

Rola fibroblastycznego czynnika wzrostowego w rozwoju tkanek, narządów i procesu nowotworowego

Prof. dr hab. Antoni WIĘDŁOCHA

Centre for Cancer Biomedicine, Department of Biochemistry, Institute for Cancer Research,
The Norwegian Radiumhospitalet, University of Oslo,

Konspekt wykładu

Czynniki wzrostu należące do rodziny czynników wzrostu fibroblastów (FGFs) są strukturalnie spokrewnionymi polipeptydami występującymi prawie we wszystkich grupach *metazoa*. U ssaków rodzina ta składa się z 22 genów, kodujących białka o względnie niskiej homologii sekwencji lecz o wysokim podobieństwie strukturalnym (zachowany wspólny rdzeń składa się ze 12 ewolucyjnie konserwatywnych reszt aminokwasowych). Fałdowanie przestrzenne FGF tworzy wzór cylindrycznej baryłki zbudowanej z 12 antyrównoległych włókien β . Rozpiętość masy FGF u kręgowców waha się od 17 do 34 kDa. Charakterystyczną cechą wszystkich czynników wzrostu fibroblastów jest ich wysokie powinowactwo do heparyny. W wielu przypadkach wiązanie się FGF do heparyny lub powierzchniowych heparanów podnosi stabilność wiążącego białka, istotnie wpływając na jego właściwości biologiczne.

Czynniki wzrostu z rodziny FGF często przejawiają działanie plejotropowe, wywołując wiele biologicznych efektów w różnych typach komórek i tkanek, regulując procesy rozwojowe oraz utrzymując homeostazę tkanek dorosłego organizmu. Są one również odpowiedzialne za wiele zjawisk patologicznych obserwowanych w biologii człowieka, włączając proces nowotworowy.

Większość efektów biologicznych indukowanych przez czynniki wzrostu fibroblastów jest konsekwencją oddziaływania ich z czterema spokrewnionymi, specyficznymi receptorami (FGFRs) obecnymi na powierzchni komórek docelowych. Receptory te są białkami transmembranowymi, których cytoplazmatyczna domena posiada aktywność kinazy tyrozynowej. Ponieważ białka rodziny FGF wykazują różny stopień homologii sekwencji aminokwasowych ich powinowactwo do poszczególnych receptorów jest istotnie zróżnicowane. Dodatkowa zmienność w zdolności wiązania poszczególnych ligandów jest generowana przez alternatywne składanie mRNA, któremu podlegają geny kodujące mRNA dla FGFR1-3. W ten sposób tworzone są warianty (izoformy) „c” FGFR1-3, obecne głównie na komórkach mezodermalnych oraz warianty (izoformy) „b” tych samych receptorów syntetyzowane zazwyczaj na komórkach epitelialnych. Czynniki wzrostu fibroblastów z wyższym powinowactwem do wariantów b receptorów są syntetyzowane przez komórki epitelialne, a te z wyższym powinowactwem do wariantów c przez komórki mezodermalne. W ten sposób utrzymywana jest parakrynną, krzyżowa regulacja (kontrola) pomiędzy oboma typami komórek, gdyż ligand do stymulacji mezodermy jest produkowany przez komórki epitelium i *vice versa*. Jednak w przypadku rozwoju fenotypu nowotworowego ten mechanizm homeostazy bywa zakłócony. Prowadzi to do tzw. epitelialno-mezodermalnej tranzycji (transformacji) (EMT). Proces ten leży u podstaw nabywania złośliwego charakteru komórek nowotworowych, w wyniku czego komórki te nabywają zdolności naciekania zdrowych tkanek oraz dawania przerzutów do innych narządów.

Ludzki FGF1 jest jednym z najlepiej poznanych przedstawicieli tej rodziny białek. Jest to globularne, nieglikolizowane białko, zbudowane ze 154 aminokwasów o bardzo niskiej stabilności.

W przeciwieństwie do większości białek wydzielanych na zewnątrz komórki, ale podobnie do interleukiny 1α i β , białka TAT z wirusa HIV czy galektyny, FGF1 jest syntetyzowany na rybosomach cytozolowych i nie posiada sekwencji odpowiedzialnej za translokację białka do reticulum endoplazmatycznego (ER). FGF1 jest wydzielany na zewnątrz komórki tzw. *non-classical pathway*, pomijając ER i aparat Golgiego. Białkami, które odgrywają kluczową rolę w procesie exportu FGF1 do przestrzeni międzykomórkowej są synaptotagmina-1 oraz białko S100A13. Komplex tych trzech polipeptydów jest tworzony po cytozolowej stronie błony komórkowej, często w odpowiedzi na stress. Ten sposób wydzielania FGF1 prawdopodobnie chroni go przed glikolizacją w ER/Golgi, co mogłoby istotnie obniżyć jego powinowactwo do powierzchniowych heparanów i interferować z procesem aktywacji swoistych receptorów.

Biologiczna aktywność FGF1 polega na wiązaniu się do wszystkich czterech receptorów, a następnie ich aktywacji. FGF1 jako jedyny członek z rodziny FGF posiada względnie wysokie powinowactwo do wszystkich czterech receptorów czynników wzrostu fibroblastów. Jest jednym z najsilniejszych znanych mitogenów komórek pochodzenia ektodermalnego i mezodermalnego. W czasie rozwoju embrionalnego indukuje zarówno proliferację i różnicowanie komórek. Jest kluczowym regulatorem rozwoju kończyn, szkieletu, układu krwionośnego i centralnego układu nerwowego. W organizmie dorosłym kontroluje m.in. procesy gojenia ran oraz angiogenezę.

Związanie czynnika wzrostowego z receptorem powoduje jego dimeryzację i aktywację receptorowych kinaz tyrozynowych, co w konsekwencji prowadzi do transfosforylacji reszt tyrozynowych w cytoplazmatycznej części receptora. Do fosfotyrozyn wiążą się następnie białka adaptorowe oraz kinazy białkowe lub lipidowe (poprzez domenę SH2 - wiążącą fosfotyrozynę), zaangażowane w proces przekazywania sygnału. Stymulacja FGFR zwykle prowadzi do aktywacji trzech głównych szlaków przekazywania sygnałów, regulowanych przez (i) Ras/MAPK, (ii) PI3K/AKT oraz (iii) PLC γ /PKC. Z kolei aktywacja tych kinaz prowadzi do transdukcji sygnału do jądra komórkowego, co aktywuje czynniki transkrypcyjne takie jak np. AP-1, c-MYC czy STAT i prowadzi do ekspresji wielu genów - w ten sposób uruchamiając szereg odpowiedzi komórkowych, zarówno w procesach fizjologicznych jak i patologicznych.

Badania nad internalizacją FGF1 pokazały, że FGF1 po związaniu z FGFR1 lub 4 (ale nie FGFR2 lub 3) zostaje translokowany do cytozolu, a następnie do jądra komórkowego. Co więcej, wiązanie FGF1 do powierzchniowych heparanów nie powoduje jego translokacji do wnętrza komórki.

Proces translokacji FGF1 do komórki jest regulowany przez kinazę p38MAPK oraz PI3K. Jądrowa lokalizacja FGF1 jest zależna od obecności sekwencji odpowiedzialnej za transport do jądra. W jądrze komórkowym czynnik ten jest fosforylowany przez białkową kinazę C (PKC δ). Ponadto wykazano, że FGF1 może służyć jako narzędzie do przenoszenia/translokacji dodatkowych peptydów do wnętrza komórki, co równocześnie otwiera nowe możliwości zastosowań wynalazków nanotechnologii w terapii chorób warunkowanych aktywnością FGF/FGFR.

Również ze względu na swoje właściwości mitogenne FGF1 jest coraz częściej postrzegany jako potencjalny środek terapeutyczny. Uwagę badaczy przyciągają jego angiogenne właściwości, mogące znaleźć zastosowanie w rozwoju nowych leków stosowanych w terapii chorób naczyniowo-sercowych oraz przyspieszaniu gojenia ran i wolno zrastających się złamań. Rozważa się użycie FGF1 jako czynnika neuroprotekcijnego, chroniącego komórki centralnego układu nerwowego np. przed skutkami niedotlenienia. FGF1 okazał się być stymulatorem wzrostu komórek macierzystych, a co istotne, nie indukującym jednocześnie ich różnicowanie.

Poznanie biologii białek FGF istotnie posunęło naprzód nasze rozumienie mechanizmów homeostazy tkanek (w czasie procesów rozwoju, w organizmie dorosłym oraz w wielu stanach patologicznych), pozwoliło na dalsze poznanie biologicznej złożoności, co otwiera nowe możliwości dla interwencji terapeutycznej.