






Could we adopt serum Tenascin-C assays to determine prognosis in aortic aneurysms and dissections?

Podemos adotar a dosagem sérica da Tenascina-C na avaliação prognóstica do aneurisma e dissecação da aorta?

Larissa Cristina França Santos¹ , Mylenne Alinne Falcão de Paiva¹ , Matheus Valois Lapa Santana¹ , Rodrigo Mendes² , Pedro Pereira Tenório^{1,2} 

Abstract

Abdominal aortic aneurysm is an abnormal dilatation, while acute aortic dissection is a delamination of the tunica media, forming a false lumen. Tenascin-C is a glycoprotein that can be found in situations involving tissue damage. The objective of this article is to evaluate whether Tenascin-C assays could be of use for predicting prognosis in abdominal aortic aneurysms and acute aortic dissection. We conducted an integrative literature review, for which four articles were considered eligible. Two of these studies associated higher Tenascin-C levels with protective factors and lower risk of injury, whereas the other two correlated them with worse prognosis. Some authors believe that Tenascin-C could be a candidate biomarker, but these studies are still inconclusive with regard to its role in the clinical outcomes of patients with aneurysms.

Keywords: aorta; assay; titers; biomarkers; injury; remodeling.

Resumo

O aneurisma da aorta abdominal corresponde a uma dilatação anormal, enquanto a dissecação aórtica aguda é uma delaminação da túnica média com formação de um falso lúmen. A Tenascina-C é uma glicoproteína que pode ser encontrada em situações de lesão tecidual. Nesse sentido, este artigo pretendeu avaliar se a Tenascina-C pode auxiliar na avaliação do prognóstico do aneurisma da aorta abdominal e da dissecação aórtica aguda. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura em que foram considerados elegíveis quatro artigos, sendo que dois associaram maiores níveis da Tenascina-C a fatores de proteção e menor risco de lesões, enquanto dois correlacionaram com prognóstico pior. Alguns autores acreditam que a Tenascina-C poderia ser um biomarcador elegível, mas esses estudos ainda são inconclusivos no que diz respeito a seu papel no desfecho clínico dos pacientes com aneurismas.

Palavras-chave: aorta; dosagem; biomarcadores; lesão; remodelação.

How to cite: Santos LCF, Paiva MAF, Santana MVL, Mendes R, Tenório PP. Could we adopt serum Tenascin-C assays to determine prognosis in aortic aneurysms and dissections? J Vasc Bras. 2021;20:e20200165. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200165>

¹ Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Paulo Afonso, BA, Brasil.

² Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: October 12, 2020. Accepted: May 02, 2021.

The study was carried out at Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Paulo Afonso, BA, Brasil.



Copyright© 2021 The authors. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

INTRODUCTION

The aorta is an elastic artery that carries blood to the medium-sized distribution arteries. It comprises three tunicae: the intima, made up of endothelium and a connective tissue layer; the media, which has fenestrated elastin layers, fine elastic fibers, and collagen fibers; and the adventitia, which contains collagen fibers, elastic fibers, fibroblasts, macrophages, mast cells, nerve bundles, and lymph vessels.¹ Changes to the normal architecture of the aorta are related to development of clinical conditions such as abdominal aortic aneurysm (AAA) and acute aortic dissection (AAD).^{1,2}

An aneurysm is an abnormal dilatation, located in blood vessels or the heart and involving all three tunicae. In the aorta, an AAA constitutes an approximately 50% increase in the diameter of the vessel compared with the proximal segment.^{3,4} AAAs cause elevated mortality when ruptured and a number of different complications if left untreated, such as ruptures and dissections,⁵ but elective surgical repair is associated with low lethality. In parallel, an AAD occurs when there is a separation or tear involving the tunica media, forming a blood-filled channel within the artery wall, which is not necessarily linked to prior dilatation of the vessel. This is a clinically important disease because when AADs rupture, they can hemorrhage into adjacent spaces and manifest acutely.⁶

When destruction of the extracellular matrix (ECM) occurs in the tunica media of the aorta, smooth muscle cells and fibroblasts synthesize Tenascin-C (TN-C), a glycoprotein that is present in responses to inflammatory cytokines (Figure 1) and which can influence cell behavior when it bonds to cell surface

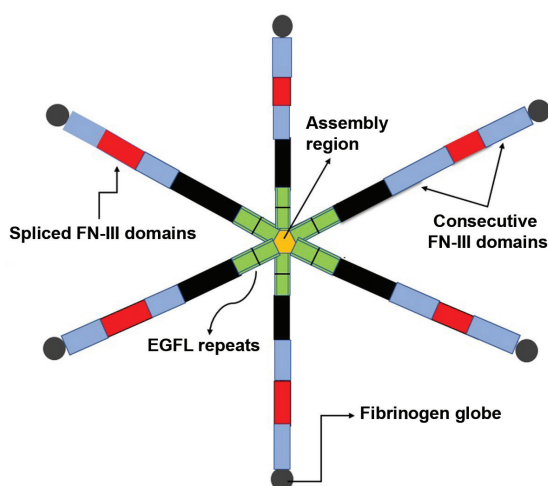


Figure 1. Structure of Tenascin-C. A hexameric glycoprotein composed of individual polypeptides with molecular weights ranging from 180 to 300 kDa. Members of the tenascin family share a similar structure which includes hepta-repeats, epidermal growth factor-like (EGFL) repeats, and fibronectin type III (FNIII) domains.

receptors or to other matrix proteins.^{7,8} This glycoprotein has effects on cell adhesion, differentiation, growth control, and apoptosis, and its expression is robustly associated with the embryonic period. In healthy adult tissues its activity is highly regulated and it is related to proinflammatory effects and tissue repair.^{9,10}

In pathological conditions, it is believed that TN-C plays an important role in pathophysiology, as a transducer of signals for tissue repair and as a vascular wall protector through modulation of inflammatory and fibrotic responses in cardiovascular diseases, including AAA and AAD.^{11,12} Several articles report that serum TN-C levels are elevated in patients with aortic aneurysms and dissections and argue that the protein has potential for use as a biomarker for diagnosis and also as a predictor of outcomes.¹³

Therefore, the objective of this review was to survey the literature with a view to evaluating whether TN-C could be of use in assessing prognosis of AAA and AAD.

METHOD

This study is an integrative literature review that included articles published in Portuguese and English. The databases searched were PubMed and Science Direct. Preparatory to searching the databases, appropriate Health Sciences Descriptors (Descritores em Ciências da Saúde - DeCS/Bireme) and Medical Subject Headings (MeSH/NCBI-PubMed) were selected, obtaining the following keywords in English: “tenascin”, “aortic dissection” and “aortic aneurysm”. A search strategy with sensitivity and specificity was then employed, using combinations of MeSH terms and direct identification of words used in titles and abstracts. The terms were assembled into search strings using the Boolean operators OR (for synonyms) and AND (for grouping), as follows: (“aortic dissection”[MeSH Terms] OR “aortic dissection”[Title/Abstract]) AND (“tenascin”[MeSH Terms] OR “tenascin”[Title/Abstract]) and (“aortic aneurysm”[MeSH Terms] OR “aortic aneurysm”[Title/Abstract]) AND (“tenascin”[MeSH Terms] OR “tenascin”[Title/Abstract]).

These searches returned 27 articles, and were followed by reading of titles, abstracts, and keywords. After this procedure, articles were ruled eligible if they dealt with TN-C and its relationship with the prognosis of research subjects diagnosed with AAD and AAA or subjects induced to develop these diseases, as shown in Table 1. Once the articles that best matched the subject of the review had been identified, the full texts of four articles were read and the data they reported were classified using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system .

Table 1. Summary of the main findings identified in articles that conducted studies on human beings.

Authors	Studies	Study design	Results	Evidence level
Nozato et al. ¹⁴	Impact of serum Tenascin-C on the aortic healing process during the chronic stage of type B acute aortic dissection	Experiment based on blood sampled on the seventh day after hospital admission from 26 patients admitted to a hospital in Japan	Elevated Tenascin-C levels in patients may predict regression of acute aortic dissection and induce a protective effect in the chronic stage of aortic dissection	2b
Guo et al. ⁷	The role of serum Tenascin-C in predicting in-hospital death in acute aortic dissection	Analysis of the outcomes of 109 patients admitted to a hospital in China who were diagnosed with acute aortic dissection	Elevated serum Tenascin-C levels were associated with a higher probability of death in patients with acute aortic dissection.	2b

DISCUSSION

Serum TN-C analysis

The reference values analyzed to evaluate patient prognosis varied depending on the methodology employed. Nozato et al. defined a serum level greater than or equal to 81.8 ng/mL as the cutoff for predicting regression of AAD.¹⁴ The study sample comprised 26 patients admitted to hospital and diagnosed with type B AAD, which only involves the descending aorta. In this study, blood samples were drawn and serum TN-C levels were analyzed on the seventh day after hospital admission.¹⁴ Later, a regression analysis was conducted, by which the authors identified that elevated serum TN-C levels could be indicative of a low probability of widening of the aorta as the disease progresses to the chronic state. They found a negative correlation between serum TN-C levels and change in aorta diameter. Based on this negative correlation, they concluded that elevated serum TN-C levels on the seventh day after hospital admission may not merely be predictive of AAD regression, but could actually induce a protective effect against expansion of the aortic injury during development of the chronic stage of the disease.¹⁴

Nozato et al. also reported that serum TN-C levels reached a mean of 103.4±47.9 ng/mL in the group of patients in whom AAD receded. They argue that, although it is still unclear how the events that lead to AAD are triggered, it is known that formation of a false lumen provokes an inflammatory response and then a reparative process is initiated later.¹⁴ TN-C levels are elevated during the inflammatory and reparative processes and this is associated with several functions, such as modulation of the inflammatory process or tissue repair and even fibrosis. In order to support their hypothesis, the authors cited study findings

providing evidence that in the absence TN-C, there is insufficient production of ECM proteins and the inflammatory process is exacerbated.¹⁴ This information fits with the hypothesis of the importance of TN-C for adequate remodeling of the aorta and protection against new episodes of AAD in the future.

Iamanaka-Yoshida and Matsumoto did not mention reference values.¹² They too emphasized the role played by Tenascin-X (TN-X) in AAD and AAA, but did not go into details about the levels associated with prognosis in each disease or explain whether there is a relationship between TN-C and TN-X.¹² They recommend that analysis of serum TN-C levels should be performed at the time of hospital admission and 7 days later.¹²

Iamanaka-Yoshida and Matsumoto demonstrated in their article that when TN-C is induced by destructive mechanical stress, such as an over-activated renin-angiotensin-aldosterone system, it can protect tissues by helping to reduce an inflammatory reaction provoked by the tissue damage.¹² In an experiment with mice, Iamanaka-Yoshida and Matsumoto observed that tumor necrosis factor (TNF α) had triggered a proinflammatory response while simultaneously suppressing expression of genes linked to collagen production.¹² *In vitro*, it was observed that exogenous TN-C suppressed proinflammatory gene expression in smooth muscle cells of the thoracic aorta, acting in the opposite manner to TNF α . Production of TN-C enabled expression of the genes responsible for collagen production, making the repair process possible. These authors therefore arrived at the conclusion that TN-C provoked synthesis of ECM as a reparative response to the tissue damage and suppressed inflammatory responses of vascular smooth muscle cells specifically in the case of AAD.

However, Iamanaka-Yoshida and Matsumoto also believe that the elevated TN-C levels identified

during inflammatory responses, in the case of AAD, constitute a response that is necessary for repair of tissue architecture.¹² In this sense, their perspective is that TN-C may be primarily related to fine tuning of inflammatory reactions during tissue injury and repair.

Schaefer et al. reported figures valid for mice: in a group of knockout mice (KO), a mean level of $1.39 \pm 0.25 \mu\text{g/mL}$ was observed and in a group of wildtype mice (WT) the mean level was $1.67 \pm 0.22 \mu\text{g/mL}$.¹⁵ The value observed in the control KO group was 0.92 ± 0.08 and the value in the control WT group was 0.96 ± 0.22 .¹⁵ They investigated the relationship between TN-C deficiency and its capacity to attenuate AAA formation.¹⁵ They conducted laparotomies on male mice and then, in some of the mice from the KO group, in which the genes responsible for transcription of TN-C had been knocked out, induced AAA by periaortic administration of calcium chloride 0.5 M for 15 minutes, while in some of the mice in the WT group they conducted the same procedure, but incubated the artery in saline solution. The authors measured the diameter of the abdominal aorta before aneurysm induction and three and ten weeks after aortic transplant, calculating the proportions between the measurements.¹⁵

The main findings indicated that in the induced aneurysm groups, the proportion of aorta diameters was smaller in KO mice than in the control group, at both the third and tenth weeks. It was also found that elastin rupture in the tunica media was significantly smaller in KO mice than in the control group 10 weeks after aneurysm induction. Additionally, significant changes to the diameter of the artery were not observed in the control group. Based on these results, the authors associated TN-C deficiency with a lower probability of AAA formation.¹⁵

Guo et al. identified that patients who survived AAD had serum TN-C levels in the range from 58.3 to 99.3 pg/mL, whereas the levels in patients who did not survive ranged from 112.4 to 163.4 pg/mL.⁹ They also pointed out that using a combination of TN-C and D-dimer assays increased the capacity to predict mortality among hospitalized patients, achieving sensitivity of 90.3% and specificity of 88.4%.⁹ Guo et al. provided more detail than previous studies, specifying collection of 5 mL of venous

blood at the time of hospital admission from patients diagnosed with AAD and had manifested symptoms at least 48 hours previously.⁹ Blood samples were collected into pro-coagulation tubes and centrifuged at 3,000 r/minute for 5 minutes. The serum was collected and stored at -80°C and analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), as shown in Table 2. According to these authors, the proinflammatory action of TN-C prevails, provoking histological destruction of the aorta walls.⁹ These researchers observed higher serum TN-C levels in patients who did not survive than in those who did survive after admission for an acute AAD episode.⁹ It should be noted that one inclusion criterion was that onset of symptoms was at least 14 days earlier. Based on these results, the authors concluded that the increased concentration of TN-C is directly proportional to the severity of the process, indicating that patients with higher levels have a higher probability of death.

Limitations of the studies

Nozato et al. pointed out that TN-C is not a good biomarker if the patient has renal dysfunction, because their serum levels will tend to accumulate with no relation to AAD.¹⁴ For this reason, these authors recommended conducting studies that take additional clinical parameters into account. Iamanaka-Yoshida and Matsumoto noted that TN-C is not an appropriate biomarker if the person has one of the following syndromes: Marfan, Loeys-Dietz, or Ehlers-Danlos. These syndromes are caused by genetic mutations that predispose individuals to development of AAD.¹² Schaefer et al. conducted their experiment on mice.¹⁵ In this case, it is clear that studies in humans need to advance in order to investigate the possibility of TN-C acting as a biomarker of AAA.

Guo et al. listed one of the main limitations as the fact that significant fluctuations in serum TN-C levels had been observed between individuals and at different times, which could not be controlled.⁹ They also considered that the TN-C values identified are only valid in the context of hospitalized patients, stressing the need for more studies, because the study was subject to limitations and they were unable to follow-up patients after hospital discharge.

Table 2. Reference values for Tenascin-C and their respective prognoses. This table only lists articles that studied human beings.

Authors	Reference values	Prognosis
Nozato et al. ¹⁴	81.8 ng/mL	≥ 81.8 : regression of acute aortic dissection
Guo et al. ⁷	58.3 to 99.3 pg/mL	58.3 to 99.3: possibility of survival of acute aortic dissection
	112.4 to 163.4 pg/mL	112.4 to 163.4: higher probability of death from the same disease

■ CONCLUSIONS

The possibility that TN-C could come to be used for evaluating prognosis in AAA and AAD cases in humans was one of the premises adopted in the articles by Guo et al.⁷ and Nozato et al.,¹⁴ providing that additional clinical investigations are conducted into the subject. While the articles by Imanaka-Yoshida and Matsumoto¹² and Schaefer et al.¹⁵ are based on animal studies, they recognize that future investigations could reveal the role of TN-C in prognosis.

While this important conclusion was observed, practical applications of TN-C are still subject to additional evidence, in view of a series of limitations. More studies must be conducted before this glycoprotein can be used widely. One question that still lacks a definitive answer relates to interpretation of elevated serum TN-C levels. The debate on whether these levels are related to poor prognosis or a possibility of better patient recovery is still ongoing.

Although Guo et al.,⁷ Nozato et al.,¹⁴ Imanaka-Yoshida and Matsumoto,¹² and Schaefer et al.¹⁵ believe that TN-C could be an eligible biomarker, these studies are still inconclusive with regard to the clinical outcomes of the research subjects. Further research is needed to enable a better understanding of the role of TN-C in the prognosis of these diseases.

In view of the above, there is a clear need for more research before TN-C can be used as a biomarker, considering the scarcity of studies. Moreover, the studies that do exist have small samples and it is therefore difficult to indicate reference values in the absence of validated cohorts.

■ REFERENCES

- Komutrattananont P, Mahakkanukrauh P, Das S. Morphology of the human aorta and age-related changes: anatomical facts. *Anat Cell Biol.* 2019;52(2):109-14. <http://dx.doi.org/10.5115/acb.2019.52.2.109>. PMID:31338225.
- Varela C, De Luccas V, Gutiérrez JM, et al. Estudio imagenológico del síndrome aórtico agudo. *Rev Med Chil.* 2019;147(12):1579-93. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019001201579>. PMID:32186623.
- Acosta AY. Caracterización de los pacientes con diagnóstico precoz de aneurisma de la aorta abdominal. *Rev Cuba Angiol Cir Vasc.* 2019;20(2):e388.
- Góes JAM, Mascarenhas BI, Rodrigues SC, de Andrade MC, Franco RS. Thoracic and abdominal aneurysms as incidental findings. *J Vasc Bras.* 2016;15(2):106-12. PMID:29930574.
- Cardoso VP, Mendes P. Rastreio do aneurisma da aorta abdominal: revisão baseada na evidência. *Rev Port Med Geral Fam.* 2014;30(5):306-14. <http://dx.doi.org/10.32385/rpmgf.v30i5.11387>.
- Salazar LO, Guzmán RA, Chávez MJ, Rodríguez JF. Manejo quirúrgico abierto de la disección de aorta abdominal. *Rev Cuba Cir.* 2019;58(1):e608.
- Guo T, Zhou X, Zhu A, Peng W, Zhong Y, Chai X. The role of serum Tenascin-C in predicting in-hospital death in acute aortic dissection. *Int Heart J.* 2019;60(4):919-23. <http://dx.doi.org/10.1536/ihj.18-462>.
- Xu Y, Li Z, Jiang P, et al. The co-expression of MMP-9 and Tenascin-C is significantly associated with the progression and prognosis of pancreatic cancer. *Diagn Pathol.* 2015;10(1):211. <http://dx.doi.org/10.1186/s13000-015-0445-3>. PMID:26652622.
- Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Miyagawa-Tomita S. Tenascin-C in development and disease of blood vessels. *Anat Rec.* 2014;297(9):1747-57. <http://dx.doi.org/10.1002/ar.22985>. PMID:25125186.
- Yokouchi Y, Oharaseki T, Enomoto Y, Sato W, Imanaka-Yoshida K, Takahashi K. Expression of tenascin C in cardiovascular lesions of Kawasaki disease. *Cardiovasc Pathol.* 2019;38:25-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2018.10.005>. PMID:30419479.
- Hanmin C, Xiangyue Z, Lenahan C, Ling W, Yibo O, Yue H. Pleiotropic role of Tenascin-C in central nervous system diseases: from basic to clinical applications. *Neurol Frontal.* 2020; 11.
- Imanaka-Yoshida K, Matsumoto KI. Multiple roles of Tenascins in homeostasis and pathophysiology of aorta. *Ann Vasc Dis.* 2018;11(2):169-80. <http://dx.doi.org/10.3400/avd.ra.17-00118>. PMID:30116408.
- Okuma Y, Suda K, Nakaoka H, et al. Serum Tenascin-C as a novel predictor for risk of coronary artery lesion and resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease: a multicenter retrospective study. *Circ J.* 2016;80(11):2376-81. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.Cj-16-0563>. PMID:27746411.
- Nozato T, Sato A, Hikita H, et al. Impact of serum tenascin-C on the aortic healing process during the chronic stage of type B acute aortic dissection. *Int J Cardiol.* 2015;191:97-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.009>. PMID:25965612.
- Schaefer AK, Nagel F, Kaiser P, et al. Tenascin-C deficiency attenuates abdominal aortic aneurysm formation. *Atherosclerosis.* 2016;252:e21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.299>.

Correspondence

Pedro Pereira Tenório
Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Colegiado de Medicina, Campus Paulo Afonso
Avenida da Amizade, s/n - Bairro Sal Torrado III
CEP 48605-780 - Paulo Afonso (BA), Brasil
Tel.: +55 (75) 3282-5411
E-mail: pedrotenorio28@gmail.com

Author information






LCFS, MAFP and MVLS - Medical students, Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF).
RM - Medical student, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).
PPT - Postdoctoral candidate, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); PhD in Biologia Aplicada à Saúde, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); MSc in Patologia, UFPE; Adjunct professor, Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF).

Author contributions

Conception and design: PPT, LCFS
Analysis and interpretation: LCFS, PPT
Data collection: MAFP, MVLS
Writing the article: LCFS, MAFP
Critical revision of the article: PPT, RM
Final approval of the article*: LCFS, MAFP, MVLS, RM, PPT
Statistical analysis: N/A.
Overall responsibility: PPT, LCFS
*All authors have read and approved of the final version of the article submitted to J Vasc Bras.

Podemos adotar a dosagem sérica da Tenascina-C na avaliação prognóstica do aneurisma e dissecação da aorta?

Could we adopt serum Tenascin-C assays to determine prognosis in aortic aneurysms and dissections?

Larissa Cristina França Santos¹ , Mylennne Alinne Falcão de Paiva¹ , Matheus Valois Lapa Santana¹ , Rodrigo Mendes² , Pedro Pereira Tenório^{1,2} 

Resumo

O aneurisma da aorta abdominal corresponde a uma dilatação anormal, enquanto a dissecação aórtica aguda é uma delaminação da túnica média com formação de um falso lúmen. A Tenascina-C é uma glicoproteína que pode ser encontrada em situações de lesão tecidual. Nesse sentido, este artigo pretendeu avaliar se a Tenascina-C pode auxiliar na avaliação do prognóstico do aneurisma da aorta abdominal e da dissecação aórtica aguda. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura em que foram considerados elegíveis quatro artigos, sendo que dois associaram maiores níveis da Tenascina-C a fatores de proteção e menor risco de lesões, enquanto dois correlacionaram com prognóstico pior. Alguns autores acreditam que a Tenascina-C poderia ser um biomarcador elegível, mas esses estudos ainda são inconclusivos no que diz respeito a seu papel no desfecho clínico dos pacientes com aneurismas.

Palavras-chave: aorta; dosagem; biomarcadores; lesão; remodelação.

Abstract

Abdominal aortic aneurysm is an abnormal dilatation, while acute aortic dissection is a delamination of the tunica media, forming a false lumen. Tenascin-C is a glycoprotein that can be found in situations involving tissue damage. The objective of this article is to evaluate whether Tenascin-C assays could be of use for predicting prognosis in abdominal aortic aneurysms and acute aortic dissection. We conducted an integrative literature review, for which four articles were considered eligible. Two of these studies associated higher Tenascin-C levels with protective factors and lower risk of injury, whereas the other two correlated them with worse prognosis. Some authors believe that Tenascin-C could be a candidate biomarker, but these studies are still inconclusive with regard to its role in the clinical outcomes of patients with aneurysms.

Keywords: aorta; assay; titers; biomarkers; injury; remodeling.

Como citar: Santos LCF, Paiva MAF, Santana MVL, Mendes R, Tenório PP. Podemos adotar a dosagem sérica da Tenascina-C na avaliação prognóstica do aneurisma e dissecação da aorta? J Vasc Bras. 2021;20:e20200165. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200165>

¹ Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Paulo Afonso, BA, Brasil.

² Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Outubro 12, 2020. Aceito em: Maio 02, 2021.

O estudo foi realizado na Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Paulo Afonso, BA, Brasil.



■ INTRODUÇÃO

A aorta é uma artéria elástica que conduz sangue para as artérias de distribuição de tamanho médio. É composta por três túnicas: a íntima, constituída por um endotélio e uma camada de tecido conjuntivo; a média, que apresenta camadas fenestradas de elastina, finas fibras elásticas e de colágeno; e a adventícia, que contém fibras colágenas, elásticas, fibroblastos, macrófagos, mastócitos, feixes nervosos e vasos linfáticos¹. A alteração da arquitetura normal da aorta está relacionada ao desenvolvimento de condições clínicas como o aneurisma da aorta abdominal (AAA) e a dissecação aórtica aguda (DAA)^{1,2}.

O aneurisma consiste em uma dilatação anormal e localizada em vasos e no coração, envolvendo as três túnicas. Na aorta, o AAA corresponde a um aumento do diâmetro do vaso de aproximadamente 50% em comparação com o segmento proximal^{3,4}. Apresenta alta taxa de mortalidade quando há ruptura, além de apresentar algumas complicações, quando não tratado, como as roturas e as dissecações⁵, mas tem baixa taxa de letalidade com uma correção cirúrgica eletiva. Em paralelo, a DAA ocorre quando há uma separação ou rasgadura da túnica média, formando um canal cheio de sangue dentro da parede da artéria, sem, no entanto, estar necessariamente associada com uma dilatação prévia do vaso. Trata-se de uma doença de importância clínica, pois seu rompimento pode causar hemorragia em espaços adjacentes e manifesta-se agudamente⁶.

Na túnica média da aorta, onde há destruição da matriz extracelular (MEC), células do tecido muscular liso e fibroblastos sintetizam a Tenascina-C (TN-C), uma glicoproteína presente em resposta às citocinas inflamatórias (Figura 1) e que pode influenciar o

comportamento celular ao ligar-se a receptores de superfície celular ou a outras proteínas matriciais^{7,8}. Essa glicoproteína tem efeitos sobre adesão celular, diferenciação, controle de crescimento e apoptose, estando sua expressão fortemente relacionada ao período embrionário. No tecido adulto saudável, a sua ação é altamente regulada e está relacionada a efeitos pró-inflamatórios e cicatrização^{9,10}.

Em condições patológicas, acredita-se que a TN-C desempenhe papel importante na fisiopatologia, como transdutores de sinais para reparação tecidual e como protetor da parede vascular ao modular as respostas inflamatórias e fibrosas de doenças cardiovasculares, como AAA e a DAA^{11,12}. Muitos artigos relatam que, nos pacientes com aneurisma e dissecação da aorta, o nível sérico de TN-C encontra-se elevado e defendem que a proteína tem potencial para ser usada como biomarcador para diagnósticos e também como preditor de desfechos¹³.

Portanto, o objetivo desta revisão foi realizar um levantamento na literatura com o propósito de avaliar se a TN-C pode auxiliar na avaliação do prognóstico do AAA e da DAA.

■ MÉTODO

O presente trabalho consistiu em uma revisão integrativa da literatura, em que foram incluídos artigos nas línguas portuguesa e inglesa. As bases de dados utilizadas foram a PubMed e a *Science Direct*. Para busca nos bancos de dados, utilizou-se, inicialmente, a estratégia de identificar os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/Bireme) e os *Medical Subject Headings* (MeSH/NCBI-PubMed), e obteve-se os seguintes descritores na língua inglesa: “tenascin”, “aortic dissection” e “aortic aneurysm”. Após isso, foi realizada uma estratégia de busca sensível e específica, utilizando a associação dos termos MeSH e da busca direta pelas palavras em título e resumo. Os descritores foram organizados na busca com os operadores booleanos OR (para sinônimos) e AND (para agrupamento) de forma que as ferramentas de busca obtidas fossem: (“aortic dissection”[MeSH Terms] OR “aortic dissection”[Title/Abstract]) AND (“tenascin”[MeSH Terms] OR “tenascin”[Title/Abstract]) e (“aortic aneurysm”[MeSH Terms] OR “aortic aneurysm”[Title/Abstract]) AND (“tenascin”[MeSH Terms] OR “tenascin”[Title/Abstract]).

A busca obteve 27 artigos, e foi realizada a leitura dos títulos, resumos e palavras-chave. Decorrido esse procedimento, foram considerados elegíveis apenas aqueles que abordavam a TN-C e sua relação com o prognóstico dos sujeitos de pesquisa diagnosticados com DAA e AAA ou que foram induzidos a desenvolver as referidas doenças, conforme a Tabela 1. Uma vez identificados os artigos com maior aderência ao tema, foi feita a leitura completa de quatro artigos, e os dados apresentados por eles foram inseridos no

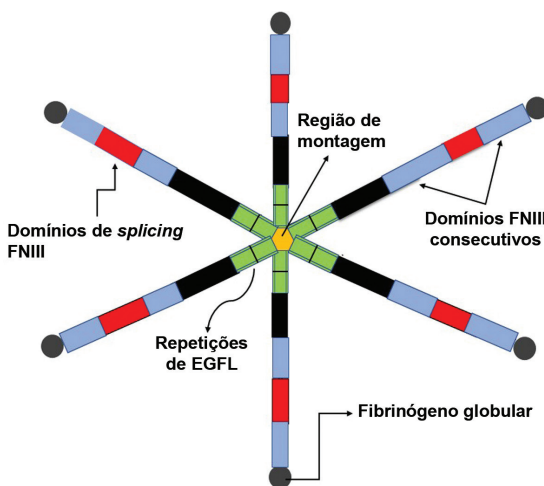


Figura 1. Estrutura da Tenascina-C. Glicoproteína hexamérica composta por polipeptídios individuais com pesos moleculares que variam de 180 a 300 kDa. O grupo das Tenascinas partilham de um padrão estrutural semelhante que engloba hepta repetições, repetições de fator de crescimento epidérmico (EGFL) e domínios de fibronectina tipo III (FNIII).

Tabela 1. Esquematização dos principais achados identificados nos artigos cujos ensaios foram realizados em seres humanos.

Autores	Trabalhos	Desenho do estudo	Resultados	Nível de evidência
Nozato et al. ¹⁴	Impacto dos níveis séricos de Tenascina-C durante o processo reparador do estágio crônico da dissecação aórtica aguda do tipo B	Experimento realizado a partir da coleta sanguínea feita no sétimo dia após admissão hospitalar de 26 pacientes admitidos em um hospital japonês	Níveis elevados de Tenascina-C em pacientes podem prever regressão da dissecação aórtica aguda e induzir efeito protetor no estágio crônico da dissecação aórtica	2b
Guo et al. ⁷	O papel dos níveis séricos de Tenascina-C no prognóstico fatal de pacientes hospitalizados devido à dissecação aórtica aguda	Acompanhamento de 109 pacientes admitidos em hospital chinês diagnosticados com dissecação aórtica aguda	Níveis séricos de Tenascina-C elevados foram associados à maior probabilidade de os pacientes com crise aguda de dissecação aórtica evoluírem para óbito.	2b

sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

■ DISCUSSÃO

Análise sérica da TN-C

Os valores de referência analisados para a avaliação do prognóstico dos pacientes variaram conforme a metodologia empregada. Nozato et al. definiram o nível sérico maior ou igual a 81,8 ng/mL como o valor de referência para prever regressão da DAA¹⁴. Os sujeitos de pesquisa foram 26 pacientes admitidos no hospital e diagnosticados com DAA do tipo B, a qual envolve apenas a aorta descendente. Nesse estudo, foi coletada amostra sanguínea e analisados os níveis séricos de TN-C no sétimo dia após admissão hospitalar¹⁴. Posteriormente, foi realizada uma análise de regressão, por meio da qual os autores identificaram que níveis séricos elevados de TN-C podem ser um indicativo de baixa probabilidade de alargamento da aorta ao longo do processo de cronificação da doença. Dessa forma, constatou-se correlação negativa entre níveis séricos de TN-C e a variação do diâmetro da aorta. A partir dessa correlação negativa, os autores concluíram que níveis séricos elevados de TN-C no sétimo dia após admissão hospitalar pode não apenas prever a regressão da DAA, como também induzir um efeito protetor em relação ao alargamento da lesão aórtica durante o desenvolvimento do estágio crônico da doença¹⁴.

Ainda de acordo com Nozato et al., os níveis séricos de TN-C alcançaram uma média de 103,4±47,9 ng/mL no grupo de pacientes em que a DAA regrediu. Os autores argumentaram que, apesar de ainda não se ter clareza acerca de como se encadeiam os eventos na origem da DAA, sabe-se que a formação de um pseudolúmen promove uma resposta inflamatória e, posteriormente, um processo reparador é iniciado¹⁴. Durante os processos inflamatório e reparador, os níveis de TN-C estão elevados, e isso está associado a várias funções, como modulação do processo inflamatório ou reparação tecidual e ainda fibrose. Para ratificar

suas hipóteses, os autores expuseram estudos cujos achados evidenciaram que, na ausência de TN-C, ocorria produção insuficiente de proteínas da MEC e o processo inflamatório se exacerbava¹⁴. Tais informações coadunam com a hipótese levantada sobre a importância da TN-C para o remodelamento adequado da aorta e a proteção contra novos episódios de DAA no futuro.

Iamanaka-Yoshida e Matsumoto não mencionaram valores de referência¹². Eles também enfatizaram o papel da Tenascina-X (TN-X) frente a DAA e no AAA, mas não se aprofundaram quanto às dosagens referentes ao prognóstico para cada doença nem elucidaram se existe relação entre a TN-C e a TN-X¹². Segundo eles, a análise dos níveis séricos de TN-C deve ser feita no momento da admissão hospitalar e sete dias depois¹².

Iamanaka-Yoshida e Matsumoto demonstraram em seu artigo que a TN-C, quando induzida por um estresse mecânico destrutivo, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona, fortemente ativado, pode proteger o tecido por meio do auxílio na redução de uma reação inflamatória provocada pela lesão tecidual¹². Em um experimento com camundongos, Iamanaka-Yoshida e Matsumoto observaram que o fator de necrose tumoral (TNF α) havia desencadeado resposta pró-inflamatória ao mesmo tempo em que suprimiu a expressão de genes ligados à produção de colágeno¹². *In vitro*, foi relatado que a TN-C exógena suprimiu a expressão gênica pró-inflamatória em células do músculo liso da aorta torácica, atuando de maneira contrária ao TNF α . A produção da TN-C possibilitou a expressão dos genes responsáveis pela produção de colágeno, viabilizando o processo reparador. A conclusão a que chegaram os autores, portanto, foi que a TN-C promoveu a síntese da MEC como uma resposta reparadora à lesão tecidual e suprimiu as respostas inflamatórias das células do músculo liso vascular no caso específico da DAA.

Iamanaka-Yoshida e Matsumoto, entretanto, acreditam que os níveis elevados de TN-C identificados durante as respostas inflamatórias, no caso da DAA, constituem uma resposta necessária para o reparo da arquitetura tecidual¹². Nesse sentido, a perspectiva, segundo eles,

é que a TN-C pode estar principalmente relacionada com o ajuste fino das reações inflamatórias durante a lesão e a restauração do tecido.

Schaefer et al. trouxeram números válidos para camundongos: no grupo de camundongos *knockout* (KO) com aneurisma induzido, foi identificada uma média de $1,39 \pm 0,25 \mu\text{mL}$; no grupo de camundongos selvagens (WT) com aneurisma induzido, de $1,67 \pm 0,22 \mu\text{g/mL}$ ¹⁵. No grupo controle KO, o valor identificado foi de $0,92 \pm 0,08$; enquanto no grupo controle WT, o valor foi de $0,96 \pm 0,22$ ¹⁵. Schaefer et al. avaliaram a relação entre a deficiência da TN-C e sua capacidade de atenuar a formação do AAA¹⁵. Para tanto, os autores realizaram laparotomia em camundongos machos. Em seguida, foi induzido o AAA em alguns camundongos do grupo KO para os genes responsáveis pela transcrição da TN-C por meio da aplicação periaórtica de cloreto de cálcio 0,5 M durante 15 minutos. Em alguns camundongos do grupo WT, foi realizado o mesmo procedimento, mas a artéria foi incubada em solução salina. Os autores mensuraram o diâmetro da aorta abdominal antes da indução do aneurisma e nas terceira e décima semanas após o transplante aórtico, calculando a proporção entre as medidas encontradas¹⁵.

Os principais achados apontaram que, no grupo que teve o aneurisma induzido, a proporção dos diâmetros da aorta era menor nos camundongos KO do que no grupo controle, tanto na terceira quanto na décima semana. Também se identificou que a ruptura da elastina na túnica média era significativamente menor nos camundongos KO do que no grupo controle 10 semanas após a indução do aneurisma. Além disso, no grupo controle, não foram observadas alterações significativas no diâmetro da artéria. De acordo com esses resultados, os autores associaram a deficiência da TN-C com uma menor probabilidade de formação do AAA¹⁵.

Guo et al. identificaram os níveis séricos de TN-C variando de 58,3 a 99,3 pg/mL nos pacientes que sobreviveram à DAA, enquanto os valores transitaram de 112,4 a 163,4 pg/mL nos pacientes que não sobreviveram⁹. Também destacaram que a combinação da análise da TN-C com o D-dímero aumenta a capacidade preditiva de mortalidade dos pacientes hospitalizados, com sensibilidade de 90,3% e especificidade de 88,4%⁹. Guo et al. foi mais detalhista do que os estudos anteriores, especificando a realização da coleta de 5 mL de sangue venoso no momento da admissão hospitalar dos pacientes diagnosticados com DAA e que manifestavam os sintomas há no máximo

48 horas⁹. A amostra sanguínea foi colocada em tubos pró-coagulação e centrifugadas a 3.000 r/minutos durante cinco minutos. Posteriormente, o soro foi coletado, armazenado a -80°C e analisado por meio de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), de acordo com a Tabela 2. Segundo eles, a atuação pró-inflamatória da TN-C se sobressai, promovendo a destruição histológica das paredes da aorta⁹. Os pesquisadores observaram níveis séricos mais elevados de TN-C nos pacientes não sobreviventes do que naqueles que sobreviveram após admissão devido ao episódio agudo de DAA⁹. Cabe destacar que o critério de inclusão era que o início dos sintomas tivessem se dado há no máximo 14 dias. Diante desse resultado, os autores concluíram que o aumento da concentração de TN-C é diretamente proporcional à gravidade do processo, indicando que pacientes com níveis mais elevados apresentam maior probabilidade de evoluírem a óbito.

Limitações dos estudos

Nozato et al. assinalaram que a TN-C não é um bom biomarcador se o paciente sofrer de disfunção renal, pois seus níveis séricos tendem a se acumular sem guardar qualquer relação com a DAA¹⁴. Por isso, esses autores recomendaram mais estudos, que levassem em conta outros parâmetros clínicos. Iamanaka-Yoshida e Matsumoto pontuaram que a TN-C não se constitui em um biomarcador adequado quando o indivíduo possui alguma das seguintes síndromes: Marfan, Loeys-Dietz, Ehlers-Danlos. Tais síndromes se caracterizam por mutações genéticas que já predis põem os indivíduos a desenvolverem a DAA¹². Schaefer et al. realizaram experimento em camundongos¹⁵. Nesse caso, evidencia-se a necessidade de avançar os estudos em humanos para verificar a possibilidade de a TN-C atuar como biomarcador para a AAA.

Guo et al. apontaram como principais limitações o fato de terem sido observadas flutuações significativas nos níveis séricos de TN-C entre os indivíduos e em marcos temporais diversos, as quais não puderam ser acompanhadas⁹. Além disso, eles consideraram que valores encontrados para a TN-C são válidos apenas no contexto de pacientes hospitalizados, ressaltando a necessidade de mais estudos, pois houve limitações na execução da pesquisa, não havendo condições de acompanhamento dos pacientes após alta hospitalar.

Tabela 2. Valores de referência para a Tenascina-C e seus respectivos prognósticos. Constam, nesta tabela, apenas os artigos que realizaram ensaios em seres humanos.

Autores	Valores de referência	Prognóstico
Nozato et al. ¹⁴	81,8 ng/mL	$\geq 81,8$: regressão de dissecação aguda aórtica
Guo et al. ⁷	58,3 a 99,3 pg/mL	58,3 a 99,3: possibilidade de sobreviver à dissecação aórtica aguda
	112,4 a 163,4 pg/mL	112,4 a 163,4: maior probabilidade de óbito para a mesma doença

■ CONCLUSÃO

A consideração de que a TN-C pode vir a atuar na avaliação do prognóstico frente a AAA e DAA em humanos foi uma premissa adotada nos artigos de Guo et al.⁷ e de Nozato et al.¹⁴, desde que sejam feitas maiores investigações clínicas nessa área. Os artigos de Imanaka-Yoshida e Matsumoto¹² e de Schaefer et al.¹⁵, apesar de desenvolvidos em animais, reconhecem que investigações futuras podem vir a revelar o papel da TN-C para o prognóstico.

Embora tenha sido observada essa importante constatação, a utilização prática da TN-C ainda carece de mais esclarecimentos devido a uma série de limitações. Mais pesquisas precisam ser realizadas para que essa glicoproteína seja utilizada amplamente. Um ponto que permanece sem uma resposta definitiva, porém, reside na interpretação dos níveis séricos elevados de TN-C. O debate se tais níveis estariam relacionados a um mau prognóstico ou à possibilidade de melhor recuperação do paciente ainda permanece em aberto.

Apesar de Guo et al.⁷, Nozato et al.¹⁴, Imanaka-Yoshida e Matsumoto¹² e Schaefer et al.¹⁵ acreditarem que a TN-C poderia ser um biomarcador elegível, esses estudos ainda são inconclusivos no que diz respeito a seu papel no desfecho clínico dos sujeitos de pesquisa. São necessárias mais pesquisas para que seja possível compreender melhor o papel da TN-C no prognóstico dessas doenças.

Ante o exposto, alerta-se para a necessidade de mais pesquisas antes que a TN-C possa ser usada como biomarcador, pois se reitera a escassez de estudos. Ademais, tais estudos têm apresentado amostras pequenas, sendo, por conseguinte, difícil balizar valores de referência sem a existência de coortes validadas.

■ REFERÊNCIAS

- Komutrattananont P, Mahakkanukrauh P, Das S. Morphology of the human aorta and age-related changes: anatomical facts. *Anat Cell Biol.* 2019;52(2):109-14. <http://dx.doi.org/10.5115/acb.2019.52.2.109>. PMID:31338225.
- Varela C, De Luccas V, Gutiérrez JM, et al. Estudio imagenológico del síndrome aórtico agudo. *Rev Med Chil.* 2019;147(12):1579-93. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019001201579>. PMID:32186623.
- Acosta AY. Caracterización de los pacientes con diagnóstico precoz de aneurisma de la aorta abdominal. *Rev Cuba Angiol Cir Vasc.* 2019;20(2):e388.
- Góes JAM, Mascarenhas BI, Rodrigues SC, de Andrade MC, Franco RS. Thoracic and abdominal aneurysms as incidental findings. *J Vasc Bras.* 2016;15(2):106-12. PMID:29930574.
- Cardoso VP, Mendes P. Rastreo do aneurisma da aorta abdominal: revisão baseada na evidência. *Rev Port Med Geral Fam.* 2014;30(5):306-14. <http://dx.doi.org/10.32385/rpmgfv30i5.11387>.
- Salazar LO, Guzmán RA, Chávez MJ, Rodríguez JF. Manejo quirúrgico abierto de la disección de aorta abdominal. *Rev Cuba Cir.* 2019;58(1):e608.
- Guo T, Zhou X, Zhu A, Peng W, Zhong Y, Chai X. The role of serum Tenascin-C in predicting in-hospital death in acute aortic dissection. *Int Heart J.* 2019;60(4):919-23. <http://dx.doi.org/10.1536/ihj.18-462>.
- Xu Y, Li Z, Jiang P, et al. The co-expression of MMP-9 and Tenascin-C is significantly associated with the progression and prognosis of pancreatic cancer. *Diagn Pathol.* 2015;10(1):211. <http://dx.doi.org/10.1186/s13000-015-0445-3>. PMID:26652622.
- Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Miyagawa-Tomita S. Tenascin-C in development and disease of blood vessels. *Anat Rec.* 2014;297(9):1747-57. <http://dx.doi.org/10.1002/ar.22985>. PMID:25125186.
- Yokouchi Y, Oharaseki T, Enomoto Y, Sato W, Imanaka-Yoshida K, Takahashi K. Expression of tenascin C in cardiovascular lesions of Kawasaki disease. *Cardiovasc Pathol.* 2019;38:25-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2018.10.005>. PMID:30419479.
- Hanmin C, Xiangyue Z, Lenahan C, Ling W, Yibo O, Yue H. Pleiotropic role of Tenascin-C in central nervous system diseases: from basic to clinical applications. *Neurol Frontal.* 2020; 11.
- Imanaka-Yoshida K, Matsumoto KI. Multiple roles of Tenascins in homeostasis and pathophysiology of aorta. *Ann Vasc Dis.* 2018;11(2):169-80. <http://dx.doi.org/10.3400/avd.ra.17-00118>. PMID:30116408.
- Okuma Y, Suda K, Nakaoka H, et al. Serum Tenascin-C as a novel predictor for risk of coronary artery lesion and resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease: a multicenter retrospective study. *Circ J.* 2016;80(11):2376-81. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0563>. PMID:27746411.
- Nozato T, Sato A, Hikita H, et al. Impact of serum tenascin-C on the aortic healing process during the chronic stage of type B acute aortic dissection. *Int J Cardiol.* 2015;191:97-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.009>. PMID:25965612.
- Schaefer AK, Nagel F, Kaiser P, et al. Tenascin-C deficiency attenuates abdominal aortic aneurysm formation. *Atherosclerosis.* 2016;252:e21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.299>.

Correspondência

Pedro Pereira Tenório
Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Colegiado de Medicina, Campus Paulo Afonso
Avenida da Amizade, s/n - Bairro Sal Torrado III
CEP 48605-780 - Paulo Afonso (BA), Brasil
Tel.: (75) 3282-5411
E-mail: pedrotenorio28@gmail.com

Informações sobre os autores

LCFS, MAFP e MVLS - Graduandos em Medicina, Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF).
RM - Graduando em Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).
PPT - Pós-doutorando, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP);
Doutor em Biologia Aplicada à Saúde, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Mestre em Patologia, UFPE; Professor Adjunto, Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF).

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: PPT, LCFS
Análise e interpretação dos dados: LCFS, PPT
Coleta de dados: MAFP, MVLS
Redação do artigo: LCFS, MAFP
Revisão crítica do texto: PPT, RM
Aprovação final do artigo*: LCFS, MAFP, MVLS, RM, PPT
Análise estatística: N/A.
Responsabilidade geral pelo estudo: PPT, LCFS
*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.