhances CD8(+) T-cell antitumor activity by amplifying hypoxia. *Cancer Immunol Res*. 2020;8(6):806-818.
- [6] Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature*. 1990;348:730-732.
- [7] Bork P, Sander C. A large domain common to sperm receptors (Zp2 and Zp3) and TGF-beta type III receptor. *FEBS Lett*. 1992;300:237-240.
- [8] Gougos A, Letarte M. Identification of a human endothelial cell antigen with monoclonal antibody 44G4 produced against a pre-B leukemic cell line. *J Immunol*. 1988;141:1925-1933.
- [9] Gougos A, Letarte M. Primary structure of endoglin, anRGD-containing glycoprotein of human endothelial cells. *J Biol Chem*. 1990;265:8361-8364.
- [10] Bellon T, Corbi A, Lastres P, Cales C, Cebrian M, VERA S, *et al*. Identification and expression of two forms of the human transforming growth factor-beta-binding protein endoglin with distinct cytoplasmic regions. *Eur J Immunol*. 1993;23(9):2340-2345.
- [11] Aristorena M, Blanco FJ, De Las Casas-Engel M, Ojeda-Fernandez L, Gallardo-Vara E, Corbi A, *et al*. Expression of endoglin isoforms in the myeloid lineage and their role during aging and macrophage polarization. *J Cell Sci*. 2014;127:2723-2735.
- [12] Alt A, Miguel-Romero L, Donderis J, Aristorena M, Blanco FJ, Round A, *et al*. Structural and functional insights into endoglin ligand recognition and binding. *PLoS ONE*. 2012;7:e29948.
- [13] Pérez-Gómez E, Del Castillo G, Juan Francisco S, López-Novoa J, Bernabéu C, Quintanilla M. The role of the TGF-β coreceptor endoglin in cancer. *Sci World J*. 2010;10:2367-2384.
- [14] Cheifetz S, Bellon T, Cales C, Vera S, Bernabeu C, Massague J, *et al*. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. *J Biol Chem*. 1992;267:19027-19030.
- [15] Wong SH, Hamel L, Chevalier S, Philip A. Endoglin expression on human microvascular endothelial cells association with betaglycan and formation of higher order complexes with TGF-beta signalling receptors. *Eur J Biochem*. 2000;267:5550-5560.
- [16] Koleva RI, Conley BA, Romero D, Riley KS, Marto JA, Lux A, *et al*. Endoglin structure and function: Determinants of endoglin phosphorylation by transforming growth factor-beta receptors. *J Biol Chem*. 2006;281:25110-25123.

- [17] Barbara NP, Wrana JL, Letarte M. Endoglin is an accessory protein that interacts with the signaling receptor complex of multiple members of the transforming growth factor-beta superfamily. *J Biol Chem.* 1999;274:584-594.
- [18] David L, Mallet C, Mazerbourg S, Feige JJ, Bailly S. Identification of BMP9 and BMP10 as functional activators of the orphan activin receptor-like kinase 1 (ALK1) in endothelial cells. *Blood.* 2007;109:1953-1961.
- [19] Guerrero-Esteo M, Sanchez-Elsner T, Letamendia A, Bernabeu C. Extracellular and cytoplasmic domains of endoglin interact with the transforming growth factor-beta receptors I and II. *J Biol Chem.* 2002;277:29197-29209.
- [20] Lebrin F, Goumans MJ, Jonker L, Carvalho RL, Valdimarsdottir G, Thorikay M, *et al.* Endoglin promotes endothelial cell proliferation and TGF-beta/ALK1 signal transduction. *EMBO J.* 2004;23:4018-4028.
- [21] Li Dy, Sorensen LK, Brooke BS, Urness LD, Davis EC, Taylor DG, *et al.* Defective angiogenesis in mice lacking endoglin. *Science.* 1999;284:1534-1537.
- [22] Cho SK, Bourdeau A, Letarte M, Zuniga-Pflucker JC. Expression and function of CD105 during the onset of hematopoiesis from Flk1(+) precursors. *Blood.* 2001;98:3635-3642.
- [23] Borges L, Iacovino M, Koyano-Nakagawa N, Baik J, Garry DJ, Kyba M, *et al.* Expression levels of endoglin distinctively identify hematopoietic and endothelial progeny at different stages of yolk sac hematopoiesis. *Stem Cells.* 2013;31:1893-1901.
- [24] Alev C, Mcintyre BA, Ota K, Sheng G. Dynamic expression of Endoglin, a TGF-beta co-receptor, during pre-circulation vascular development in chick. *Int J Dev Biol.* 2010;54:737-742.
- [25] Qu R, Silver MM, Letarte M. Distribution of endoglin in early human development reveals high levels on endocardial cushion tissue mesenchyme during valve formation. *Cell Tissue Res.* 1998;292:333-343.
- [26] Adam PJ, Clesham GJ, Weissberg PL. Expression of endoglin mRNA and protein in human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;247:33-37.
- [27] Buhring HJ, Muller CA, Letarte M, Gougos A, Saalmuller A, Van Agthoven AJ, *et al.* Endoglin is expressed on a subpopulation of immature erythroid cells of normal human bone marrow. *Leukemia.* 1991;5:841-847.
- [28] Gougos A, St Jacques S, Greaves A, O'connell PJ, D'apice AJ, Buhring HJ, *et al.* Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. *Int. Immunol.* 1992;4:83-92.
- [29] Lastres P, Bellon T, Cabanas C, Sanchez-Madrid F, Acevedo A, Gougos A, *et al.* Regulated expression on human macrophages of endoglin, an Arg-Gly-Asp containing surface antigen. *Eur J Immunol.* 1992;22:393-397.
- [30] Parker WL, Goldring MB, Philip A. Endoglin is expressed on human chondrocytes and forms a heteromeric complex with betaglycan in a ligand and type II TGFbeta receptor independent manner. *J Bone Miner Res.* 2003;18:289-302.
- [31] Quintanilla M, Ramirez JR, Perez-Gomez E, Romero D, Velasco B, Letarte M, *et al.* Expression of the TGF-beta coreceptor endoglin in epidermal keratinocytes and its dual role in multistage mouse skin carcinogenesis. *Oncogene.* 2003; 22:5976-5985
- [32] Trentin Brum S, Demasi AP, Fantell I, Stelini R, Cintra ML, Cavalcanti De Araujo V, *et al.* Endoglin is Highly Expressed in Human Mast Cells. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2019;27:613-617.
- [33] Pomeranic L, Hector-Greene M, Ehrlich M, Blobe GC, Henis YI. Regulation of TGF-beta receptor hetero-oligomerization and signaling by endoglin. *Mol Biol Cell.* 2015;26:3117-3127.
- [34] Miller DW, Graulich W, Karges B, Stahl S, Ernst M, Ramaswamy A, *et al.* Elevated expression of endoglin, a component of the TGF-beta-receptor complex, correlates with proliferation of tumor endothelial cells. *Int J Cancer.* 1999;81:568-572.
- [35] Haitjema T, Westermann CJ, Overtom TT, Timmer R, Disch F, Mauser H, *et al.* Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease): new insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med.* 1996;156:714-719.
- [36] Jin Y, Muhl L, Burmakin M, Wang Y, Duchez AC, Betsholtz C, *et al.* Endoglin prevents vascular malformation by regulating flow-induced cell migration and specification through VEGFR2 signalling. *Nat Cell Biol.* 2017;19:639-652.

- [37] Conley BA, Koleva R, Smith JD, Kacer D, Zhang D, Bernabeu C, *et al.* Endoglin controls cell migration and composition of focal adhesions: Function of the cytosolic domain. *J Biol Chem.* 2004;279:27440-27449.
- [38] Tian H, Myhreye K, Golzio C, Katsanis N, Blobel GC. Endoglin mediates fibronectin/alpha5beta1 integrin and TGF-beta pathway crosstalk in endothelial cells. *EMBO J.* 2012;31:3885-3900.
- [39] Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell.* 1996;86:353-364.
- [40] Fan TP, Jaggar R, Bicknell R. Controlling the vasculature: Angiogenesis, anti-angiogenesis and vascular targeting of gene therapy. *Trends Pharmacol Sci.* 1995;16:57-66.
- [41] She X, Matsuno F, Harada N, Tsai H, Seon BK. Synergy between anti-endoglin (CD105) monoclonal antibodies and TGF-beta in suppression of growth of human endothelial cells. *Int J Cancer.* 2004;108(2):251-257
- [42] Li C, Issa R, Kumar P, Hampson IN, Lopez-Novoa JM, Bernabeu CM, *et al.* CD105 prevents apoptosis in hypoxic endothelial cells. *J Cell Sci.* 2003;116: 2677-2685
- [43] Sanchez-Elsner T, Botella LM, Velasco B, Langa C, Bernabeu C. Endoglin expression is regulated by transcriptional cooperation between the hypoxia and transforming growth factor-beta pathways. *J Biol Chem.* 2002;277:43799-43808.
- [44] Tian F, Zhou AX, Smits AM, Larsson E, Goumans MJ, Heldin CH, *et al.* Endothelial cells are activated during hypoxia via endoglin/ALK-1/SMAD1/5 signaling in vivo and in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;392:283-288.
- [45] Burrows FJ, Derbyshire EJ, Tazzari PL, Amlot P, Gazdar AF, King SW, *et al.* Up-regulation of endoglin on vascular endothelial cells in human solid tumors: implications for diagnosis and therapy. *Clin Cancer Res.* 1995;1:1623-1634.
- [46] Fonsatti E, Del Vecchio L, Altomonte M, Sigalotti L, Nicotra MR, Coral S, *et al.* Endoglin: An accessory component of the TGF-beta-binding receptor complex with diagnostic, prognostic, and bioimmunotherapeutic potential in human malignancies. *J Cell Physiol.* 2001;188:1-7.
- [47] Li C, Hampson IN, Hampson L, Kumar P, Bernabeu C, Kumar S. CD105 antagonizes the inhibitory signaling of transforming growth factor beta1 on human vascular endothelial cells. *FASEB J.* 2000;14:55-64.
- [48] Wang JM, Kumar S, Pye D, Haboubi N, Al-Nakib L. Breast carcinoma: comparative study of tumor vasculature using two endothelial cell markers. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:386-388.
- [49] Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):213-219.
- [50] Sujka-Kordowska P, Malinska A, Ostalska-Nowicka D, Zabel M, Nowicki M. CD105 and placental growth factor--potent prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res.* 2012;36(7):846-851.
- [51] Paauwe M, Ten Dijke P, Hawinkels LJ. Endoglin for tumor imaging and targeted cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2013;17:421-435.
- [52] Di Paolo V, Russo I, Boldrini R, Rava L, Pezzullo M, Benedetti Mc, *et al.* Evaluation of Endoglin (CD105) expression in pediatric rhabdomyosarcoma. *BMC Cancer.* 2018;18:31.
- [53] Dias AI, Fachin CG, Avo LR, Frazao CV, Caran EM, Schettini ST, *et al.* Correlation between selected angiogenic markers and prognosis in pediatric adrenocortical tumors: Angiogenic markers and prognosis in pediatric ACTs. *J Pediatr Surg.* 2015;50:1323-1328.
- [54] Nassiri F, Cusimano MD, Scheithauer BW, Rotondo F, Fazio A, Yousef GM, *et al.* Endoglin (CD105): A review of its role in angiogenesis and tumor diagnosis, progression and therapy. *Anticancer Res.* 2011;31:2283-2290.
- [55] Behrem S, Zarkovic K, Eskinja N, Jonjic N. Endoglin is a better marker than CD31 in evaluation of angiogenesis in glioblastoma. *Croat Med J.* 2005;46:417-422.
- [56] Tanaka F, Otake Y, Yanagihara K, Kawano Y, Miyahara R, Li M, *et al.* Evaluation of angiogenesis in non-small cell lung cancer: comparison between anti-CD34 antibody and anti-CD105 antibody. *Clin Cancer Res.* 2001;7:3410-3415.
- [57] Yao Y, Kubota T, Takeuchi H, Sato K. Prognostic significance of microvessel density determined by an antiCD105/endoglin monoclonal antibody in astrocytic tumors: comparison with an anti-CD31 monoclonal antibody. *Neuropathology.* 2005;25:201-206.

- [58] Yao Y, Pan Y, Chen J, Sun X, Qiu Y, Ding Y. Endoglin (CD105) expression in angiogenesis of primary hepatocellular carcinomas: analysis using tissue microarrays and comparisons with CD34 and VEGF. *Ann Clin Lab Sci.* 2007;37:39-48.
- [59] Ho Jw, Poon Rt, Sun Ck, Xue Wc, And Fan St. Clinicopathological and prognostic implications of endoglin (CD105) expression in hepatocellular carcinoma and its adjacent non-tumorous liver. *World J Gastroenterol.* 2005;11:176-181.
- [60] O'leary K, Shia A, Cavicchioli F, Haley V, Comino A, Merlano M, *et al.* Identification of Endoglin as an epigenetically regulated tumour-suppressor gene in lung cancer. *Br. J. Cancer.* 2015;113:970-978.
- [61] Oxmann D, Held-Feindt J, Stark Am, Hattermann K, Yoneda T, Mentlein R. Endoglin expression in metastatic breast cancer cells enhances their invasive phenotype. *Oncogene.* 2008;27:3567-3575.
- [62] Pardali E, Van Der Schaft DW, Wiercinska E, Gorter A, Hogendoorn PC, Griffioen AW, *et al.* Critical role of endoglin in tumor cell plasticity of Ewing sarcoma and melanoma. *Oncogene.* 2011;30:334-345.
- [63] Rosen LS, Gordon MS, Robert F, Matei DE. Endoglin for targeted cancer treatment. *Curr Oncol Rep.* 2014;16:365.
- [64] Duff SE, Li C, Garland JM, Kumar S. CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications. *FASEB J.* 2003;17:984-992.
- [65] Takahashi N, Kawanishi-Tabata R, Haba A, Tabata M, Haruta Y, Tsai H, *et al.* Association of serum endoglin with metastasis in patients with colorectal, breast, and other solid tumors, and suppressive effect of chemotherapy on the serum endoglin. *Clin Cancer Res.* 2001;7:524-532.
- [66] Quail Df, Joyce Ja. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med.* 2013;19:1423-1437.
- [67] Casey SC, Amedei A, Aquilano K, Azmi AS, Benencia F, Bhakta D, *et al.* Cancer prevention and therapy through the modulation of the tumor microenvironment. *Semin Cancer Biol.* 2015;35:S199-S223.
- [68] Numakura S, Uozaki H, Kikuchi Y, Watabe S, Togashi A, Watanabe M. Mesenchymal Stem Cell Marker Expression in Gastric Cancer Stroma. *Anticancer Res.* 2019;39:387-393.
- [69] Paauwe M, Schoonderwoerd MJ, Helderman R, Harryvan TJ, Groenewoud A, Van Pelt GW, *et al.* Endoglin Expression on Cancer-Associated Fibroblasts Regulates Invasion and Stimulates Colorectal Cancer Metastasis. *Clin Cancer Res* 2018;24:6331-6344.
- [70] Khan KA, Bicknell R. Anti-angiogenic alternatives to VEGF blockade. *Clin Exp Metastasis.* 2016;33:197-210.
- [71] Nolan-Stevaux O, Zhong W, Culp S, Shaffer K, Hoover J, Wickramashinghe D, *et al.* Endoglin requirement for BMP9 signaling in endothelial cells reveals new mechanism of action for selective anti-endoglin antibodies. *PLoS One.* 2012;7:12.
- [72] Rosen LS, Hurwitz HI, Wong MK, Goldman J, Mendelson D, Figg W, *et al.* A phase I first-in-human study of TRC105 (anti-endoglin antibody) in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18:4820-4829.
- [73] Liu Y, Starr MD, Brady JC, Dellinger A, Pang H, Adams B, *et al.* Modulation of circulating protein biomarkers following TRC105 (anti-endoglin antibody) treatment in patients with advanced cancer. *Cancer. Med* 2014;3(3):580-591.
- [74] Karzai FH, Apolo AB, Cao L, Madan RA, Adelberg DE, Parnes H, *et al.* A phase I study of TRC105 anti-endoglin (CD105) antibody in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2015;116:546-555.
- [75] Duffy AG, Ulahannan SV, Cao L, Rahma OE, Makarova-Rusher OV, Kleiner DE, *et al.* A phase II study of TRC105 in patients with hepatocellular carcinoma who have progressed on sorafenib. *United European Gastroenterology Journal.* 2015;3(5):453-461.
- [76] Apolo AB, Karzai FH, Trepel JB, Alarcon S, Lee S, Lee MJ, *et al.* A Phase II Clinical Trial of TRC105 (Anti-Endoglin Antibody) in Adults With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(1):77-85.
- [77] Liu Y, Tian H, Blobel GC, Theuer CP, Hurwitz HI, Nixon AB. Effects of the combination of TRC105 and bevacizumab on endothelial cell biology. *Invest New Drugs.* 2014;32:851-859.
- [78] Gordon MS, Robert F, Matei D, Mendelson DS, Goldman JW, Chiorean Eg, *et al.* An Open Label Phase 1b Dose Escalation Study of TRC105 (Anti-Endoglin Antibody) with Bevacizumab in Patients with Advanced Cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):5918-5926.



- [79] Liu Y, Starr MD, Brady JC, Rushing C, Pang H, Adams B, *et al.* Modulation of Circulating Protein Biomarkers in Cancer Patients Receiving Bevacizumab and the Anti-Endoglin Antibody, TRC105. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(10):2248-2256
- [80] Dorff TB, Longmate JA, Pal SK, Stadler WM, Fishman MN, Vaishampayan UN, *et al.* Bevacizumab alone or in combination with TRC105 for patients with refractory metastatic renal cell cancer. *Cancer.* 2017;123(23):4566-4573.
- [81] Galanis E, Anderson SK, Twohy E, Butowski NA, Hormigo A, Schiff D, *et al.* Phase I/randomized phase II trial of TRC105 plus bevacizumab versus bevacizumab in recurrent glioblastoma: North Central Cancer Treatment Group N1174 (Alliance). *Neurooncol Adv.* 2022;4(1):vdac041.
- [82] Duffy AA, Ma C, Ulahannan SV, Rahma OE, Makarova Rusher OV, Cao L, *et al.* Phase I and preliminary Phase II study of TRC105 in combination with Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4633-4641.
- [83] Choueiri TK, Michaelson MD, Posadas EM, Sonpavde GP, Mcdermott DF, Nixon AB, *et al.* An Open Label Phase Ib Dose Escalation Study of TRC105 (Anti-Endoglin Antibody) with Axitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *The Oncologist.* 2019;24:202-210.
- [84] Comandone A, Vana F, Comandone T, Tucci M. Antiangiogenic Therapy in Clear Cell Renal Carcinoma (CCRC): Pharmacological Basis and Clinical Results. *Cancers (Basel).* 2021;13(23):5896.
- [85] Choueiri TK, Zakharia Y, Pal S, Judit Kocsis J, Pachynski R, Poprach A, *et al.* Clinical Results and Biomarker Analyses of Axitinib and TRC105 versus Axitinib Alone in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (TRAXAR). *The Oncologist.* 2021;26:560-e1103.
- [86] Rendell A, Thomas-Bland I, Mccuish L, Taylor C, Binju M, Yu Y. Targeting Tyrosine Kinases in Ovarian Cancer: Small Molecule Inhibitor and Monoclonal Antibody, Where Are We Now? *Biomedicines.* 2022;10(9):2113.
- [87] Attia S, Sankhala KK, Riedel RF, Robinson SI, Conry RM, Boland PM, *et al.* A phase 1B/ phase 2A study of TRC105 (Endoglin Antibody) in combination with pazopanib (P) in patients (pts) with advanced soft tissue sarcoma (STS). *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34:15suppl:11016-11016
- [88] Jones RL, Ravi V, Brohl AS, Chawla S, Ganjoo KN, Italiano A, *et al.* Efficacy and Safety of TRC105 Plus Pazopanib vs Pazopanib Alone for Treatment of Patients With Advanced Angiosarcoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(5):740-747
- [89] Brossa A, Buono L, Bussolati B. Effect of the monoclonal antibody TRC105 in combination with Sunitinib on renal tumor derived endothelial cells. *Oncotarget.* 2018;9(32):22680-22692
- [90] Baik J, Felices M, Yingst A, Theuer CP, Verneris MR, Miller JS, *et al.* Therapeutic effect of TRC105 and decitabine combination in AML xenografts. *Heliyon.* 2020;6(10):e05242.
- [91] Jarosz M, Jazowiecka-Rakus J, Cichon T, Glowala-Kosinska M, Smolarczyk R, Smagur A, *et al.* Therapeutic antitumor potential of endoglin-based DNA vaccine combined with immunomodulatory agents. *Gene Ther.* 2013;20:262-273.
- [92] Puerto-Camacho P, Amaral AT, Lamhamedi-Cherradi SE, Menegaz BA, Castillo-Ecija H, Ordonez JL, *et al.* Preclinical Efficacy of Endoglin-Targeting Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Ewing Sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25:2228-2240

*Redaktor prowadzący – Maciej Zabel*

*Otrzymano: 07.12.2022*

*Przyjęto: 23.12.2022*

*Patrycja Sujka-Kordowska*

*tel.: 61 8546455*

*e-mail: psujka@ump.edu.pl*

