

Ангиогенин (ANG) / Ангиопоэтины-1 и -2 (Ang-1, Ang-2) / Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) / Матриксные металлопротеиназы (MMPs) / Нейротропный фактор головного мозга (BDNF) / Оксид азота (NO) / Пигментный фактор эпителиального происхождения (PEDF) / Плацентарный фактор роста (PIGF) / Рецепторы VEGF (sVEGFR-1, sVEGFR-2) / Трансформирующие факторы роста α и β (TGF- α и - β) / Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) / Фактор роста гепатоцитов (HGF) / Фактор роста фибробластов (FGF) / Фактор стволовых клеток (SCF) / Фактор, ингибирующий лейкозные клетки (LIF) / Эндостатин / Эпидермальный фактор роста (EGF)

**МАРКЕРЫ,
ОПИСАННЫЕ
В I ТОМЕ
КАТАЛОГА**

Факторы роста – полипептиды с молекулярной массой 5-50 кДа, объединенные в группу трофических регуляторных веществ. Подобно гормонам, эти факторы обладают широким спектром биологического действия на многие клетки – стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис, дифференцировку. В отличие от гормонов, факторы роста, как правило, продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях, и обладают эндокринным, паракринным и аутокринным действием.

Ангиогенез – это процесс образования новых кровеносных сосудов в уже существующей сосудистой системе. Он играет важную роль в развитии и нормальном росте тканей, заживлении ран, репродуктивном цикле у женщин (развитие плаценты и желтого тела, овуляции), и вовлечен в патогенез различных заболеваний. Особый интерес к ангиогенезу вызван проблемой роста опухолей. Именно формирование новой системы кровоснабжения позволяет опухоли прогрессировать. Этот процесс, описанный как опухолевый ангиогенез, также необходим для диссеминации опухолевых клеток и развития метастазов. Процесс неоангиогенеза яв-

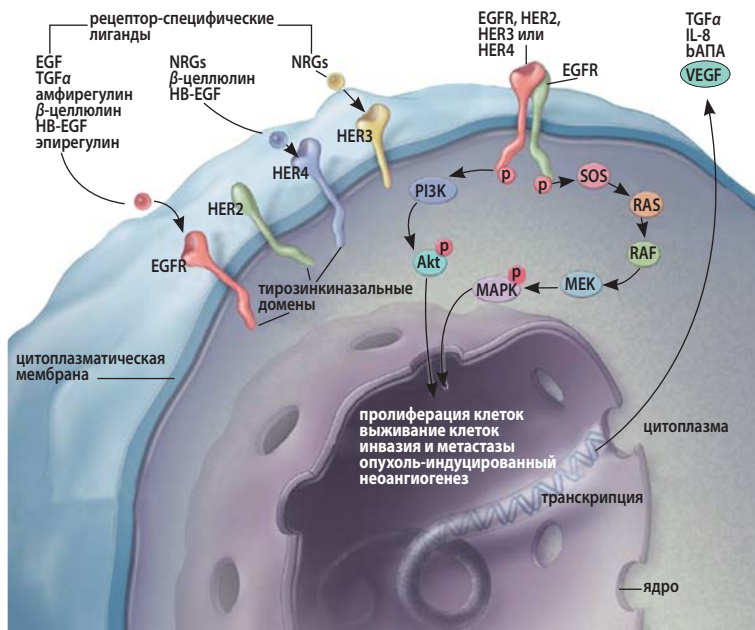
ляется необходимым для длительной адаптации тканей в условиях повреждения. При этом происходит частичное поступление факторов роста в кровь, что имеет диагностическое значение.

Рецептор 3 васкуло-эндотелиального фактора роста (sVEGF-R3/FLT-4)

Известны три рецептора для VEGF-A: VEGF-R1 (Flt-1), -2 (KDR) и -3 (Flt-4), входящие в суперсемейство тирозинкиназных рецепторов (RTKs). Все они содержат семь Ig-подобных повторов во внеклеточных доменах. Экспрессия VEGF-R1, -2 и -3 ограничена исключительно эндотелиальными клетками. Эти рецепторы играют важную роль в ангиогенезе.

Гомозиготная делеция гена VEGF-R3 у мышей приводила к дефектам формирования кровеносных сосудов и смерти эмбриона в середине беременности, что говорит о ранней васкулярной функции рецептора. У пациентов с болезнью Милроя (редкая аутосомно-доминантная лимфатическая болезнь) было обнаружено, что гетерозиготные мутации гена VEGF-R3 приводят к инактивации тирозинкиназы рецептора.

Сигнальные пути, контролируемые EGFR (Ciardiello, Tortora, 2008)



На рисунке схематически показаны три этапа активации EGFR-зависимого внутриклеточного сигналинга. Во-первых, связывание рецептор-специфического лиганда происходит при участии внеклеточной части EGFR или одного из EGFR-родственных рецепторов (HER2, HER3 или HER4). Во-вторых, образование функционально-активных димеров EGFR-EGFR (гомодимер) или EGFR-HER2, EGFR-HER3, EGFR-HER4 (гетеродимеры) вызывает АТФ-зависимое фосфорилирование специфических остатков тирозина во внутриклеточном домене EGFR. В-третьих, фосфорилирование запускает комплексную программу внутриклеточных сигналов в цитоплазме, а затем в ядре. EGFR активирует два важнейших внутриклеточных пути: RAS-RAF-MEK-MAPK путь, который контролирует транскрипцию генов, переход от G1 к S фазе клеточного цикла, пролиферацию клеток; и PI3K-Akt путь, который активирует каскад антиапоптотических и регулирующих выживание сигналов.

Сокращения: bFGF – основной фактор роста фибробластов, HB-EGF – гепарин-связывающий EGF, MAPK – митоген-активируемая протеин киназа, P – фосфат, PI3K – фосфатидинозитол-3,4,5-киназа, TGFα – трансформирующий фактор роста α, VEGF – фактор роста сосудистого эндотелия.

Опухолевые клетки распространяются через кровеносные и лимфатические сосуды. Последнее ведет к образованию метастазов в регионарных лимфоузлах, что является важнейшим прогностическим фактором. Доказана положительная корреляция между экспрессией VEGF-C, VEGF-D и VEGF-R3 и инвазией лимфатических сосудов. Экспрессия VEGF-C в клетках опухолей может быть вызвана другими факторами роста или провоспалительными цитокинами. На клеточных линиях некоторых опухолей VEGFR-3 связывает VEGF-C или VEGF-D. У больных с лимфомой повышенные уровни VEGF-R3 можно обнаружить в эндотелиальных клетках лимфатических сосудов, выделенных из опухолевой ткани.

У мышей с воспалением роговицы дендритные клетки экспрессируют и VEGF-R3, и VEGF-C, что говорит о том, что иммунные клетки способны распознавать лимфоангиогенные сигналы и индуцировать лимфоангиогенез.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGF-R)

EGF – это гликопротеин, состоящий из 130-кДа белка (1186 остатков аминокислот) и 40-кДа углеводных цепей. Молекула рецептора

EGF состоит из 4 доменов: гликозилированный внеклеточный домен связывающий EGF и TGFα, трансмембранный домен, тирозинкиназный домен и домен, в котором находятся участки аутофосфорилирования. Тирозинкиназный домен – это внутриклеточный домен, гомологичный продукту онкогена *v-erbB*. Связывание EGF с рецептором приводит к репликации ДНК и пролиферации клетки. При этом происходит фосфорилирование рецептора EGF, изменение pH, активация фермента, реорганизация актиновых филаментов. Хотя механизм передачи сигнала EGF до конца не ясен, допускают, что стимуляция, обусловленная EGF, должна инициировать передачу сигнала через аутофосфорилирование тирозина и фосфорилирование взаимодействующих белков. Период полужизни рецептора EGF на поверхности клетки составляет приблизительно 20 ч. Когда рецептор связывает лиганд, его деградация ускоряется (до ~5 часов).

Рецептор фактора стволовых клеток (SCFR)

SCFR или CD117 и его лиганд, фактор стволовых клеток (SCF), играют важную роль в гемопоэзе и онкогенезе. SCFR относится к типу III супер-

семейства рецепторов тирозинкиназ, которое также включает M-CSF, Flt-3, PDGF и VEGF. SCF вызывает гомодимеризацию рецептора, что приводит к активации сигнальных путей трансдукции через PLC-γ, PI 3-киназу, Ras/MAP киназу. SCFR экспрессируется предшественниками лимфоидных, миелоидных, эритроидных и мегакариоцитарных клеточных линий, а также некоторыми предшественниками NK-клеток. Другие типы клеток и тканей, которые могут экспрессировать SCFR, включают меланоциты, глиальные клетки, гладкомышечные клетки, плаценту и эпителиальные клетки молочной железы, почек и околоушных желез. *In vitro*, повышение уровня Ca²⁺ может привести к секреции растворимого SCFR в супернатантах клеточных культур. SCF обнаруживается в человеческой плазме, фолликулярной и спинномозговой жидкостях. При некоторых типах рака, включая РМЖ, опухоли ЖКТ, стромальную опухоль и герминому, могут наблюдаться мутации SCFR. SCFR используется в качестве мишени при противоопухолевой терапии. Уровень растворимого SCFR повышен у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, герминомой ЦНС, опухолями ЖКТ, atopическим дерматитом, системной красной волчанкой и реакцией отторжения трансплантата.

Рецептор фактора, ингибирующего лейкозные клетки (sLIF-R/gp190)

LIF, онкостатин-М (OSM), глиальный нейротрофический фактор (CNTF) и кардиотропин-1 (CT-1) имеют содержащие gp190 трансмембранные рецепторы. gp190, также известный как LIF-R, был детально изучен. Низкоаффинный LIF-R взаимодействует с gp130, формируя высокоаффинный гетеродимерный рецепторный комплекс, который вызывает каскад внутриклеточных сигналов. LIF обладает плеiotропными функциями в различных системах. Его важными и разнообразными физиологическими функциями являются поддержка роста и ингибирование дифференцировки нормальных эмбриональных стволовых клеток через активацию сигнального пути транскрипционного фактора STAT3. Обратным эффектом обладает индуцированный гипоксией фактор 1 (HIF-1), который способен стимулировать дифференцировку эмбриональных стволовых клеток путем

ингибирования LIF-STAT3 – системы передачи сигнала, ответственной за поддержание плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток. LIF стимулирует продукцию белков острой фазы гепатоцитами, усиливает способность IL-3 стимулировать мегакариоцитарную дифференцировку миелоидных клеток-предшественников, резорпцию и формирование кости.

В процессе развития нервной системы LIF индуцирует и усиливает синтез нейропептидов и ацетилхолина в симпатической нервной системе и является нейротрофическим фактором, связанным с выживаемостью. Гиперпродукция LIF при острых или хронических воспалительных заболеваниях может служить причиной различных патологий. Многие линии человеческих опухолевых клеток конституционно продуцируют определяемые уровни LIF, тогда как в норме экспрессия LIF индуцируется только стимулирующими факторами. LIF представляет собой гемопоэтический регулятор, индуцирующий дифференцировку клеток миелоидной лейкемии линии M1.

Уровень LIF повышается при гиперкальциемии, полицитемии, гипертромбоцитозе; остеопорозе, остром отторжении аллотрансплантата, особенно почки. Повышенный уровень LIF в плазме при сепсисе коррелирует с септическим шоком и плохим прогнозом. У человека он играет важную роль при воспалительных заболеваниях легких и в других случаях, при острых и хронических воспалениях (пневмонии и ревматоидный артрит). Высокая концентрация LIF в сыворотке и синовиальной жидкости найдена при раке (аденокарцинома, мезотелиома, меланома) и перитонитах. Уровень LIF в костном мозге у пациентов с онкогематологическими заболеваниями значительно повышен.

Повышенный уровень LIF в амниотической жидкости ассоциирован с внутриутробными инфекциями. Избыточная концентрация LIF, определяемая в смыве из полости матки, свидетельствует о воспалительном процессе. Определение LIF может быть использовано для верификации рецептивности эндометрия матки перед проведением вспомогательных репродуктивных технологий и подтвердить улучшение рецептивности матки перед стимуляцией яичников после специфической терапии. Сравнение цитокинового профиля перед и в течение имплантации может помочь

определить стратегию повышения доли успешных имплантаций после переноса эмбрионов и увеличить число успешных циклов ЭКО.

LIF-R необходим для нормального развития мотонейронов в головном и спинном мозге. При нарушениях гена LIF-R в эксперименте отмечают дефекты развития плаценты, скелета, нервной системы у эмбрионов, приводящие к перинатальной смерти. Возможные области использования этого маркера в изучении таких видов патологии, как онкологические, аутоиммунные и воспалительные заболевания в качестве диагностического инструмента, а также для мониторинга и терапевтического вмешательства.*

Гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF)

HB-EGF – член семейства эпидермальных факторов роста – митогенов, происходящих из трансмембранных предшественников. Известно, что HB-EGF секретируется широким спектром клеток и является сильным стимулятором клеточной пролиферации, миграции и подвижности. Рецептор дифтерийного токсина, который опосредует эндоцитоз, имеет структуру, идентичную трансмембранному предшественнику HB-EGF. Выявленный в эндометрии HB-EGF стимулирует выработку интегринов в раковых клетках молочной железы и пищевода. Растворимая форма sHB-EGF вовлечена во множество процессов: ангиогенез, заживление ран, имплантация бластоцисты, атеросклероз и канцерогенез. Он является потенциальным митогеном кератиноцитов, гладкомышечных клеток, но не капиллярного эндотелия, продуцируется моноцитами и макрофагами. Предполагают, что HB-EGF вовлечен в патогенез атеросклероза, также известно, что он стимулирует выработку интегринов в клетках рака молочной железы и пищевода. Мыши с мутацией гена HB-EGF умирают вскоре после рождения от дефектов сердечно-сосудистой системы. Обнаружено, что экспрессия эндометрием HB-EGF у женщин с необъяснимым бесплодием намного ниже, чем у здоровых женщин. Временная экспрессия HB-EGF в эндометрии индуцируется половыми стероидами и наблюдается в период восприимчивости эндометрия к имплантации бластоцисты и в ранний период беременности. В середине секреторной фазы HB-EGF

присутствует на апикальной поверхности клеток поверхностного и железистого эпителия, в строме он более активен в конце фазы пролиферации, тогда как в начале беременности его максимальная экспрессия проявляется в децидуальных клетках и трофобласте.*

Фактор роста и дифференцировки 15 (GDF-15)

GDF-15, также известный как макрофаг-ингибирующий цитокин-1 (MIG-1), плацентарный трансформирующий фактор роста-β, простатический фактор и плацентарный костный морфогенетический белок, принадлежит суперсемейству трансформирующих факторов роста (TGF-β). Человеческий GDF-15 экспрессируется главным образом в плаценте и, в меньшей степени, в почках, поджелудочной железе и простате. Белок обладает разнообразными функциями в зависимости от клеточного окружения: регулирует позднюю фазу активации макрофагов через ингибирование TNFα; вовлечен в раннюю фазу формирования кости, гемопоэз, имплантацию эмбрионов и развитие плаценты; может функционировать как центральный регулятор аппетита и веса тела (синтезируется адипоцитами); в среднем мозге действует на дофаминэргические нейроны как нейротрофический и нейрозащитный фактор.

GDF-15 обладает кардиопротекторными свойствами, которые, вероятно, осуществляются через активацию сигнального пути PI3K-Akt и Smad-белка. Было показано, что индукция GDF-15 защищает сердце от ишемического/реперфузионного повреждения, а его повышенное содержание снижает растяжение желудочков и сердечную недостаточность. По уровню GDF-15 можно проводить оценку риска возникновения коронарного синдрома и его прогноз***, определение GDF-15 имеет значение при ревматоидном артрите. Предполагают, что он может прогнозировать плацентарную патологию, т.к. его низкие уровни связаны с риском преждевременных родов или выкидышем, причем концентрация снижается уже за 3 недели до выкидыша.*

Также GDF-15 играет важную роль в образовании опухолей и метастазировании. При большинстве опухолевых заболеваний, таких как колоректальный рак, рак молочной железы и рак

* см. главу «Маркеры репродукции» стр. 643

** см. главу «Кардиомаркеры» стр. 561

простаты, уровень экспрессии GDF-15 резко возрастает. GDF-15 может являться мишенью для противоопухолевых средств, нестероидных противовоспалительных препаратов.

GDF-15 содействует развитию анорексии и потере веса через модуляцию нейронных путей, важных для регуляции аппетита и энергетического гомеостаза. GDF-15 также вовлечен в гомеостаз железа. Было показано, что у пациентов, больных талассемией, уровень GDF-15 в сыворотке возрастает, что приводит к подавлению белка гепсидина, регулирующего уровень железа.

Рецептор фактора роста гепатоцитов (с-Met)

с-Met, известный как рецептор фактора роста гепатоцитов (HGF/SF), является трансмембранной тирозинкиназой, кодируемой протоонкогеном с-Met. Ген *c-Met* экспрессируется во многих типах клеток, но с чрезвычайно высокой интенсивностью в клетках эпителиального происхождения. На С-конце с-Met имеется участок, содержащий два фосфотирозиновых остатка, локализованных в последовательности YVH/NV. Одновременное фосфорилирование этих остатков способствует связыванию с-Met с SH₂-доменами фосфолипазы C, что ведет к активации протеинкиназы C (PKC) и мобилизации кальция; а также с SH₂-доменами белка-активатора Ras GTP-азы и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Предполагается, что связывание HGF/SF с его рецептором с-Met, активирует многие пути сигнальной трансдукции. Стимуляция HGF/SF с-Met приводит к пролиферации, миграции, морфогенезу клеток.

Гиперэкспрессия с-Met связана со следующими онкологическими заболеваниями: рак молочной железы, яичника, легкого, печени, простаты, щитовидной железы, почки, а также меланомы и саркомы. Растворимая форма с-Met содержит внеклеточный домен рецептора и способна связывать HGF. Было показано, что существует корреляция между концентрацией растворимой формы HGF и степенью злокачественности.

Белок, стимулирующий макрофаги (MSP)

MSP, также известен как HGF-подобный белок. Он является членом семейства фактора роста гепатоцитов (HGF). MSP индуцирует пролиферацию макрофагов и кератиноцитов и активацию остеокластов. Он также ингибирует LPS- или IFN-индуцированную iNOS и экспрессию IL-12 макрофагами, предотвращает апоптоз эпителиальных клеток. Определение MSP важно для пациентов с нарушениями иммунной системы.

Ингибитор активатора фактора роста гепатоцитов (HAI-1)

HAI-1 – один из двух типов ингибиторов сериновой протеазы Kunitz-типа, который был обнаружен как ингибирующий фактор активатора роста гепатоцитов (HGFA). HGFA превращает HGF в активную форму. HGFA продуцируется, в основном, в печени как предшественник и становится активным под действием тромбина и фактора коагуляции Ха. HAI-1 был обнаружен в плаценте, почках, поджелудочной железе, простате и тонкой кишке. Было показано, что HAI-1 экспрессируется при раке печени.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
449-2800	DSL	IGF-I, инсулиноподобный фактор роста-I (без экстракции), 96
AC-27F1	IDS	IGF-I, инсулиноподобный фактор роста-I, 96 (без экстракции)
449-2600	DSL	IGF-II, инсулиноподобный фактор роста-II (без экстракции), 96
KHG0021	BCM Diagnostics	Фактор роста фибробластов (FGFb), основная форма, 96
DFA00	BCM Diagnostics	Фактор роста фибробластов 1, кислая форма, 96
DFB50	BCM Diagnostics	Фактор роста фиброластов 2, основная форма, 96

Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
KHG0111	BCM Diagnostics	VEGF, 96
BMS277BL	Bender Medsystems	VEGF-A, 96
BMS297	Bender Medsystems	VEGF-C, 96
BMS268	Bender Medsystems	Рецептор 1 VEGF (sVEGFR1), 96
DVR100	BCM Diagnostics	Рецептор 1 васкуло-эндотелиального фактора роста, 96
DVR200	BCM Diagnostics	Рецептор 2 VEGF (sVEGFR2), 96
BMS2019	BCM Diagnostics	VEGF-R2, 96
BMS2064	BCM Diagnostics	VEGF-R3, 96
KHG0061	BCM Diagnostics	Эпидермальный фактор роста (EGF), 96
BMS270	BCM Diagnostics	Растворимый рецептор эпидермального фактора роста (EGF sR), 96
DTGA00	BCM Diagnostics	Трансформирующий фактор роста α (TGF- α), 96
KAC1688	BCM Diagnostics	Трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), 96
BMS254	Bender Medsystems	Трансформирующий фактор роста β 2 (TGF- β 2), 96
BMS249	Bender Medsystems	Трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), 96
DAA00	BCM Diagnostics	Тромбоцитарный фактор роста AA (PDGF-AA), 96
DHD00	BCM Diagnostics	Тромбоцитарный фактор роста AB (PDGF-AB), 96
DBB00	BCM Diagnostics	Тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB), 96
DPG00	BCM Diagnostics	Плацентарный фактор роста (PIGF), 96
DANG10	BCM Diagnostics	Ангиопэтин-1, 96
DANG20	BCM Diagnostics	Ангиопэтин-2, 96
DAN00	BCM Diagnostics	Ангиогенин, 96
DNST0	BCM Diagnostics	Эндостатин, 96
442-0052	Biomedica	Эндотелин (1-21), 96
442-0082	Biomedica	Эндотелин (1-38, big), 96
KAC2211	BCM Diagnostics	Фактор роста гепатоцитов (HGF), 96
KHO2031	Invitrogen	c-Met (рецептор фактора роста гепатоцитов, рассеивающий фактор), 96
DCK00	BCM Diagnostics	Фактор стволовых клеток (SCF), 96
DSCR00	BCM Diagnostics	Растворимый рецептор фактора стволовых клеток (SCF sR), 96
BMS242	Bender Medsystems	Фактор ингибирования лейкозных клеток (LIF), 96
BMS246	Bender Medsystems	Растворимый рецептор LIF (gp190), 96
KGE001	BCM Diagnostics	Оксид азота (NO), 192 (детекция - 540 нм)
OD010C34	PALL	Пробирки с фильтрами для набора NO, 100 штук
KAC1541	BCM Diagnostics	Матриксная металлопротеиназа-3(MMP-3), 96
DTSP10	BCM Diagnostics	Тромбоспондин-1, 96
KHC1491	BCM Diagnostics	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), 96
BMS2018	Bender Medsystems	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), 96
DTM200	BCM Diagnostics	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2), 96
DFK00	BCM Diagnostics	Flt-3/Flk-2 лиганд (FL), 96
DSA00	BCM Diagnostics	Фактор стромальных клеток 1 альфа (SDF-1 α), 96
422-4200	BCM Diagnostics	Пигментный фактор эпителиального происхождения (PEDF), 96
RSC27405R	BioVendor	HAI-1, 96
ELH-MSP	BCM Diagnostics	Белок, стимулирующий макрофаги, 96
DY259	BCM Diagnostics	НВ-EGF, набор