УДК 577.2.04
©Коллектив авторов

РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ FGF/FGFR В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А. Гнатенко*, Е.П. Копанцев, Е.Д. Свердлов

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10; эл. почта: gnatenkodmitrij@gmail.com

Факторы роста фибробластов (FGF) – сигнальные молекулы с широким спектром действия, вовлечённые во многие клеточные процессы. FGF играют важную роль не только в органогенезе, но и в канцерогенезе поджелудочной железы. Они относятся к тем факторам, посредством которых происходит потенцирующее взаимодействие между опухолью и окружающей её стромой – ключевым компонентом развития рака поджелудочной железы. Нарушения сигнального пути FGF/FGFR – комплексный процесс, в котором важную роль играют тип и изоформа рецепторов, регулирующих ремоделирующий эффект FGF и последующую активацию данными факторами пролиферации клеток рака поджелудочной железы. Факторы FGF и их рецепторы рассматриваются как потенциальные специфические маркеры и возможные мишени для терапии рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: ростовые факторы, рак, поджелудочная железа, мастер-гены

DOI 10.18097/PBMC20166206622

ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы – один из наиболее сложных для лечения видов рака, который отличается высокой летальностью и постоянным ростом заболеваемости [1]. Наиболее распространена инвазивная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (PDAC), которая диагностируется более чем в 80% опухолей поджелудочной железы [2]. Происхождение PDAC до сих пор окончательно не определено, хотя наиболее вероятным источником считаются метапластические ацинарные клетки, возникшие в результате ацинарно-протоковой трансформации на фоне хронического воспалительного процесса [3]. В подавляющем числе случаев PDAC находят активирующие мутации в онкогене *KRAS* и инактивирующие мутации в генах опухолевых супрессоров *TP53*, *SMAD4* и *CDKN2A* [4]. К характерным особенностям опухолей поджелудочной железы относится образование опухолевой стромы (микроокружение опухоли, МО), окружающей раковые клетки. Опухолевая строма PDAC – неоднородное фиброзное формирование, включающее белки внеклеточного матрикса (ВКМ), активированные фибробласты, стеллатные клетки, лимфоциты, эндотелиальные клетки, перициты и нервные волокна [5, 6].

МО играет важную роль в инициации и прогрессии опухолей поджелудочной железы [7]. Клетки и белковые факторы МО могут модулировать рост опухолевых клеток, их способность к росту и метастазированию. Считается, что опухолевая эпителиальная клетка и клеточные компоненты стромы постоянно взаимодействуют посредством секреции разнообразных ростовых факторов и цитокинов. В данном обзоре мы фокусируем внимание на таких важных участниках этих взаимодействий, как факторы роста фибробластов (FGF), а также рецепторы к ним (FGFR). Существует множество свидетельств, что эта система играет важную поддерживающую роль в развитии гиперплазии ткани, малигнизации, эпителиально-мезенхимальном переходе, мобилизации и метастазировании опухолевых клеток, а также в ангиогенезе опухолей [8].

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИГНАЛЬНОГО ПУТИ FGF/FGFR

Обобщённая схема сигнальных путей с участием FGF и их рецепторов представлена на рисунке 1а, структура димеризованного рецептора FGFR схематически изображена на рисунке 1б. Белки семейства FGF относятся к гепарин-связывающим секретируемым гликопротеинам, которые вне клетки обычно находятся в комплексе с гепарансульфат-содержащими протеогликанами (HSPG) перицеллюлярного пространства и внеклеточного матрикса. На сегодняшний день известно 23 белка семейства FGF. У человека семейство белков FGF включает: FGF1 (FGFa), FGF2 (FGFb), FGF3, FGF4 (HST/K-FGF), FGF5, FGF6, FGF7 (KGF), FGF8, FGF9, FGF10, FGF11 (FHF-3), FGF12 (FHF-1), FGF13 (FHF-2), FGF14 (FHF-4) и FGF16-FGF23 факторы [9]. Ген *Fgf15* мыши имеет человеческий ортолог – ген *FGF19*, который кодирует белок FGF19, соответствующий Fgf15 мыши, поэтому их называют FGF15/19. В зависимости от функциональных свойств все факторы FGF делят на несколько подсемейств: паракринные (1-10, 16-20, 22); эндокринные, или гормоноподобные (15, 19, 21, 23); и интракринные (11-14). Секретируемые белки FGF способны индуцировать физиологический эффект в расположенных вблизи клетках-мишенях (паракринные FGF), а также оказывать системное влияние на отдалённые ткани и органы (эндокринные FGF). Интракринные FGF не являются функциональными лигандами мембранных FGFR из-за отличий в их строении и функциях, таких как

* - адресат для переписки

отсутствие N-концевой сигнальной последовательности и слабое связывание с HSPG. Однако присутствующие в них кластеры остатков основных аминокислот активируют специфические внутриклеточные рецепторы, запускающие внутриядерные сигнальные каскады [10]. Эти белки не секретируются во внеклеточное пространство, при трансфекции клеток генетическими конструкциями с соответствующими кДНК они специфически накапливаются в ядре клетки. Многие клетки, секретирующие белки FGF, также продуцируют HSPG, в результате чего формируется внеклеточное депо этих факторов. Кроме того, связываясь с FGF, гепарансульфат HSPG образует стабильный комплекс и ограничивает дистанцию потенциального эффекта паракринных FGF. Примечательно, что эндокринные FGF (FGF19, FGF21, FGF23) не содержат гепарин-связывающего участка и поэтому обладают очень слабым сродством к гепарину и его производным [11].

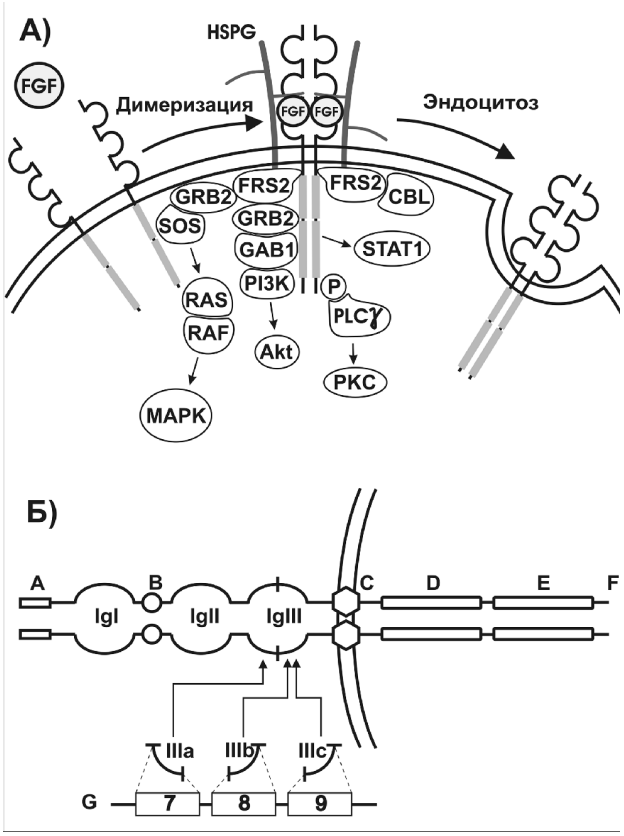

Рисунок 1. а - Основные пути передачи сигнала от FGFR и их эффекты. Фосфорилирование FRS2 может активировать либо GRB2-зависимый сигнальный путь PI3K/GAB1/AKT, либо SOS-зависимый сигнальный путь Ras/Raf/MAPK. Представлен также путь CBL-зависимого убиквитинирования и деградации FGFR. Показаны внутриклеточные сигнальные пути, происходящие при фосфорилировании PLCγ или STAT1. б - Строение димеризованного рецептора FGFR. IgI, IgII, IgIII - иммуноглобулин-подобные домены; A - сигнальный пептид; B - кислый бокс; C - трансмембранный домен; D,E - сдвоенный тирозинкиназный домен; F - С-концевая область; G - процесс сплайсинга IgIII домена гена FGFR с альтернативным сочетанием экзонов 8 или 9 с 7.

Белки FGF являются лигандами специфических рецепторных тирозиновых протеинкиназ, которых известно четыре типа: FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4. С недавнего времени выделяют FGFR5, или FGFRL1, сходный с другими FGFR по аминокислотной последовательности, но, по-видимому, не являющийся самостоятельным рецептором, поскольку он не имеет цитоплазматического тирозинкиназного домена, и передача сигнала происходит непрямым путём через FGFR1 [12-14]. Прототипный белок FGFR (рис. 1б) содержит отщепляемый N-концевой сигнальный пептид, кислый участок (между доменами I и II, обогащенный остатками серина) и внеклеточный лиганд-связывающий участок, состоящий из трёх иммуноглобулин-подобных доменов (Ig-like domain), из которых второй и третий домены (II и III) обеспечивают связывание HSPG и FGF соответственно, так как для прочного и эффективного взаимодействия с рецептором белок FGF должен находиться в комплексе с HPSG. Белки FGFR содержат гидрофобный трансмембранный домен; участок, прилежащий к внутренней поверхности цитоплазматической мембраны; и внутриклеточный разделенный киназный домен (split kinase domain), расположенный ближе к С-концевой области молекулы. Специфическая активность РНК-связывающих белков и факторов, регулирующих сплайсинг РНК, приводит к образованию различных изоформ рецепторов каждого типа. Биологически наиболее важен тканеспецифический альтернативный сплайсинг экзонов, формирующих домен IgIII FGFR (экзоны 7, 8 и 9 гена *FGFR1*), который приводит к образованию двух изоформ (IIIb и IIIc), различающихся специфичностью связывания с FGF-лигандами. Альтернативные изоформы FGFR4 не найдены [15, 16].

Связывание FGF-лиганда в комплексе с HPSG с соответствующей изоформой FGFR приводит к димеризации рецептора, активации протеинкиназных доменов и автофосфорилированию остатков тирозина во внутриклеточных участках. Следует отметить, что связывание лиганд-рецептор происходит в комплексе 2 : 2 – каждый из двух лигандов связывается с каждым рецептором и, наоборот, каждый димеризованный рецептор связывается с обоими лигандами. При стимуляции протеинкиназной активности FGFR также наблюдается множественное фосфорилирование белка FSR2 (FGFR substrate 2), который конститутивно связан с участком FGFR, прилежащим к внутренней поверхности цитоплазматической мембраны, и в фосфорилированном состоянии выполняет адапторные функции по отношению к другим белкам сигнального каскада FGF/FGFR. Белки семейства FGF19, не имея возможности связаться с HSPG для запуска классического пути активации FGFR, сначала образуют комплекс с мембранным белком Клото. На сегодняшний день не установлено, образуются ли в данном случае пары лиганд/рецептор 2 : 2 или 1 : 1. Считается, что связывание FGF с рецепторами приводит к активации четырёх главных

сигнальных путей: PLCγ, STAT, FSR2-зависимых Ras/MAPK и PI3K/Akt (рис. 1а). Степень активации сигнала FGF/FGFR и его длительность контролируется многочисленными внутриклеточными негативными регуляторами, среди которых необходимо отметить белки группы SPROUTY и белки семейства SEF (**S**imilar **E**xpression to **F**GF). Кроме того, FGFR может подвергаться CBL-зависимому убиквитинированию и интернализации с последующей деградацией. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют, что последствия активации сигнального каскада FGF/FGFR зависят, в первую очередь, от типа клеток-мишеней и могут приводить к стимуляции клеточной пролиферации, индукции дифференцировки, а в некоторых случаях к остановке клеточного деления и даже апоптозу. Дополнительный фактор, регулирующий связывание эндокринных FGF с рецептором путём как потенциации, так и ограничения его действия – трансмембранный белок Клото. Этот белок типа I связывается с FGF и соответствующим FGFR, усиливая их сродство [17].

Белки FGF обладают сходными функциональными свойствами, такими как индукция пролиферации различных клеток, в том числе фибробластов; стимуляция роста кровеносных сосудов и влияние на нейрогенез. У разных FGF эти эффекты могут различаться по степени выраженности. Некоторые факторы FGF необходимы для поддержки клеточной пролиферации, роста, хемотаксиса, и усиленного злокачественного роста. Более того, существуют данные, позволяющие предполагать, что изменения сигнального пути FGF становятся первопричиной образования некоторых типов рака человека [18]. Наиболее важное свойство, связанное с развитием опухолей поджелудочной железы, – способность инициировать ремоделирование тканей, что приводит к превращению малых новообразований в агрессивную опухоль.

2. СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ FGF/FGFR В ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Факторы FGF, как и их рецепторы, принимают непосредственное участие в канцерогенезе поджелудочной железы наряду с другими ростовыми факторами. К развитию новой опухоли поджелудочной железы или к прогрессии уже существующей приводят, в первую очередь, те изменения сигнального пути FGF, которые затрагивают структуру рецептора FGFR. В эту группу изменений входят: амплификация локуса с геном, кодирующим FGFR; точковая активирующая мутация; хромосомные транслокации, приводящие к слиянию двух белков; переключение на аутосигнализацию; ослабление отрицательной обратной связи и аберрантный альтернативный сплайсинг [19]. Как уже упоминалось выше, альтернативный сплайсинг домена IgIII (D3) приводит к образованию изоформ IIIa, IIIb и IIIc рецепторов FGFR 1, 2 и 3. Эти изоформы различаются сродством к белкам семейства FGF. Изоформы IIIb и IIIc обнаруживаются при раке поджелудочной железы и могут играть различную роль в канцерогенезе [20]. Роль FGFR2-IIIb и его основных лигандов FGF7 и FGF10 в этом случае заключается в стимуляции ангиогенеза и подвижности клеток рака поджелудочной железы. Предполагается, что инициация эпителиально-мезенхимального перехода, наблюдаемого при развитии рака поджелудочной железы, выражается также и в изменении экспрессии поверхностных FGFR, которая смещается в сторону изоформы IIIc. Так, в популяции раковых клеток PANC1 изоформа IIIb определяется только в 41,5% всех клеток, IIIc – 73% [21, 22] (таблица).

В образцах опухолей поджелудочной железы обнаружено повышение экспрессии нескольких белков FGF: FGF1, FGF2, FGF5, FGF7, FGF10. Считается, что каждый из них играет свою роль в прогрессии опухолей [23]. Причем FGF1 и FGF2 экспрессируются самими раковыми клетками, но не окружающей стромой [24]. Скорее всего, FGF5 активно продуцируются стромальными фибробластами и макрофагами. FGF7 преимущественно экспрессируется ацинарными и протоковыми клетками, локализованными вблизи раковых клеток [25]. Стоит отметить, что и FGF5, и FGF7 в малых количествах синтезируются самими раковыми клетками, скорее всего, для аутокринной стимуляции. FGF10 экспрессируется стромальными клетками и, возможно, Т-лимфоцитами [26]. Анализируя FGF данной группы, можно заметить их сходство с группой факторов, известных своей активностью в процессе формирования поджелудочной железы. Основные факторы данной группы – FGF1, FGF2, FGF4, FGF7 и FGF10, дополнительно в эту группу включают FGF5, FGF9, FGF11, и FGF18, которые могут детектироваться, но не обязательны для процесса панкреатогенеза [27, 28]. Участие FGF и FGFR в регуляции взаимодействия раковых клеток и клеток МО суммировано на рисунке 2. Ниже рассмотрена роль отдельных участников регуляторной системы FGF в развитии опухолей поджелудочной железы (таблица). Для удобства восприятия мы систематизировали происходящие процессы по рецепторам.

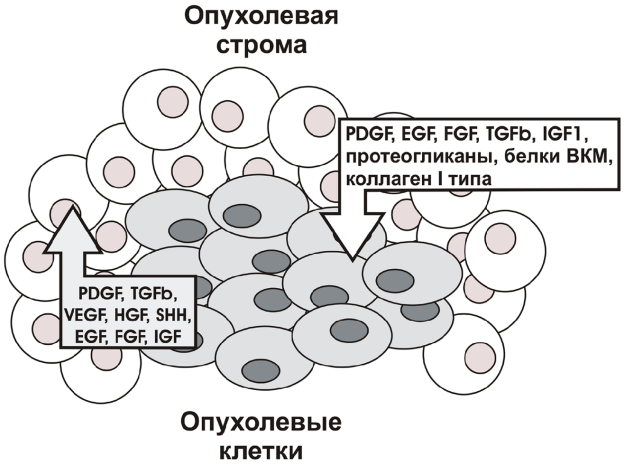

Рисунок 2. Перекрёстное взаимодействие между опухолевыми клетками и клетками опухолевой стромы.

Таблица. Специфичность изоформ IIIb и IIIc FGFR к FGF-лигандам, а также функциональные особенности рецепторов FGFR при развитии поджелудочной железы, канцерогенезе и метастазировании опухоли. THBS1 - ген кодирующий Тромбоспондин-1; ITGA4 - ген кодирующий Интегрин альфа-4; MET - ген кодирующий протеинкиназу; MTA2 - ген кодирующий ассоциированный с метастазами белок; MTSS1 - ген кодирующий белок подавляющий метастазы; ERBB2 - ген кодирующий тирозиновую протеинкиназу; TERT - ген кодирующий белковый компонент теломеразы.

Рецептор	Лиганды		Функции в развитии	Функции в малигнизации	Функции в метастазировании	Функции в EMT
	Изоформа B	Изоформа C				
FGFR1	FGF1, FGF2, FGF3, FGF10, FGF22	FGF1, FGF2, FGF4, FGF5, FGF6, FGF8, FGF9, FGF16, FGF17, FGF18, FGF20, FGF21, FGF23	Активация пролиферации и дифференцировки в панкреатических клетках-предшественниках	Повышение экспрессии в раковых и стеллатных клетках	Повышение инвазивности раковых и стеллатных клеток. Активация синтеза MMP9, разрушение ВКМ	Активация FRS2-MAPK сигнального пути
FGFR2	FGF1, FGF3, FGF7, FGF10, FGF22	FGF1, FGF2, FGF4, FGF5, FGF6, FGF8, FGF9, FGF16, FGF17, FGF18, FGF20, FGF21, FGF23	Активация пролиферации и дифференцировки в панкреатических клетках-предшественниках	Стимулирование клеточной пролиферации, миграции и инвазии	Активация синтеза MT1-MMP, разрушающего ВКМ	Активация синтеза TGF-β1, индуктора EMT
FGFR3	FGF1, FGF9, FGF16	FGF1, FGF2, FGF4, FGF5, FGF6, FGF8, FGF9, FGF16, FGF17, FGF18, FGF20, FGF21	Блокирование деления панкреатических клеток-предшественников	Блокирование опухолевого роста эпителиальных клеток	Повышение пролиферации раковых клеток	(До EMT) активация ингибиторного сигнального пути STAT1
FGRF4	FGF1, FGF2, FGF4, FGF6, FGF8, FGF9, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF20, FGF21, FGF23		Поддержание сигнала ретиноевой кислоты и повышение выживаемости PDX1+ клеток	Связан с малигнизацией поджелудочной неоплазии	Активация *THBS1, ITGA4*; Подавление *MET*, *MTA2, MTSS1*	Подавление *ERBB2*, *TERT*, гены, регулирующие клеточный рост и активность теломераз

2.1 FGFR1

Рецепторы FGFR1-IIIb и -IIIc играют важную роль в канцерогенезе поджелудочной железы. Изоформа IIIb FGFR1, как и другие рецепторы FGFR, экспрессируется на поверхности эпителиальных клеток, но изоформу IIIc обнаруживают как на эпителиальных, так и на мезенхимальных клетках. Именно изоформа IIIc ассоциирована с онкогенными свойствами клеток, а IIIb, наоборот, обладает противоопухолевыми свойствами [29]. Считается, что при раке поджелудочной железы рецепторы FGFR1 играют важную роль во взаимодействии между опухолевыми и стеллатными клетками [29] (рис. 3). Обе изоформы FGFR1 экспрессируются на поверхности обоих типов клеток. Активация этих изоформ имеет противоположные последствия. Так, сигнальный каскад FGFR1-IIIb ассоциирован с подавлением фосфорилирования MAPK, снижением подвижности клетки и туморогенности, а также с ингибированием клеточного роста. В то же время сигнальный каскад, ассоциированный с FGFR1-IIIc, стимулирует митогенную активность, активирует FRS2-MAPK, потенцирует клеточную трансформацию и эпителиально-мезенхимальный переход [30]. Важно отметить, что стеллатные клетки из МО секретируют FGF2. Действуя на раковые клетки (через FGFR2-IIIc), он повышает экспрессию изоформы IIIc FGFR1 и подавляет IIIb. Предполагается, что и другие клетки поджелудочной опухоли воздействуют на стеллатные клетки, синтезируя цитокины TGF-β, активин А, интерлейкин-1 (IL-1) и другие. Скорее всего, здесь также наблюдается петля положительной обратной связи (positive feedback loop) между раковыми клетками и стеллатными клетками микроокружения опухоли.

Характерная особенность механизма передачи сигнала в стеллатных клетках – транслокация активированного поверхностного рецептора FGFR1 в ядро. Этот процесс не является уникальным. Описан процесс интернализации и транслокации в ядро рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), инсулина, трансформирующего фактора β (TGFb), и AGTR1 с последующей функциональной активностью [31]. Ядерный FGFR1 в стеллатных клетках интракринно активируется FGF2, потенцируя пролиферацию клеток. Более того, ядерный FGFR1 способен усиливать экспрессию гена *FGF2*, влияя на активность его промоторной области через cAMP-зависимый сигнальный путь и протеинкиназу С [32]. Этот цикл считается основным, поддерживающим пролиферацию стеллатных клеток,

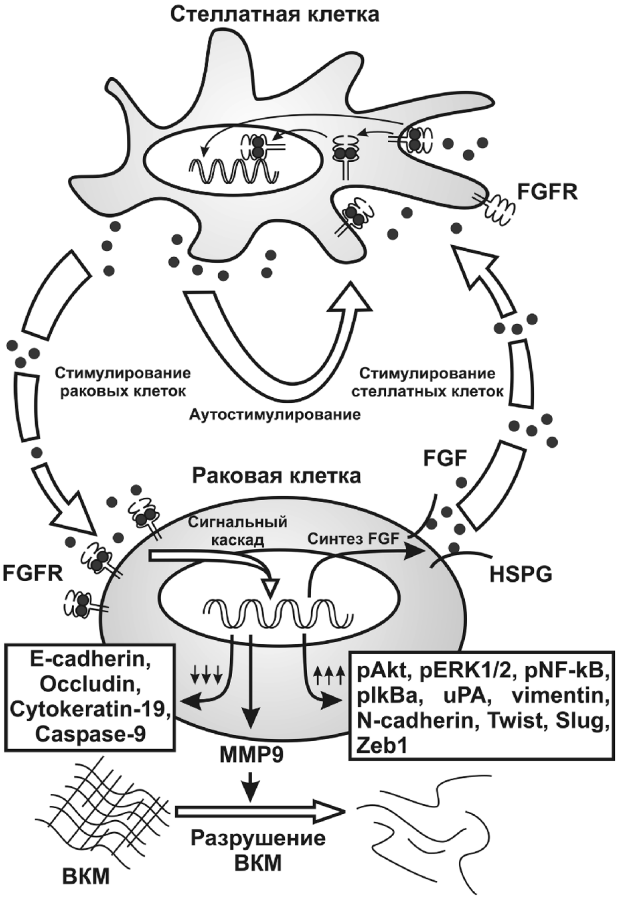

Рисунок 3. Самоподдерживающийся цикл сигнальных каскадов между раковой и стеллатной клеткой из опухолевого микроокружения, стромы.

при раке поджелудочной железы. При панкреатогенезе FGF2 также синтезируется в тканях, окружающих панкреатические клетки-предшественники. Его функцией является ингибирование сигнального пути Hedgehog, что повышает экспрессию некоторых транскрипционных факторов: Pdx1, Isl1 и Pax6 [33].

Активация FGFR1-IIIc в раковых клетках приводит к повышению экспрессии генов, кодирующих белки, характерные для мезенхимального фенотипа: pAkt, pERK1/2, pNF-κB, uPA, MMP-9, виментин, N-кадгерин, Twist, Slug, Zeb1, а также к снижению синтеза белков, характерных для эпителиального фенотипа – Е-кадгерина, окклюдина, цитокератина-19, каспазы-9 [34].

2.2 FGFR2

При канцерогенезе поджелудочной железы обе изоформы рецептора FGFR2 непосредственно вовлечены в процесс опухолевой прогрессии и имеют достаточно высокое значение. Из всех факторов, связанных с ростом и метастазированием опухолей поджелудочной железы, основными лигандами рецептора FGFR2 являются FGF7 и FGF10, связывание которых, несмотря на высокий уровень их гомологии и "предпочтение" одной и той же изоформы рецептора (FGFR2-IIIb), приводит к различным результатам. Связывание FGF10 с FGFR2-IIIb вызывает активацию генов матриксной металлопротеиназы (MT1-MMP), способной разрушать белки внеклеточного матрикса, и TGF-β1, играющего важную роль в эпителиально-мезенхимальном переходе [28]. Таким образом, FGF10 в основном индуцирует миграцию и инвазию клеток рака поджелудочной железы, но практически не влияет на клеточную пролиферацию. FGF7 преимущественно стимулирует клеточную пролиферацию и не столь значительно влияет на клеточную миграцию и инвазию [35]. Сейчас известно, что связывание FGF7 с FGFR2-IIIb приводит к активации сигнального каскада, который активирует мастер-регулятор NF-κB. Влияя на *цис*-регуляторные элементы, он активирует несколько генов [36], среди которых особенно важен ген *IL-1*. Секретируемый раковыми клетками IL-1 не влияет на сами эти клетки, но активирует близлежащие фибробласты, что приводит к повышению синтеза фибробластами FGF7, создавая таким образом положительную петлю обратной связи, усиливающую пролиферацию раковых клеток [37, 38]. Одновременная экспрессия FGF7 и FGFR2-IIIb в тканях опухоли и стромы коррелирует с повышенной экспрессией VEGF-A (фактор роста сосудистого эндотелия А), венозной инвазией и негативным прогнозом. FGFR2-IIIc потенцирует деление и миграцию клеток рака поджелудочной железы и придает им свойства, характерные для опухолевых стволовых клеток [21, 37].

Сравнивая действие данных FGF при канцерогенезе и органогенезе, можно отметить, что они вызывают как функционально близкие, так и отличающиеся эффекты. FGF7 отвечает в основном за пролиферацию эпителиальных клеток, но в то же время влияет на гены, регулирующие программу развития поджелудочной железы, такие как *Pdx1*, *Nkx6.1*, *Hnf6*, *Ptf1α* [39]. FGF10 способен удерживать клетки в недифференцированном состоянии и активировать мастер-ген *Sox9* и несколько других важных сигнальных путей [40].

2.3 FGFR3

Особенность рецептора FGFR3 – двойственность его свойств, причем это относится и к обеим его изоформам. FGFR3 детектируется в клетках нормальной поджелудочной железы, тогда как в опухолевых тканях его экспрессия повышена. Экспрессия поверхностного FGFR3 в эпителиальных тканях и его активация соответствующими лигандами, в основном FGF2 и FGF9, ассоциирована с активацией сигнального пути STAT1, подавлением деления и, в некоторых случаях, с инициацией апоптоза. Поэтому активация сигнального пути FGFR3 блокирует рост опухолей, происходящих из эпителиальных и эпителио-подобных клеток [5, 41]. Рост таких опухолей происходит или при подавлении FGFR3, или при потере гетерозиготности по локусу 4p16.3. Обратный эффект FGFR3 наблюдается в клетках, которые подверглись эпителиально-мезенхимальному переходу, или в клетках с мутациями в генах, связанных с канцерогенезом. Подобное изменение приводит к тому, что сигнал FGFR3 переключается с классического ингибиторного пути STAT1 на другой

внутриклеточный фактор, потенцирующий опухолевую прогрессию. Наиболее вероятным механизмом представляется связь FGFR3 с MAP-киназным путём. Это дополняется тем, что STAT1 действует как прямой активатор промотора гена *CDKN1A*, кодирующего ингибитор циклин-зависимой киназы 1A [42]. Согласно другой гипотезе [43], потенцирующий эффект FGFR3 связан с его транслокацией в ядро (сходный механизм рассмотрен выше для FGFR1). Это предположение основано на том, что повышенное содержание белка FGFR3 чаще выявляют в лизатах ядерной, а не цитоплазматической фракции. Высокий уровень FGFR3 в ядерной фракции из лизатов опухолевой ткани поджелудочной железы ассоциирован со значительно меньшей выживаемостью пациентов после хирургического удаления опухоли [43].

2.4 FGFR4

Рецептор FGFR4, как упомянуто выше, не имеет альтернативных изоформ, отличающихся третьим Ig-подобным доменом, поскольку ген этого рецептора содержит 18 экзонов, а не 19-20 как гены FGFR1/2/3 [44].

FGFR4 известен как промотор индуцированного стромой эпителиально-мезенхимального перехода при различных типах рака. Повышенная экспрессия FGFR4 обнаружена во многих видах опухолей, таких как рак прямой кишки, молочной железы [45], предстательной железы [46], лёгких, а также рак головы и шеи [47].

Основное изменение FGFR4, во многом ассоциированное с канцерогенезом, обусловлено однонуклеотидным полиморфизмом (SNP), который приводит к замещению нейтрального остатка глицина в положении 388 (G388) на заряженный остаток аргинина (R388). Вариант FGFR4-R388 чаще встречается при более агрессивных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы и сочетается с негативным прогнозом и развитием метастаз [48].

В данный момент сложно сказать, способствует ли экспрессия FGFR4 опухолевой прогрессии или ингибирует её. Экспрессия FGFR4 наблюдается в 74% случаев протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. FGFR4 связывают с развитием и малигнизацией поджелудочной железы, однако, наличие этого рецептора считается благоприятным фактором, свидетельствующим о более медленном течении болезни [49].

Отметим клеточные эффекты, которые можно наблюдать при стимуляции данного рецептора. Стимуляция клеток, полученных из протоковой аденокарциномы, фактором FGF19, который специфичным к FGFR4, приводила к появлению ряда эффектов. Морфология клеток, а также скорость их деления не изменялись, однако повышалась связь клеток с внеклеточным матриксом, возрастала адгезия к ламинину и фибронектину. Аналогичное действие *in vivo* может выражаться в снижении клеточной подвижности и способности к инвазии в прилежащие ткани и метастазировании в целом. Возможной причиной этого является активация нескольких генов, в том числе *ITGA*, ответственного за клеточную адгезию, *TNF* и подавление генов *MMP1* (разрушение внеклеточного матрикса), *MTA2* (метастазирование), *MET* (рост, метастазирование, ангиогенез). И хотя отмечается параллельная активация некоторых генов, способствующих росту и ангиогенезу, можно предположить, что суммарный положительный эффект превалирует над негативным [49].

Следует отметить, что эффекты активации одного и того же рецептора несколькими разными лигандами могут различаться. Поэтому возможно, что описанный выше эффект характеризует скорее действие лиганда, чем рецептора.

3. НЕПРЯМЫЕ ЭФФЕКТЫ FGF ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Опухолевый ангиогенез (процесс неоваскуляризации) – неотъемлемая часть опухолевой прогрессии. Образование новых кровеносных сосудов способствует не только росту опухоли, но и удалению накопленных продуктов метаболизма, и в целом повышает скорость обмена веществ. Активация ангиогенного переключения, эффекта, при котором суммарное влияние ангиогенных активаторов (VEGF, FGF, TNFα, MMP) перевешивает действие ингибиторов ангиогенеза (TIMP, IL-4, IFNα, Ang2), на ранних стадиях развития опухоли чаще всего ограничивает переход от небольшой патологии к серьезному заболеванию. И хотя рак поджелудочной железы не относится к опухолям с большим количеством кровеносных сосудов, одной из его особенностей является значительное усиление опухоль-зависимого неоангиогенеза [50, 51].

Важность неоангиогенеза как ключевой точки, приводящей к прогрессии рака, доказана на многих клинических моделях рака (колоректальный рак и др.). Во многих типах таких опухолей обнаружена повышенная экспрессия проангиогенных регуляторов – VEGF, PDGF, TGFα, ангиопоэтинов. Описана также повышенная экспрессия FGF и FGFR с увеличением уровня сывороточного FGF2 [52, 53].

FGF1, фактор с самым широким спектром действия, известен своей способностью потенцировать ангиогенез. Изначально показали, что FGF1 проявляет свое ангиогенное действие в поражённых тканях и тканях с недостаточным снабжением кислородом. FGF1 стимулирует пролиферацию и дифференцировку всех клеток, необходимых для формирования артериального сосуда, включая эндотелиальные и гладкомышечные. FGF7 также может влиять на процесс образования новых сосудов, но, предположительно, делает это опосредованно. Воздействие FGF7 на раковые клетки FGFR2-IIIb+ вызывает повышение уровня экспрессии VEGF и MMP-9. VEGF влияет непосредственно на неоангиогенез, однако в отличие от FGF1 он отвечает за формирование новых капилляров. FGF2 тоже вносит свой вклад в рост новых кровеносных сосудов, в основном за счёт способности индуцировать пролиферацию эндотелиальных клеток и пространственно организовывать их в тубулярную

структуру. Кроме того, одним из свойств FGF2 является его синергизм с PDGF-BB и VEGF в индукции процесса опухолевой неоваскуляризации. FGF2 модулирует сигнальную систему PDGF в эндотелиальных клетках, повышая уровень поверхностных рецепторов PDGFR-a и PDGFR-b, делая эти клетки более чувствительными к PDGF. FGF2 является относительно более сильным ангиогенным фактором, чем VEGF или PDGF, однако менее сильным, чем FGF1 [54].

Говоря про участие FGF в канцерогенезе, необходимо упомянуть FGF-BP (FGF-binding protein, FGF-связывающий белок), молекулярный шаперон, от которого зависят биологические функции некоторых FGF. Экспрессия FGF-BP во взрослом организме детектируется на очень низком, практически фоновом, уровне или отсутствует вообще. Высокие уровни FGF-BP регистрируются исключительно в присутствии быстро делящихся клеток. FGF-BP активно экспрессируется в эмбриональном развитии, при регенеративных процессах после травм, а также при канцерогенезе. Повышенная экспрессия FGF-BP обнаружена во многих типах злокачественных опухолей, при плоскоклеточной карциноме, раке кишечника и поджелудочной железы. Причем уровень FGF-BP зависит от этапа процесса, увеличиваясь при панкреатите, гиперплазии, малигнизации, аденокарциноме поджелудочной железы по мере дедифференцировки клеток [55]. В нормальных тканях экспрессия *FGF-BP* находится под жестким контролем различных механизмов и промоторных элементов гена. Активация гена *FGF-BP* при раке может определяться разными причинами. Так, промотор *FGF-BP* служит мишенью для β-катенина, EGF индуцирует промотор через сайты AP-1 и C/EBP и сигнальные каскады MEK/ERK, протеинкиназы C и p38. И, наоборот, *транс*-ретиноевая кислота подавляет синтез FGF-BP как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях. Предполагается также, что повышенная экспрессия FGF-BP может быть ангиогенным “переключателем”, имеющим важное значение в процессе малигнизации [56, 57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, можно сказать, что факторы FGF и их рецепторы потенциально являются клинически значимыми и эффективными маркерами и мишенями, которые, предположительно, можно использовать для терапии/ингибирования прогрессии рака поджелудочной железы. Блокирование рецепторов FGFR позволяет снизить скорость пролиферации раковых клеток, снизить их выживаемость и устойчивость к химио- и таргетной терапии, замедлить формирование сосудов. Терапевтический потенциал блокирования одного типа рецепторов неизвестен, но, по-видимому, более эффективным может быть его ингибирование в комбинированной терапии рака поджелудочной железы. Существуют клинические примеры использования неселективных блокаторов рецепторов к факторам роста при другом онкологическом заболевании, раке молочной железы. Таким блокатором является, например, Довитиниб (TKI258, Новартис) – ингибитор рецепторных тирозинкиназ FLT3, KIT, FGFR, VEGFR, PDGFRα и PDGFRβ. Кроме того, уже разрешено проведение клинических испытаний ингибитора киназы FGFR – BGJ398 (Новартис), в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами при ряде тяжелых нелеченных онкологических заболеваниях, в том числе аденокарциноме поджелудочной железы стадий III и IV [58, 59]. Подобные блокаторы элементов FGF с повышенной активностью при раке поджелудочной железы могли бы быть полезны при его терапии. В конечном итоге, следует сказать, что разработка терапевтического подхода, направленного на репрограммирование опухолевой стромы, или блокирование взаимодействий между опухолью и опухолевым микроокружением, может привести к созданию новой эффективной противоопухолевой терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-50-00131).

ЛИТЕРАТУРА

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016 Atlanta: American Cancer Society; (2016).
2. *Bond-Smith G., Banga N., Hammond T.M., Imber C.J.* (2012) British Med. J., **344**, e2476.
3. *Rooman I., Real F.X.* (2012) Gut, **61**, 449-458.
4. *Ryan D.P., Hong T.S., Bardeesy N.* (2014) N. Eng. J. Med., **371**, 1039-1049.
5. *Kong X., Li L., Li Z., Xie K.* (2012) Cytokine Growth Factor Rev., **23**, 343-356.
6. *Haugsten E.M., Wiedlocha A., Olsnes S., Wesche J.* (2010) Mol. Cancer Res., **8**, 1439-1452.
7. *Neesse A., Algül H., Tuveson D.A., Gress T.M.* (2015) Gut, **64**, 1476-1484.
8. *Korc M.* (1998) Surgical oncology clinics of North America, **7**, 25-41.
9. *Ornitz D.M., Itoh N.* (2001) Genome Biol., **2**(3), 1-12.
10. *Schoorlemmer J., Goldfarb M.* (2001) Curr. Biol., **11**, 793-797.
11. *Harmer N.J., Pellegrini L., Chirgadze D., Fernandez-Recio J., Blundell T.L.* (2004) Biochemistry, **43**, 629-640.
12. *Powers C.J., McLeskey S.W., Wellstein A.* (2000) Endocr. Relat. Cancer, **7**, 165-197.
13. *Trueb B., Zhuang L., Taeschler S., Wiedemann M.* (2003) J. Biol. Chem., **278**, 33857-33865.
14. *Amann R., Trueb B.* (2013) Int. J. Mol. Med., **32**, 983-988.
15. *Ornitz D.M., Itoh N.* (2015) Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol., **4**, 215-266.
16. *Goetz R., Mohammadi M.* (2013) Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., **14**, 166-180.
17. *Eswarakumar V.P., Lax I., Schlessinger J.* (2005) Cytokine Growth Factor Rev., **16**, 139-149**.**
18. *Ahmad I., Iwata T., Leung H.Y.* (2012) Biochim. Biophys. Acta**, 1823**, 850-860.
19. *Tiong K.H., Mah L.Y., Leong C.O.* (2013) Apoptosis, **18**, 1447-1468.
20. *Holzmann K., Grunt T., Heinzle C., Sampl S., Steinhoff H., Reichmann N., Kleiter M., Hauck M., Marian B.* (2012) J. Nucl. Acids, **2012**, 950508.
21. *Ishiwata T., Matsuda Y., Yamamoto T., Uchida E., Korc M., Naito Z.* (2012) Am. J. Pathol., **180**, 1928-1941.

22. *Ozawa F., Friess H., Tempia-Caliera A., Kleeff J., Büchler M.W.* (2001) Teratog Carcinog Mutagen., **21**, 27-44.
23. *Yamanaka Y., Friess H., Buchler M., Beger H.G., Uchida E., Onda M., Kobrin M.S., Korc M.* (1993) Cancer Res., **53**, 5289-5296.
24. *Narita K., Fujii T., Ishiwata T., Yamamoto T., Kawamoto Y., Kawahara K., Nakazawa N., Naito Z.* (2009) Int. J. Oncol., **34**, 355-360.
25. *Ishiwata T., Friess H., Büchler M.W., Lopez M.E., Korc M.* (1998) Am. J. Pathol., **153**, 213-222.
26. *Nomura S., Yoshitomi H., Takano S., Shida T., Kobayashi S., Ohtsuka M., Kimura F., Shimizu H., Yoshidome H., Kato A., Miyazaki M.* (2008) Br. J. Canc., **99,** 305-313.
27. *Hebrok M.* (2003) Mechanisms of Development, **120**, 45-57.
28. *Dichmann D.S., Miller C.P., Jensen J., Scott Heller R., Serup P.* (2003) Dev Dyn., **226**, 663-674.
29. *Liu Z., Neiss N., Zhou S., Henne-Bruns D., Korc M., Bachem M., Kornmann M.* (2007) Cancer Res., **67**, 2712-2719.
30. *Coleman S.J., Chioni A.M., Ghallab M., Anderson R.K., Lemoine N.R., Kocher H.M., Grose R.P.* (2014) EMBO Mol. Med., **6**, 467-481.
31. *Reilly J.F., Maher P.A.* (2001) J. Cell Biol., **152**, 1307-1312.
32. *Lafitte M., Moranvillier I., Garcia S., Peuchant E., Iovanna J., Rousseau B., Dubus P., Guyonnet-Dupérat V., Belleannée G., Ramos J., Bedel A., de Verneuil H., Moreau-Gaudry F., Dabernat S.* (2013) Mol. Cancer, **12**, 83.
33. *Hebrok M., Kim S.K., Melton D.A.* (1998) Genes Dev., **12,** 1705-1713.
34. *Rachagani S., Macha M.A., Ponnusamy M.P., Haridas D., Kaur S., Jain M., Batra S.K.* (2012) Carcinogenesis, **33**, 1953-1964.
35. *Niu J., Chang Z., Peng B., Xia Q., Lu W., Huang P., Tsao M.S., Chiao P.J.* (2007) J. Biol. Chem., **282**, 6001-6011.
36. *Cho K., Ishiwata T., Uchida E., Nakazawa N., Korc M., Naito Z., Tajiri T.* (2007) Am. J. Pathol., **170**, 1964-1974.
37. *Matsuda Y., Yoshimura H., Suzuki T., Uchida E., Naito Z., Ishiwata T.* (2014) Cancer Sci., **105**, 1212-1219.
38. *Tian X., Chen G., Zhou S., Henne-Bruns D., Bachem M., Kornmann M.* (2012) Hepatogastroenterology, **59**(117), 1604-1608.
39. *Shirasawa S., Yoshie S., Yokoyama T., Tomotsune D., Yue F., Sasaki K.* (2011) Stem Cells Dev., **20**(6), 1071-1078.
40. *Seymour P.A.* (2014) Rev. Diabet. Stud., **11**(1), 51-83.
41. *Taeger J., Moser C., Hellerbrand C., Mycielska M.E., Glockzin G., Schlitt H.J., Geissler E.K., Stoeltzing O., Lang S.A.* (2011) Mol. Cancer Ther., **10**(11), 2157-2167.
42. *Tassi E., Wellstein A.* (2006) Cancer Res. Treat., **38**(4), 189-197.
43. *Zhou L., Yao L.T., Liang Z.Y., Zhou W.X., You L., Shao Q.Q., Huang S., Guo J.C., Zhao Y.P.* (2015) Internat. J. Clin. Exp. Pathol., **8**(11), 14640-14648**.**
44. *Kostrzewa M., Müller U.* (1998) Mammalian genome: Off. J. Internat. Mammalian Genome Soc., **9**(2), 131-135.
45. *Bange J., Prechtl D., Cheburkin Y., Specht K., Harbeck N., Schmitt M., Knyazeva T., Müller S., Gärtner S., Sures I. et al.* (2002) Cancer Res., **62**(3), 840-847.
46. *Wang J., Stockton D.W., Ittmann M.* (2004) Clin. Cancer Res.: Off. J. Am. Ass. Cancer Res., **10**(18 Pt 1), 6169-6178**.**
47. *da Costa Andrade V.C., Parise O.Jr, Hors C.P., de Melo Martins P.C., Silva A.P., Garicochea B.* (2007) Exp. Mol. Pathol., **82**(1), 53-57
48. *Serra S., Zheng L., Hassan M., Phan A.T., Woodhouse L.J., Yao J.C., Ezzat S., Asa S.L.* (2012) Cancer Res., **72**(22), 5683-5691.
49. *Motoda N., Matsuda Y., Onda M., Ishiwata T., Uchida E., Naito Z.* (2011) Internat. J. Oncol., **38**(1), 133-143.
50. *Xu Z., Pothula S.P., Wilson J.S., Apte M.V.* (2014) W. J Gastroenterol., **20**(32), 11216-11229.
51. *Tassi E., Wellstein A.* (2006) Semin. Oncol., **6**(11), 50-56.
52. *Zhang X., Nie D., Chakrabarty S.* (2010) Front. Biosci. (Landmark Ed.), **15**, 151-165.
53. *Compagni A., Wilgenbus P., Impagnatiello M.A., Cotten M., Christofori G.* (2000) Cancer Res., **60**(24), 7163-7169.
54. *Mateescu G., Comănescu M., Mehedinþi R., Niculescu Z., Bold A., Panduru L., Cernea D.* (2010) Rom. J. Morphol. Embryol., **51**(2), 303-307.
55. *Abuharbeid S., Czubayko F., Aigner A.* (2006) Int. J. Biochem. Cell Biol., **38**(9), 1463-1468.
56. *Nandy D., Mukhopadhyay D.* (2011) Cancers (Basel), **3**(1), 841-871.
57. *Tassi E., Henke R.T., Bowden E.T., Swift M.R., Kodack D.P., Kuo A.H., Maitra A., Wellstein A.* (2006) Cancer Res., **66**(2), 1191-1198.
58. *Bono F., De Smet F., Herbert C., De Bock K., Georgiadou M., Fons P., Tjwa M., Alcouffe C., Ny A., Bianciotto M. et al.* (2013) Cancer Cell, **23**(4), 477-488.
59. Pan FGFR Kinase Inhibitor BGJ398 and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Untreated Metastatic Pancreatic Cancer https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02575508

Поступила: 16. 09. 2016.
Принята к печати: 08. 12. 2016.

ROLE OF FIBROBLAST GROWTH FACTORS IN PANCREATIC CANCER

D.A. Gnatenko, E.P. Kopantsev, E.D. Sverdlov

Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 16/10 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117997 Russia; e-mail: gnatenkodmitrij@gmail.com

Fibroblast growth factors belong to a family of growth factors that are involved in various processes in organism and have a wide range of biological functions. Specifically for pancreas, FGFs are important during both organogenesis and carcinogenesis. One of the main characteristic of pancreatic cancer, is it close interaction between cancer and stromal cells via different factors, including FGF. Pathological changes in FGF/FGFR signaling pathway is a complex process. The remodeling effects and stimulation of tumor growth are mostly depend not only on types of receptors, but also from their isoforms. FGF/FGFR signaling pathway is a perspective specific marker for cancer progression, and a potential drug target, which can be used for treatment of pancreatic cancer.

Key words: growth factors, cancer, pancreas, master genes