

Czynnik wzrostu fibroblastów 21 – aktualne spojrzenie na rolę w fizjologii organizmu oraz patogenezie cukrzycy i otyłości

Fibroblast growth factor 21 – current point of view on its role in physiology of the organism and the pathogenesis of diabetes mellitus and obesity

Zygmunt Zdrojewicz, Karolina Pawlus, Michalina Horochowska, Jacek Jagiełło

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Czynnik wzrostu fibroblastów 21 należy do heterogennej rodziny białek FGF. Odgrywa on ważną rolę w metabolizmie węglowodanów i lipidów. Jest produkowany przez hepatocyty, białą tkankę tłuszczową, komórki trzustki oraz mięśni szkieletowych. Hormon ten stymuluje glukoneogenezę, oksydację wolnych kwasów tłuszczowych i ketogenezę w wątrobie. Czynniki transkrypcyjne obecne w wątrobie (PPAR- α) oraz w adipocytach (PPAR- γ) kontrolują jego ekspresję komórkową. Podwyższony poziom FGF21 w surowicy jest asocjowany z niektórymi chorobami, w których patogenezie kluczowym mechanizmem jest oporność na insulinę, tj.: otyłością, cukrzycą typu 2, upośledzoną tolerancją glukozy oraz zespołem metabolicznym. Szlaki metaboliczne w wątrobie i białej tkance tłuszczowej są regulowane także przez inne hormony (leptyna, adiponektyna, omentyna, rezystyna, waspina, wisfatyna, apelina oraz chemeryna) oraz enzym G3PP. Substancje te odgrywają ważną rolę w rozwoju chorób związanych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowo-lipidowej. Obecnie FGF21 jest badany pod kątem potencjalnej skuteczności w leczeniu insulinoporności. Celem artykułu jest przedstawienie roli czynnika fibroblastów 21 w organizmie człowieka ze szczególnym uwzględnieniem układu wewnątrzwydzielniczego.

Słowa kluczowe

czynnik wzrostu fibroblastów 21, cukrzyca, otyłość, adipokiny

Abstract

Fibroblast growth factor 21 (FGF21) belongs to the heterogenic FGF proteins family. It plays important role in the carbohydrate and lipid metabolism. It is produced by hepatocytes, white adipose tissue, pancreatic and skeletal muscle cells. That hormone stimulates gluconeogenesis, free fatty acids oxidation and ketogenesis in liver. Transcription factors found in liver (PPAR-) and in adipocytes (PPAR-) control its cellular expression. Elevated level of serum FGF21 is associated with some diseases, in which crucial mechanism in their pathogenesis is insulin resistance: obesity, diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and metabolic syndrome. Metabolic pathways in liver and white adipose tissue are regulated by some other hormones (leptin, adiponectine, omentin, resistin, vaspin, visfatin, apelin and chemerin) and G3PP enzyme. These substances play important role in the development of diseases connected with the disorders of the carbohydrate and lipid metabolism. Currently FGF21 is being investigated as the potential drug in the insulin resistance treatment. The article aims to present the potential clinical significance of fibroblast growth factor 21 with particular emphasis of the impact on the function of the endocrine system.

Key words

fibroblast growth factor 21, diabetes mellitus, obesity, adipokines

Wstęp

Naukowcy z Iowa odkryli hormon produkowany w odpowiedzi na wysoki poziom węglowodanów we krwi, który po dostaniu się do mózgu hamuje spożycie cukrów. Jest nim czynnik wzrostu fibroblastów 21 (ang. *fibroblast growth factor 21* – FGF21) [1]. Białko to należy do dużej rodziny substancji sygnalizacyjnych, których wspólną funkcją jest zdolność pobudzania fibroblastów do wzrostu. Ponieważ wywiera ono na organizm wiele różnorodnych i niepowiązanych ze sobą efektów, jego działanie można nazwać plejotropowym. Produkcja FGF21 ma miejsce głównie w wątrobie, jednakże wydzielany jest również przez tkankę tłuszczową i trzustkę. Dziś wiemy, że jest to substancja mająca wpływ na regulację gospodarki węglowodanowej, wodno-elektrolitowej, lipidowej oraz hormonalnej całego organizmu. Kontroluje on ilość spożywanych węglowodanów, a także hamuje nasz apetyt w przypadku ich nadmiernej ilości w diecie. Naukowcy mają nadzieję, że w przyszłości FGF 21 będzie skutecznym lekiem w walce z otyłością, cukrzycą oraz insulinoopornością [1,2]. Uważa się jednak, że na taki sukces pacjenci będą musieli jeszcze trochę poczekać. Celem artykułu jest scharakteryzowanie czynnika wzrostu fibroblastów 21 oraz określenie jego roli w fizjologii i patofizjologii ludzkiego organizmu.

Budowa i funkcje

Czynnik wzrostu fibroblastów 21 należy do rodziny substancji sygnalizacyjnych, zawierającej 22 białka FGF. Grupa ta jest podzielona na 3 podrodziny czynników FGF: wewnątrzkomórkowe (FGF 11/12/13/14), endokryne (FGF 19/21/23) oraz parakryne (pozostałe czynniki) [2]. Wszystkie białka FGF zawierają konserwatywną domenę rdzeniową zbudowaną ze 120 aminokwasów. Transdukcja sygnału zachodzi na drodze wiązania się z przezbłonowym receptorem FGFR, który składa się z 4 części: 3 zewnątrzkomórkowych domen o typie immunoglobuliny (D1-D3) oraz domeny wewnątrzkomórkowej pełniącej funkcję kinazy tyrozynowej. Odgrywają one ważną rolę w trakcie rozwoju embrionalnego, regeneracji tkanek oraz w utrzymywaniu metabolicznej homeostazy. Nieprawidłowości w funkcji sygnalizacyjnej czynników FGF prowadzą do licznych stanów patologicznych (nowotwory, choroby metaboliczne). Podrodzina FGF 19 odgrywa ważną rolę w metabolizmie żółci, lipidów, glukozy, witaminy D oraz w regulacji gospodarki fosforanowej. W odróżnieniu od pozostałych członków grupy FGF ma bardzo małe powinowactwo do siarczanu heparanu, znajdującego się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, który jest potrzebny, by efektywnie łączyć się FGFR. Zamiast tego członkowie tej rodziny używają białek rodziny Klotho (α -Klotho lub β -Klotho) jako koreceptora do aktywacji FGFR w celu zapoczątkowania endokrynej ścieżki działania [3]. Wysoka ekspresja tego koreceptora występuje w tkance wątrobowej, tłuszczowej i ośrodkowym układzie nerwowym. U myszy delekcja regionu kodującego β -Klotho prowadzi do opóźnienia wzrostu i paradoksalnie do zwiększonej tolerancji glukozy oraz insuli-

nowrażliwości [4]. Kompleks FGF21- β -Klotho – FGFR działa poprzez indukcję fosforylacji przy pomocy kinaz MAP (ang. *mitogen-activated protein*) w białej tkance tłuszczowej. Ekspresja FGF21 jest kontrolowana przez różne czynniki transkrypcyjne, m.in. przez receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors*, PPAR) PPAR- α w wątrobie i PPAR- γ w adipocytach [2]. FGF21 składa się z 210 aminokwasów. Jest on 21 w kolejności wyizolowanym czynnikiem FGF, skąd wzięła się jego nazwa. Po raz pierwszy został sklonowany i zidentyfikowany z komórek mysich embrionów dzięki technice PCR w 2000 r. [5]. Gen FGF21 jest zlokalizowany na chromosomie 19 w regionie 5'. Sekwencja ludzkiego DNA czynnika FGF21 jest w 75% podobna do sekwencji mysiego DNA oraz w 35% podobna do sekwencji DNA FGF 19 [5]. FGF21 jest produkowany głównie w komórkach wątroby, ale także w komórkach trzustki, mięśniach szkieletowych i adipocytach. Jest wykrywany w surowicy krwi, co potwierdza jego endokrynną funkcję [2]. Poprzez swoje działanie plejotropowe na te tkanki oraz mózg reguluje metabolizm glukozy i lipidów. Dieta ketogenna oraz głodzenie przez minimum 12h powodują u myszy wzrost wątrobowej ekspresji i poziomu FGF21. W przeciwieństwie do wielu innych czynników FGF nie ma on wpływu na proliferację komórek i kancerogenezę. Co więcej, nadekspresja wątrobowego FGF21 opóźnia proces powstawania chemicznie indukowanego nowotworu w tym narządzie [6].

Udział w metabolizmie wątrobowym

Różne hormony, substancje oraz czynniki wewnątrzkomórkowe regulują wątrobową homeostazę energetyczną. Metabolizm lipidów jest wieloetapowym procesem złożonym z syntezy, poboru, konwersji do innych substancji energetycznych, utleniania ich oraz uwalniania do krwiobiegu. Kluczowymi regulatorami są insulina, wolne kwasy tłuszczowe (ang. *free fatty acids*, FFA), jądrowe receptory PPAR- α , wątrobowe receptory X (ang. *liver X receptor*, LXR) oraz receptory SREBP1c (ang. *sterol regulatory element-binding protein 1c*). Podczas okresów głodzenia wątroba utlenia FFA i dostarcza paliwa w postaci ciał ketonowych, które progresywnie stają się dominującym źródłem energii dla mózgu. Zachodzące w trakcie ketozy zmiany w metabolizmie komórkowym są przyczyną zmian w pozawątrobowym środowisku hormonalnym, powodując spadek poziomu insuliny i wzrost poziomu glukagonu. PPAR- α jest receptorem odpowiedzialnym za odpowiedź na oksydację lipidów i ketogenezę w wątrobie, w szczególności w okresie głodzenia. Jego czynność jest częściowo regulowana przez FFA, które mogą aktywować jądrowe receptory. Po aktywacji PPAR- α wiąże się z regionem promotorowym wielu genów, zwłaszcza tych niezbędnych w procesie utleniania FFA i ketogenezy, prowadząc jednocześnie do indukcji syntezy wątrobowego FGF21 [7]. Hormon ten reguluje również gospodarkę węglowodanową ustroju. Znacznie hamuje on proces konsumpcji cukrów prostych, lecz nie węglowodanów złożonych, białek i cukrów.

FGF21 a cukrzyca

W wyniku przeprowadzonych badań udowodniono, że istnieje związek pomiędzy metabolizmem glukozy oraz opornością organizmu na insulinę i stężeniem białka FGF21. Przy upośledzonej tolerancji glukozy oraz w cukrzycy typu 2 (ang. *type 2 diabetes mellitus*, T2DM) wykazano wzrost tego białka, natomiast jego spadek obserwuje się w cukrzycy typu 1 (ang. *type 1 diabetes mellitus*, T1DM) [2]. FGF21 bezpośrednio koreluje ze stężeniem osoczowej glukozy oraz hemoglobiną glikowaną (HbA1c) podczas głodzenia. Stężenie białka jest odwrotnie proporcjonalne do wrażliwości organizmu na insulinę. Jego spadek w osoczu koreluje ze wzrostem oporności na insulinę. Z drugiej strony dodanie do terapii cukrzycy metforminy, rosiglitazonu lub pioglitazonu i ekstenatydu u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą skutkuje znaczną redukcją FGF21. Poprzez aktywację dróg sygnałowych Akt oraz kinazy regulowanej poprzez sygnał zewnątrzkomórkowy pomaga on zachować funkcję i przeżywalność komórek β trzustki. Jego ekspresja w mięśniach szkieletowych jest wzmagana przez insulinę (jest klasyfikowany jako miokina stymulowana przez insulinę). Zwiększone stężenie FGF21 w tkance tłuszczowej hamuje lipolizę, jednocześnie za pomocą tego samego mechanizmu doprowadza do zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę. Hormon bezpośrednio zwiększa wchłanianie glukozy przez mięśnie, przez co ma dodatni wpływ na zmniejszenie jej stężenia w osoczu. Jednakże jego rola nie została jeszcze ostatecznie poznana. W badaniach obserwowano wzrost FGF21 wywołany podaniem insuliny u zdrowych osób. Z drugiej strony taki sam wynik otrzymano u osób z obniżonym poziomem insuliny. Wskazuje to na złożoną regulację sekrecji FGF21, na którą wpływ mają między innymi: otyłość, poziom insuliny, oporność na nią, a także FFA. Badania dowiodły rolę dużych stężeń FGF21 w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy. Istnieje korelacja pomiędzy obecnością albumin w moczu i stężeniem tego hormonu we krwi. Może to świadczyć o jego wpływie na rozwój nefropatii cukrzycowej. Podobna korelacja występuje u chorych, u których na skutek cukrzycy rozwinęła się miażdżyca tętnicy szyjnej [9].

FGF21 a otyłość

Białko FGF21 odgrywa znaczącą rolę w rozwoju otyłości. Jego sekrecja jest regulowana zarówno poprzez sygnały powstające podczas odżywiania, hamujące jego ekspresję, jak i podczas głodzenia, gdy dochodzi do stymulacji produkcji białka [8]. Przeprowadzone badania udowodniły, że hormon ten w wyższych stężeniach występuje u dorosłych i dzieci otyłych. Wskazuje to na korelację pomiędzy masą osobniczą a stężeniem białka, co wynika z udziału tkanki tłuszczowej w jego produkcji. W badaniach u dzieci wykryto dodatkową korelację pomiędzy FGF21 a wolnymi kwasami tłuszczowymi (FFA), ponieważ FFA stymulują sekrecję FGF21. U dorosłych istnieje wyraźna asocjacja stężenia tego hormonu ze wzrostem poziomu insuliny, triglicerydów, stłuszczeniem wątroby, glikem

ią oraz obniżonym stężeniem HDL. Wzrost stężenia FGF21 ma pozytywny wpływ na apetyt osób otyłych, ponieważ oddziałując na podwzgórze zmniejsza chęć do spożywania cukrów [2]. W tkance tłuszczowej prowadzi do ograniczenia lipolizy. Badania wykazały, że krótkotrwała (prowadzona przez 3 tygodnie) dieta o bardzo niskiej zawartości kalorycznej (VLCD) powoduje wzrost stężenia hormonu. Wyniki te mogą świadczyć o odpowiedzi FGF21 na aktywację PPAR α . Dowodzi to, że poprawa wrażliwości na insulinę po utracie wagi na skutek stosowania VLCD może być skutkiem działania FGF21. Jednak inne wyniki zostały otrzymane przy stosowaniu łagodniejszej diety, skutkującej utratą ok. 5 kg w ciągu sześciu miesięcy, przy równoczesnym wprowadzeniu zwiększonej aktywności fizycznej. W tym wypadku nie zaobserwowano zmiany stężenia tego hormonu. Takie same wyniki otrzymano u pacjentów, którzy zostali poddani zabiegowi chirurgicznego leczenia otyłości poprzez resekcję części żołądka oraz jelita cienkiego.

Rola FGF -21 w patogenezie innych chorób

Białko FGF21 może odgrywać także rolę w patogenezie innych chorób. Won Jin Kim, Sang Soo Kim i wsp. przeprowadzili pomiar poziomu tego białka u osób poddawanych koronarografii z powodu bólu w klatce piersiowej [10]. W grupie badawczej znajdowali się pacjenci ze zdiagnozowaną T2DM jak również osoby niechorujące na nią. Wykazano, że istnieje istotna korelacja pomiędzy poziomem białka FGF21 a rozległością i stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych w grupie osób niechorujących na T2DM, co dowodzi, że hormon ten może stanowić dodatkowy czynnik oceny rozwoju zmian. Stłuszczenie wątroby jest kolejną chorobą powiązaną z niskim poziomem FGF21 w surowicy. Schorzenie to polega na gromadzeniu się tłuszczów w komórkach wątroby na skutek nadmiernego spożycia alkoholu lub u osób z nadwagą. Czynnikiem wzrostu fibroblastów 21 odwraca zmiany stłuszczeniowe poprzez zahamowanie dojrzewania białka wiążącego sekwencję odpowiedzi na sterole, które jest czynnikiem transkrypcyjnym, aktywującym geny niezbędne do lipolizy. Niedobór FGF21 lub zmniejszona wrażliwość komórek na jego stężenie może przyczyniać się do postępu gromadzenia się tłuszczów w hepatocytach. Również w jądłowstręciu psychicznym zaobserwowano zmiany w stężeniu hormonu we krwi, jednakże wyniki badań są niejednoznaczne. Dostalova i wsp. wykazali spadek stężenia białka u osób chorych na anoreksję [11]. W innym badaniu Fazeli i wsp. udowodnili wzrost stężenia białka u chorych na anoreksję nastolatek w okresie pokwitania w porównaniu do próby kontrolnej, po uwzględnieniu procentowej masy tłuszczowej oraz oporności na insulinę. Niejednoznaczność wynika z faktu, iż FGF21 jest wydzielany między innymi przez tkankę tłuszczową, co przy zmniejszeniu jej masy koreluje ze spadkiem stężenia białka. Otrzymany względny wzrost FGF21 jest spowodowany jego zwiększoną produkcją przez wątrobę. Może to powodować obserwowany spadek wrażliwości na hormon wzrostu u osób z jądłowstręciem psychicznym, gdyż jak wykazano, FGF21 zmniejsza fosforyla-

cję przekaźnika sygnału i aktywatora transkrypcji (STAT5), promującego ekspresję hormonu wzrostu. Białko to ma również wpływ na funkcję nerek [2]. U pacjentów długo dializowanych poziom hormonu jest aż 8 do 15 razy większy w porównaniu do ludzi zdrowych. U pacjentów dializowanych pozaotrzewnowo niechorujących na cukrzycę występowała dodatnia korelacja pomiędzy markerami zapalnymi, takimi jak interleukina-6, fibrynogen i białko C-reaktywne, również u pacjentów z zaawansowaniem choroby nerek. Wynikało to z roli FGF21 w ograniczaniu stresu organicznego i wpływu czynników destrukcyjnych na komórki.

FGF21 – nowe możliwości w leczeniu cukrzycy typu 2

Celem terapeutycznego zastosowania FGF21 jest insulinooporność towarzysząca cukrzycy typu 2. Udowodniono, że FGF21 poprawia wrażliwość komórek na insulinę oraz wpływa pozytywnie na metabolizm cukrów i lipidów. Kharitonov i wsp. udowodnili aktywność FGF21 w przypadku cukrzycy u naczelnych. Po 6 tygodniach podawania hormonu makakom królewskim zaobserwowano znaczący spadek glukozy wewnątrzkomórkowej, fruktozaminy, triglicerydów, insuliny i glukagonu. Nie zaobserwowano hipoglikemii ani proliferacji komórkowej, co ma istotne znaczenie z punktu widzenia bezpieczeństwa ewentualnej terapii. Dodatkowo zaobserwowa-

no spadek lipoprotein o niskiej gęstości i wzrost tych o dużej gęstości [12]. Badania te potwierdziły ewentualną możliwość zastosowania FGF21 w terapii cukrzycy i dyslipidemii również u ludzi. Z doświadczenia wiemy, że mimo insulinooporności u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowana insulina powoduje pozytywny efekt terapeutyczny. Dlatego mimo znacznego wzrostu FGF21 u tych chorych nie rezygnujemy z perspektywnych możliwości terapii czynnikiem FGF21, gdyż prawdopodobne jest osiągnięcie podobnego efektu jak w przypadku insuliny [10,13].

Podsumowanie

Zdaniem wielu badaczy odkrycie czynnika wzrostu fibroblastów 21 jest wydarzeniem przełomowym. Istnieją duże oczekiwania dotyczące zastosowania go w leczeniu cukrzycy, otyłości i insulinooporności – chorób cywilizacyjnych, a więc bardzo powszechnych w naszym społeczeństwie. Uważa się, że dalsze badania przyniosą efekty i już niedługo FGF21 stanie się lekiem służącym wielu pacjentom, poprawi ich komfort życia i znacznie je wydłuży. Obecnie wiemy jednak zbyt mało, by jednoznacznie stwierdzić jego skuteczność i korzystne działanie na gospodarkę węglowodanowo-lipidową. Konieczne są zatem kolejne badania kliniczne, by poszerzyć stan wiedzy na temat tego hormonu.

Piśmiennictwo

1. Holstein-Rathlou S, BonDurant L, Peltekian L et al. *FGF21 mediates endocrine control of simple sugar intake and sweet taste preference by the liver*. Cell Metab. 2016;23:335-343.
2. Iglesias P, Selgas R, Romero S, Díez J. *Biological role, clinical significance, and therapeutic possibilities of the recently discovered metabolic hormone fibroblastic growth factor 21*. Eur J Endocrinol. 2012;167:301-309.
3. Zhang J, Li Y. *Fibroblast growth factor 21 analogs for treating metabolic disorders*. Front Endocrinol. 2015;6:168.
4. Straub L, Wolfrum C. *FGF21, energy expenditure and weight loss – How much brown fat do you need?* Molecular Metabolism. 2015;4:605-609.
5. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdes P, Aguilar-Salinas C et al. *The role of fibroblast growth factor 21 (FGF21) on energy balance, glucose and lipid metabolism*. Curr Diabetes Rev. 2009;5:216-220.
6. Woo Y, Xu A, Wang Y et al. *Fibroblast Growth Factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives*. Clin Endocrinol. 2013;78:489-496.
7. Badman M, Pissios P, Kennedy A et al. *Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARα and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states*. Cell Metab 2014 ;5:426-437.
8. Mugab Y, Zhao S, Seifried A et al. *Identification of a mammalian glycerol-3-phosphate phosphatase: Role in metabolism and signaling in pancreatic -cells and hepatocytes*. Proc Natl Acad Sci USA., 2016;113:430-439.
9. Dostalova I, Haluzikova D, Haluzik M. *Fibroblast Growth Factor 21: A Novel Metabolic Regulator With Potential Therapeutic Properties in Obesity/Type 2 Diabetes Mellitus*. Physiol Res. 2009;58:1-7.
10. Kim WJ, Kim SS, Lee HC et al. *Association between Serum Fibroblast Growth Factor 21 and Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes*. J Korean Med Sci. 2015;30:586-590.
11. Woo YC, Xu A, Wang Y, Lam KS. *Fibroblast Growth Factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives*. Clinical Endocrinology. 2013;78:489-496.
12. Kharitonov A, Wroblewski VJ, Koester A et al. *The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21*. Endocrinology. 2007;2:774-781.
13. Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Solski J. *FGF21 – can it be a promising agent in the treatment of type 2 diabetes?* Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, Lublin 2009;4:167-170.