

Wstęp: Przypuszcza się, że trombinowy inhibitor fibrynolizy (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* – TAFI) bierze udział w powikłaniach zakrzepowych i krwotocznych oraz w patogenezie niektórych nowotworów. Celem pracy była ocena stężenia TAFI w osoczu krwi chorych na raka jelita grubego i piersi w porównaniu z grupą osób zdrowych. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na ten temat.

Materiał i metody: Badaniem objęto 84 osoby – 27 pacjentów z rakiem jelita grubego, w tym 15 mężczyzn i 12 kobiet w wieku 38–83 lat (średnio 65 lat), 37 kobiet z rakiem piersi w wieku 36–69 lat (średnio 53 lata) oraz 20-osobową grupę osób zdrowych, w tym 12 mężczyzn i 8 kobiet w wieku 19–56 lat (średnio 41 lat). W osoczu cytrynianowym krwi badanych oznaczono stężenie TAFI metodą immunoenzymatyczną przy użyciu komercyjnego zestawu Imubind TAFIa/ai Antigen, ELISA firmy American Diagnostica.

Wyniki: W osoczu krwi grupy kontrolnej stężenie TAFI wynosiło $59,9 \pm 11,5$ ng/ml. Podobne stężenia TAFI odnotowano w osoczu chorych na raka jelita grubego i na raka piersi. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu TAFI w zależności od płci i wieku badanych. Zarówno stopień zaawansowania klinicznego, jak i wielkość guza w skali TNM nie miały wpływu na stężenia TAFI. Natomiast wzrost stopnia złośliwości guzów z G1/G2 powodował niewielkie, lecz statystycznie istotne różnice w zawartości TAFI.

Wniosek: Stężenia TAFI u chorych na raka jelita grubego i raka piersi były podobne jak w grupie kontrolnej i nie zależały od płci czy wieku badanych ani też od zaawansowania klinicznego i wielkości guzów.

Słowa kluczowe: TAFI, rak jelita grubego, rak piersi.

Trombinowy inhibitor fibrynolizy (TAFI) we krwi chorych na raka jelita grubego i piersi

Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in blood of patients with colon and breast cancer

Maria Kotschy, Wojciech Witkiewicz, Beata Freier, Joanna Dubis, Daniel Kotschy

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy we Wrocławiu

Wstęp

Czynniki układu fibrynolizy biorą czynny udział w wielu procesach fizjologicznych i patologicznych, w tym także w rozroście nowotworowym. Za jego inwazję i tworzenie przerzutów odpowiedzialne są neoangiogeneza i migracja komórek nowotworowych. Składniki układu plazminogen–plazmina występują w wielu nowotworach, a ich zwiększona ekspresja wskazuje nie tylko na wzmożoną aktywność, ale także na dużą wartość prognostyczną. Urokinazowy aktywator plazminogenu (u-PA) i tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) znajdują się w komórkach nowotworowych, u-PA ze swoim receptorem u-PAR bierze udział w czynności komórek, podczas gdy t-PA ze swoim receptorem aneksyną II upłynnia wewnątrznaczyniowe złogi fibryny na powierzchni komórek śródbłonna. Hamowanie procesu fibrynolizy może przyczynić się także do powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Wśród inhibitorów fibrynolizy kluczową rolę odgrywa PAI-1 biorący udział w wielu chorobach naczyń (np. w zawałe serca), jak również w patogenezie nowotworów. Inhibitor aktywatorów plazminogenu typu 1 (*plasminogen activator inhibitor type 1* – PAI-1) jest glikoproteiną syntetyzowaną przez komórki śródbłonna, megakariocyty, hepatocyty i komórki nowotworowe, hamującą t-PA i u-PA. Może on wpływać na migrację komórek nowotworowych przez blokowanie ich połączenia z wiktronektyną – składnikiem macierzy zewnątrzkomórkowej. Inhibitor aktywatorów plazminogenu typu 1, inaktywując u-PA, chroni komórki nowotworowe przed proteolizą. Duże stężenie PAI-1 często łączy się z niekorzystnym rokowaniem i świadczy o wzroście i inwazyjności nowotworów, w tym także raka piersi i raka jelita grubego [1–5].

Innym działaniem w procesie hamowania fibrynolizy charakteryzuje się trombinowy inhibitor fibrynolizy (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* – TAFI) oczyszczony i scharakteryzowany przez Bajzara i wsp. [6, 7]. Trombinowy inhibitor fibrynolizy jest znany także pod nazwą prokarboksypeptydazy B, a aktywna jego forma pojawia się podczas procesu krzepnięcia i stanów zapalnych.

Trombinowy inhibitor fibrynolizy jest uważany za ogniwo łączy proces krzepnięcia i fibrynolizy. Należy go odróżnić od karboksypeptydazy N i jej podjednostek obecnych także we krwi. Trombinowy inhibitor fibrynolizy pochodzenia ludzkiego jest glikoproteiną i jako proenzym ma masę cząsteczkową ok. 65 kDa, która po aktywacji zmniejsza się do 35 kDa. Stężenia trombinu niezbędne do aktywacji pro-TAFI muszą być dużo większe niż ilości potrzebne do wykrzepiania fibryny. Za aktywację pro-TAFI do TAFI odpowiedzialna jest trombina w kompleksie z trombomoduliną (T/TM) – śródbłonkowym receptorem trombinu. Kompleks T/TM nasila ten efekt aktywacyjny ponad 1000 razy, dlatego kompleks ten uznano za fizjologiczny aktywator tego inhibitora. Należy pamiętać, że kompleks T/TM aktywuje też białko C (PCa), które ze swoim kofaktorem – białkiem S – inaktywują aktywne czynniki krzep-

Background: It is believed that TAFI takes part in thrombotic and haemorrhagic events and neoplastic diseases. The aim was to determine the concentration of TAFI in blood of patients with colon and breast cancer compared to healthy persons. In the present literature we have not found any data on this subject.

Material and methods: Eighty-four persons were enrolled in this study: 27 patients with colon cancer (15 men and 12 women) aged 38 to 83 (mean 65) years, 37 women with breast cancer aged 36 to 69 (mean 53) years and 20 healthy persons (12 men and 8 women) aged 19 to 56 (mean 41) years. In the citrate plasma of examined persons the concentration of TAFI was determined with Imubind TAFI/a1 Antigen, ELISA from American Diagnostica.

Results: In plasma of the control group the TAFI concentration was 59.9 ± 11.5 ng/ml. Similar levels were observed in the plasma of patients with colon and breast cancer. No statistically significant differences appeared according to sex and age. The grade of clinical progression and tumour growth according to TNM classification had no influence on TAFI level in plasma of colon and breast cancer. Only an increase of cancer malignancy from G1/G2 caused small but statistically significant changes in plasma TAFI concentration.

Conclusion: TAFI concentration in plasma of patients with colon and breast cancer was similar to that in controls and did not depend on sex and age, clinical progression or tumour growth.

Key words: TAFI, colon cancer, breast cancer.

nięcia VIIIa i Va. Prawdopodobnie dlatego PCa może również przekształcać pro-TAFI w TAFI. Trombinowy inhibitor fibrynolizy chroni zatem zakrzep przed nadmierną fibrynolizą.

Trombinowy inhibitor fibrynolizy, mając aktywność karboksypeptydazy, odszczepia z C końcowej części łańcucha α -fibryny reszty aminokwasowe lizyny i argininy, które są niezbędne do wiązania w strukturze fibryny t-PA oraz plazminogenu. W sieci włóknika obniża się zatem plazminogeneza, a zdegradowana przez TAFI fibryna nie będzie ulegać dalszemu procesowi fibrynolizy. Nie będą powstawać produkty degradacji fibryny (FDP), obecnie najczęściej oznaczane jako D-dimery [9–15].

Nieliczne są publikacje o roli TAFI w patogenezie chorób nowotworowych i kontrowersyjne poglądy na temat stężenia tego inhibitora we krwi osób zdrowych. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac na temat stężenia TAFI we krwi chorych na raka jelita grubego i raka piersi.

Celem pracy była ocena stężeń TAFI w osoczu krwi chorych na raka jelita grubego i raka piersi w porównaniu z grupą osób zdrowych.

Materiał i metody

Badaniem objęto 3 grupy:

- 27 pacjentów z rozpoznaniem raka jelita grubego o różnym umiejscowieniu, w tym 15 mężczyzn i 12 kobiet w wieku 38–83 lat (średnio 65 lat),
- 37 chorych kobiet z rozpoznaniem raka piersi w wieku 36–69 lat (średnio 53 lata),
- 20 klinicznie zdrowych osób, w tym 12 mężczyzn i 8 kobiet w wieku 19–56 lat (średnio 41 lat); osoby te miały prawidłowe wyniki podstawowych badań laboratoryjnych i zostały zakwalifikowane przez Stację Krwiodawstwa do pierwszego oddania krwi.

Pacjenci dwóch pierwszych grup byli zdiagnozowani i operowani na Oddziale Chirurgii Onkologicznej. Chorzy mieli przeprowadzoną weryfikację histologiczną guzów pobranych podczas operacji. U pacjentów określono stopień klinicznego zaawansowania, wielkość guzów wg klasyfikacji TNM i skalę złośliwości „G” (Richardsona-Blooma). U pacjentek z rakiem piersi zbadano także obecność receptorów ER, PGR i Her-2.

Dane dotyczące klasyfikacji chorych na oba rodzaje nowotworów przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Klasyfikacja chorych na raka jelita grubego i raka piersi
Table 1. Classification of patients with colon and breast cancer

	Okres	Rak jelita grubego	Rak piersi
stopień klinicznego zaawansowania	I	8	8
	II	9	12
	III	6	14
	IV	4	3
klasyfikacja wg TNM	T1	–	17
	T2	7	16
	T3	16	3
	T4	4	1
stopień złośliwości wg Richardsona i Blooma	N0	13	24
	N1	6	13
	N2	8	–
stopień złośliwości wg Richardsona i Blooma	G1	7	18
	G2	7	12
	G3	13	7
		obecne	nieobecne
receptory raka piersi	ER	+14	–23
	PgR	+15	–17
	Her-2	+19	–18

Tabela 2. Stężenie TAFI (ng/ml) w grupie kontrolnej, raku jelita grubego i raku piersi w zależności od płci i wieku
Table 2. TAFI concentration (ng/ml) in control, colon and breast cancer groups according to sex and age

	Grupa kontrolna			Rak jelita grubego			Rak piersi		
	n	Wiek (lata)	TAFI [ng/ml] $\bar{x} \pm SD$	n	Wiek (lata)	TAFI [ng/ml] $\bar{x} \pm SD$	n	Wiek (lata)	TAFI [ng/ml] $\bar{x} \pm SD$
ogółem	20	41 (19–56)	59,9 ±11,5	27	65,6 (38–83)	62,1 ±8,8	37	53,0 (36–69)	63,0 ±10,5
kobiety	8	38 (31–56)	59,8 ±12,0	12	61,0 (38–79)	59,4 ±9,5	37	53,0 (36–69)	63,0 ±10,5
mężczyźni	12	43 (19–54)	60,0 ±11,7	15	69,0 (41–83)	65,6 ±6,7	–	–	–

Materiał do badań stanowiło osocze krwi pobranej od pacjentów przed operacją przy okazji pobierania jej do innych rutynowych badań laboratoryjnych, a u osób zdrowych w Stacji Krwiodawstwa przed pierwszym oddaniem krwi.

Krew pobierano do 3,8-procentowego roztworu cytrynianu sodu w proporcji 9 : 1, wirowano przez 20 min celem uzyskania osocza ubogopłytkowego, które rozpipetowano po 0,2 ml do próbek typu Eppendorfa i zamrażano w temperaturze -70°C nie dłużej niż 6 miesięcy.

W rozmrożonych próbkach osocza cytrynianowego oznaczano antygen TAFI metodą immunoenzymatyczną (ELISA) przy użyciu komercyjnego zestawu Imubind TAFIa/ai Antigen ELISA firmy American Diagnostica zgodnie z informacją producenta. Test ten mierzy stężenie antygenu TAFIa i TAFIai w osoczu krwi i innych płynach ustrojowych. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej.

Obliczenia statystyczne wykonano za pomocą programu Statistica firmy StatSoft. Zgodność rozkładu badanego parametru z rozkładem normalnym sprawdzono testem Shapiro-Wilka. W grupie chorych na raka jelita grubego i raka piersi oraz w grupie kontrolnej stężenie TAFI miało rozkład normalny, dlatego parametr ten przedstawiono w postaci wartości średniej (\bar{x}) i średniego odchylenia standardowego (SD). Istotność między poszczególnymi grupami oceniano testem *t*-Studenta dla grup niezależnych. Różnice uznano za znamienne dla poziomu istotności $p < 0,005$.

Wyniki

W tabeli 2. przedstawiono liczbę badanych osób w poszczególnych grupach, ich średni wiek z rozrzutem wartości oraz stężenia TAFI wyrażone w ng/ml w postaci średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego (SD) w grupie kontrolnej oraz u chorych na raka jelita grubego i raka piersi.

Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli 2., średnie stężenia TAFI w grupie chorych na raka jelita grubego i raka piersi są podobne jak w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu TAFI między kobietami i mężczyznami, a także między pacjentami w różnym wieku.

W tabeli 3. przedstawiono średnie stężenia TAFI w raku jelita grubego i raku piersi w trzech stadiach zaawansowania klinicznego, w trzech różnych wielkościach guzów wg klasyfikacji TNM oraz trzech stopniach złośliwości wg skali „G” (wg Blooma-Richardsona).

Tabela 3. Stężenie TAFI (ng/ml) w różnym stopniu zaawansowania raka jelita grubego i raka piersi.

Table 3. TAFI concentration (ng/ml) in different stages of colon and breast cancer

	Okres	Rak jelita grubego		Rak piersi	
		n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$
stopień klinicznego zaawansowania	I	8	61,6 ±12,5	8	64,7 ±12,2
	II	9	62,2 ±6,4	12	62,5 ±12,2
	III	6	62,0 ±8,0	14	60,7 ±4,2
klasyfikacja wg TNM	T1	–	–	17	61,1 ±9,2
	T2	7	59,5 ±7,5	16	64,5 ±13,0
	T3	16	62,7 ±9,6	–	–
stopień złośliwości wg Richardsona i Blooma	G1	6	51,8 ±7,8	18	67,9 ±10,5
	G2	7	63,6 ±5,7 ^a	12	56,9 ±9,2 ^b
	G3	11	64,9 ±7,4	7	60,6 ±8,9
	G1/G2	<i>p</i>	^{a)} 0,025	<i>p</i>	^{b)} 0,01

W skali „G” w stopniu złośliwości G1 w raku jelita grubego stwierdzono istotnie mniejsze stężenie TAFI niż w stopniu G1 w raku piersi. Natomiast w raku jelita grubego w stopniu złośliwości G2 wobec G1 stężenie TAFI istotnie się zwiększało, a w raku piersi było istotnie mniejsze. Ponadto nadmienić trzeba, że we wszystkich badanych grupach występował dość duży rozrzut wartości stężeń TAFI: w grupie kontrolnej 45,2–80,3 ng/ml, w raku jelita grubego 38,2–75,9 ng/ml, a w raku piersi 48,5–85,6 ng/ml.

Dyskusja

W większości publikacji dotyczących TAFI jego pomiar jest oparty na ocenie aktywności wyrażonej w procentach w porównaniu z grupami referencyjnymi ludzi zdrowych. Osoczową aktywność TAFI badano najczęściej metodą opisaną przez Mosiniera i wsp. polegającą na aktywacji TAFI przez kompleks trombina–trombomodulina (T/TM) i pomiarze aktywnego TAFI na substracie z hipurylo-argininą [15].

Tylko w pojedynczych pracach badacze postępują się pomiarem stężenia TAFI, stosując komercyjny zestaw opracowany przez American Diagnostica pod nazwą Imubind TAFIa/ai Antigen ELISA. Analizując te nieliczne publikacje, trudno ocenić prawidłowe stężenia TAFI w grupach ludzi zdrowych. W ulotce informacyjnej producenta opisującej

metodę pomiaru TAFI_a/ai podano jako prawidłową wartość w ludzkim osoczu stężenie 0–30 ng/ml. Uszyński i wsp. w 2003 r. podali dla kobiet grupy kontrolnej wartość 11,35 µg/ml [sądzę, że zaszła pomyłka i chodzi nie o ml, lecz o l (litr)] [16], a w 2007 r. autorzy ci podali jako wartość średnią stężenia TAFI w grupach kobiet nieciążarnych 72,55 ng/ml z rozrzutem wartości 67,50–76,69 ng/ml, a u kobiet ciężarnych – 55,46 ng/ml [17]. Być może dlatego niektórzy autorzy również osoczowe stężenia TAFI wyrażają w procentach [18].

W przeprowadzonych przez autorów niniejszej pracy badaniach 20-osobowej grupy ludzi zdrowych średnie stężenie TAFI_a/ai wynosiło 59,9 ± 11,5 ng/ml z dość dużym rozrzutem wartości 45,2–80,3 ng/ml. Stężenia TAFI podane przez Uszyńskiego i wsp. w 2007 r. mogłyby się mieścić w tym zakresie. Zarówno w grupie referencyjnej, jak i u chorych na raka jelita grubego i raka piersi autorzy niniejszej pracy nie stwierdzili różnic zależnie od płci i wieku, podobnie jak w badaniach innych autorów [18–20]. Wprawdzie Santamaria i wsp. odnotowali nieco mniejsze wartości TAFI u kobiet w wieku poniżej 31. roku życia, a większe stężenie TAFI u kobiet z hipercholesterolemią [21]. W naszej grupie kontrolnej nie było kobiet w wieku poniżej 31. roku życia; natomiast nie mierzyliśmy u nich poziomu cholesterolu. Poza tym nasza grupa referencyjna była zbyt mała, aby wyciągnąć właściwe wnioski. Interesująca jest publikacja Santamaria i wsp., opisująca przeprowadzone przez autorów w Hiszpanii badania populacyjne stężenia TAFI u 303 osób, w tym 167 kobiet i 136 mężczyzn, w której stwierdzono brak zależności TAFI od płci i wieku (u kobiet powyżej 31. roku życia), nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości, palenia tytoniu, picia alkoholu i obciążających historii rodzinnych. Jedynie kobiety z hipercholesterolemią miały istotnie wyższą aktywność TAFI_a [21]. Ciekawe, ale niewyjaśnione, jest spostrzeżenie Uszyńskiego i wsp. o dużym stężeniu TAFI_a/ai we krwi pępowinowej tłumaczone zmianami hormonalnymi płodu [16]. Ponieważ TAFI jest głównie syntetyzowany w wątrobie, podobnie jak witamino-K-zależne czynniki krzepnięcia, których stężenie we krwi pępowinowej jest zmniejszone, może chodzi tutaj o czynność wyrównawczą i ochronę noworodków przed krwawieniami. Rola TAFI w patogenezie nowotworów nie jest w pełni poznana. W badaniach *in vivo* na modelu myszy brak genu *TAFI* nie wpływał na wzrost guza i powstawanie przerzutów [22]. W hodowlach komórek niedrobnokomórkowego raka płuca obserwowano uwalnianie TAFI. U chorych na ten nowotwór także stwierdzano zwiększone stężenia TAFI [23, 24].

W badaniach autorów niniejszej pracy stężenia antygeny TAFI_a/ai we krwi chorych na raka piersi i raka jelita grubego były bardzo podobne jak w grupie kontrolnej i nie zależały od płci i wieku badanych. Typ histopatologiczny guzów, stopień zaawansowania klinicznego, klasyfikacja wg skali TNM nie miały wpływu na badane stężenia TAFI w osoczu krwi chorych na raka piersi i raka jelita grubego. Inaczej natomiast zachowywały się oba rodzaje guzów w klasyfikacji wg stopnia złośliwości w skali „G”. W raku piersi w stadium G1 stężenie TAFI było istotnie większe niż w G2 ($p < 0,01$), tzn. wzrost złośliwości z G1 do G2 zmniejszał stężenie TAFI, natomiast w raku jelita grubego w stadium G1 było istotnie niższe ($p < 0,025$) niż w G2 i G3, tzn. wzrost złośliwości

w raku jelita grubego powodował większe stężenia TAFI. Zatem stężenia TAFI w obu rodzajach nowotworów zachowywały się odmiennie. Do potwierdzenia tej obserwacji konieczne są większe grupy badanych.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na ten temat. W jednej tylko publikacji badano wpływ chemioterapii na poziom osoczowego TAFI i PAI-1 w operacyjnym raku piersi [25]. Autorzy ci nie stwierdzili różnic w stężeniach TAFI, porównując okres przedoperacyjny i po chemioterapii. Nie porównywali jednak stężenia TAFI we krwi chorych na raka piersi z występującym w grupie kontrolnej czy z normą laboratoryjną. Zwiększone stężenie TAFI stwierdzono w zakrzepicy żył głębokich, rozsianym wewnątrznaczyniowym wykrzepianiu (DIC), chorobie niedokrwiennej serca i udarze mózgu [26]. Zmniejszone stężenie TAFI obserwowano natomiast w chorobach zapalnych jelit, w przewlekłych chorobach wątroby i jej marskości oraz ostrej białaczce promielocytowej [27–29]. Małe stężenie TAFI wydaje się zdeterminowane genetycznie i może zależeć od polimorfizmu genu *TAFI*. Polimorfizm 1040C/T genu *TAFI* ma być związany z ryzykiem zachorowania na raka jamy ustnej [30, 31].

Podsumowując:

1. W osoczu krwi osób zdrowych mężczyźni i kobiety niezależnie od wieku mają jednakowe stężenie TAFI.
2. We krwi chorych na raka piersi i raka jelita grubego stwierdzono podobne jak w grupie referencyjnej stężenia TAFI.
3. Rozpoznanie histologiczne, stopień klinicznego zaawansowania oraz klasyfikacja wg skali TNM nie miały wpływu na stężenia TAFI w osoczu krwi chorych na raka jelita grubego i raka piersi.
4. Wzrost stopnia złośliwości obu nowotworów w skali G1 do G2 powodował niewielkie, lecz statystycznie istotne zmiany stężenia TAFI.

Piśmiennictwo

1. Buø L, Bjørnland K, Karlsrud TS, et al. Expression and release of plasminogen activators, their inhibitors and receptors in human tumors cell lines. *Anticancer Res* 1994; 14: 2445-51.
2. Harbeck N, Thomssen C, Berger U, et al. Invasion marker PAI-1 remains a strong prognostic factor after long term follow up both for primary breast cancer and following first relapse. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 54: 147-57.
3. Pietrusińska E, Kotschy M, Ziółkowska E. Inhibitor aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1) w wyciągach tkankowych raka piersi. *Wspolcz Onkol* 2004; 8: 219-22.
4. Rydzkowski M, Kotschy M, Banaszkiwicz Z i wsp. Aktywatory plazminogenu typu urokinazowego (u-PA) i tkankowego (t-PA) w osoczu krwi i wyciągach raka jelita grubego. *Valetudinaria. Post Med Klin Wojsk* 2004; 9: 64-9.
5. Kwaan HC, McMahon B. The role of plasminogen-plasmin system in cancer. *Cancer Treat Res* 2009; 148: 43-66.
6. Bajzar L, Manuel R, Neisheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270: 14777-84.
7. Bajzar L, Morser J, Neisheim ME. TAFI or plasma procarboxypeptidase B couples of coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996; 271: 16603-8.
8. Cambell W, Okada H. An arginin specific carboxypeptidase generated in blood during coagulation or inflammation which is unrelated to carboxypeptidase N or its subunits. *Biochem Biophys Res Commune* 1989; 162: 933-9.

9. Hendriks D, Scharpe S, van Sande M, Lommart MP. Characterization of a carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase N. *J Clin Chem Biochem* 1989; 27: 227-85.
10. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Hemzel W, Drayna D. Isolation, molecular cloning and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *J Biol Chem* 1991; 266: 21833-8.
11. Redlits A, Tan AK, Eaton DL, Plow EF. Plasma carboxypeptidases as regulators of the plasminogen system. *J Clin Invest* 1995; 96: 2534-8.
12. Sakharov DV, Plow EF, Rijken DC. On the mechanism of the antifibrinolytic activity of plasma carboxypeptidase B. *J Biol Chem* 1997; 272: 14777-8.
13. Wang W, Bottu MB, Bajzar J, et al. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin activatable inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 42: 27176-81.
14. Booth NA. TAFI meets the sticky ends. *Thromb Haemost* 2001; 85: 1-2.
15. Mosnier LO, Meyers JC, Bouma BW. The role of the protein S in the activation of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and regulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1040-6.
16. Uszyński W, Żekanowska E, Szymański W, Uszyński M. Trombinowy inhibitor fibrynolizy (TAFI) we krwi pępowinowej płodu i krwi matki. *Gin Pol* 2003; 74: 1329-34.
17. Uszyński W, Uszyński M, Żekanowska E, Góralczyk K. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. *Folia Histochem Cytobiol* 2007; 45: 33-6.
18. Strömqvist M, Schatteman K, Leurs J, Verkerk R, Andersson JO, Johansson T, Scharpé S, Hendriks D. Immunological assay for the determination of procarboxypeptidase an antigen in human plasma. *Thromb Haemost* 2001; 35: 12-7.
19. Juhan-Vague I, Renucci JF, Grimaux M, Morange PE, Gouvernet J, Gourmelin Y, Alessi MC. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2156-61.
20. Chetaille P, Alessi MC, Kouassi AD, Morange PE, Juhan-Vague I. Plasma TAFI antigen variations in healthy subjects. *Thromb Haemost* 2000; 83: 902-5.
21. Santamaria A, Borell M, Oliver A, et al. Association of functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) with conventional cardiovascular risk factors and its correlation with other hemostatic factors in a Spanish population. *Am J Hematol* 2004; 76: 348-52.
22. Reijerkerk A, Meijers JC, Havik SR, Bouma BN, Voest EE, Gebbink MF. Tumor growth and metastasis are not affected in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor – deficient mice. *Thromb Haemost* 2004; 2: 769-79.
23. Hataji O, Taguchi O, Gabazza EC, et al. Increased circulating levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in lung cancer patients. *Am J Hematol* 2004; 76: 214-9.
24. Koldas M, Gummus M, Seker M, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in patients with non small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2008; 9: 112-5.
25. Demirkan B, Özcan MA, Alacacioglu IA, Yüksel F, Ündar B, Alakavuklar M. The effect of Anthracycline-Based (Epirubicin) adjuvant chemotherapy on plasma TAFI and PAI-1 levels in operable breast cancer. *Thromb Haemost* 2006; 12: 9-14.
26. Watanabe R, Wada H, Watanabe Y, et al. Activity and antigen levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 2001; 104: 1-6.
27. Van Duell DH, George M, Fareed J. Low levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in chronic liver disease. *Thromb Haemost* 2001; 85: 667-70.
28. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, Bouma BN, Meijers JC, Janssen HL, Nieuwenhuis HK, De Groot PG. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* 2001; 121: 131-9.
29. Meijers JC, Oudijk EJ, Mosnier LO, Bos R, Bouma BN, Nieuwenhuis HK, Fijnheer R. Reduced activity of TAFI thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000; 108: 518-23.
30. Henry M, Aubert H, Morange PE, Nanni I, Alessi MC, Tired L, Juhan-Vague I. Identification of polymorphisms in the promoter and the 3' region of the TAFI gene: evidence that plasma TAFI antigen levels are strongly genetically controlled. *Blood* 2001; 97: 2053-8.
31. Vairaktaris E, Yapijakis Ch, Nkenke E, et al. The 1040C/T polymorphism influencing thermal stability and activity of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor is associated with risk for oral cancer. *Am J Hematol* 2007; 82: 1010-2.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Maria Kotschy**
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy
we Wrocławiu
ul. H. Kamieńskiego 73a
51-124 Wrocław
e-mail: mkotschy@tlen.pl