Endokrynologia Polska
Tom/Volume 68; Numer/Number 6/2017
ISSN 0423–104X

PAPP-A2 nowy regulator procesu wzrastania

Magdalena Banaszak-Ziemska, Marek Niedziela

Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, II Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Banaszak-Ziemska M., Niedziela M. PAPP-A2 a new key regulator of growth. Endokrynol Pol 2017; 69 (6): 682–686
Należy cytować wersję pierwotną.
Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 685–686

Streszczenie
Niskorosłość jest głównym problemem, z którym zmagają się endokrynolodzy dziecięcy w codziennej praktyce. Zaburzenia endokrynologiczne są przyczyną niskorosłości w zaledwie 5%, mimo to, niskorosłość stanowi główną przyczynę konsultacji w poradniach endokrynologicznych dla dzieci oraz hospitalizacji w oddziałach endokrynologii dziecięcej. Prawidłowo funkcjonująca oś hormon wzrostu/ /insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (GH/IGF1) jest jednym z najważniejszych czynników warunkujących prawidłowe wzrastanie. Opisano wiele defektów genetycznych związanych z funkcjonowaniem osi GH/IGF1, charakteryzujących się zaburzonym procesem wzrastania, jak zespół Larona, mutacje w genie *STAT5B*, insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*IGF1*) i receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*IGF1R*) oraz mutacje w genie kwasolabilnej podjednostki (*ALS*). Opisano dwie proteazy, PAPP-A i PAPP-A2, ważne dla prawidłowego funkcjonowania osi GH/IGF1. Andre Dauber i wsp. opisali po raz pierwszy nowy zespół charakteryzujący się niskorosłością, związany z mutacją w genie dla białka PAPP-A2. W pracy przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczący białka PAPP-A2, szczególną uwagę skupiono na wpływie mutacji w obrębie *PAPP-A2* na proces wzrastania. **(Endokrynol Pol 2017; 68 (6): 687–690)**

Słowa kluczowe: *wzrastanie, niskorosłość, GH, IGF1, PAPP-A2*

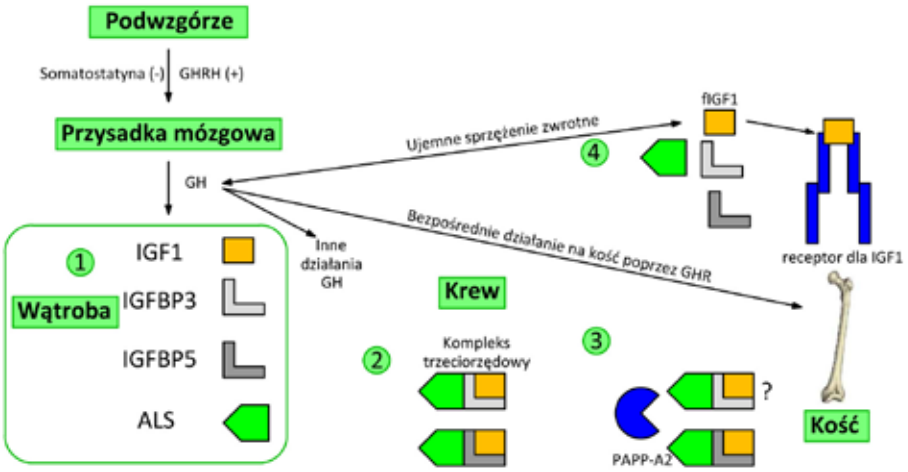
Wstęp

W zależności od stadium rozwoju dziecka możemy wyróżnić kilka czynników, które wpływają na wzrastanie. Obok stanu odżywienia, hormonów tarczycy i hormonów płciowych, prawidłowo funkcjonująca oś GH/IGF1 (*growth hormone/insulin-like growth factor* 1; hormon wzrostu/insulinopodobny czynnik wzrostu 1) jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na proces wzrastania. Hormon wzrostu produkowany przez komórki somatotropowe przysadki działa bezpośrednio na chrząstki wzrostowe oraz pośrednio, poprzez insulinopodobne czynniki wzrostu, na IGF1 i IGF2.

Głównym źródłem insulinopodobnych czynników wzrostu (IGFs) jest wątroba, zaś głównym czynnikiem kontrolującym ich produkcję pozostaje hormon wzrostu (GH). Udowodniono ujemne sprzężenie zwrotne stężenia IGF1 na komórki somatotropowe przysadki zmniejszające wydzielanie hormonu wzrostu [1]. Insulinopodobne czynniki wzrostu nie krążą wolne w surowicy, lecz pozostają związane z sześcioma białkami wiążącymi insulinopodobne czynniki wzrostu (IGFBP, *insulin-like growth factor-binding protein*). Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF1), trzecie białko wiążące insulinopodobne czynniki wzrostu (IGFBP3) lub piąte białko wiążące insulinopodobne czynniki wzrostu (IGFBP5) wiążą się z kwasolabilną podjednostką (ALS, *acid labile subunit*), tworząc trzeciorzędowy kompleks, który zwiększa czas półtrwania IGFs [2]. IGFBPs wykazują wysokie powinowactwo do IGFs; ponad 95% insulinopodobnych czynników wzrostu w surowicy i pozostałych płynach ustrojowych pozostaje związanych z IGFBPs.

Regulacja biodostępności IGF1 i aktywacji IGF1R jest związana ze specyficznym proteolitycznym rozszczepieniem w obrębie IGFBPs, powodując powstanie fragmentów o zmniejszonym powinowactwie do IGF1 [3]. Opisano dwie proteazy, PAPP-A i PAPP-A2 (*pregnancy-associated plasma protein A, pappalysin 1, pappalysin 2*; ciążowe białko osoczowe) (Rycina 1) należące do nadrodziny białek zależnych od cynku, zwanych metyzynami, oraz klasy metaloproteaz zależnych od cynku (Zn^{2+}) [4–8].

Magdalena Banaszak-Ziemska, Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, II Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, e-mail: magban88@tlen.pl



Rycina 1. *Wpływ PAPP-A2 na oś GH/IGF1. Hormon wzrostu wydzielany przez przysadkę stymuluje produkcję IGF1, IGFBP3, IGFBP5, ALS w wątrobie. IGF1, IGFBP3, IGFBP5 i ALS wiążą się wzajemnie, tworząc trójskładnikowy kompleks, który obniża bioaktywność IGF1. PAPP-A2 oddziela IGFBP5 i prawdopodobnie także IGFBP3. Ten rozdział uwalnia IGF1 z kompleksu trójskładnikowego i pozwala na interakcję/wiązanie wolnego IGF1 (fIGF1) z receptorem dla IGF1*

Rola IGFs

Insulinopodobne czynniki wzrostu (IGFs) wpływają na proliferację, różnicowanie i apoptozę osteoblastów, są konieczne dla rozwoju kości, mineralizacji i wzrostu szkieletu [9–11]. Najbardziej rozpowszechnionym IGFBP w układzie szkieletowym jest IGFBP5 [12, 13]. Insulinopodobne czynniki wzrostu to również potencjalnie mitogenne peptydy z istotnym wpływem na procesy komórkowe, takie jak mitoza, migracja komórek i apoptoza, które pozostają elementarnymi procesami w rozwoju embrionalnym [14, 15].

Ciążowe białko osoczowe A (PAPP-A)

Ciążowe białko osoczowe A (PAPP-A) specyficznie rozszczepia czwarte białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP4) [16]. Rozszczepienie skutkuje uwolnieniem IGF1 z trzeciorzędowego kompleksu i pozwala IGF1 połączyć się z receptorem [17]. Rozszczepienie IGFBP4, poprzez PAPP-A, wymaga obecności IGF1 [16]. IGF1 przyłącza się do IGFBP4 i powoduje strukturalną reorganizację C-końcowej domeny IGFBP4, umożliwiając lub zaburzając dostęp PAPP-A do miejsca rozszczepienia [18]. Proteaza ta wydzielana jest przez fibroblasty [17], osteoblasty [17, 19], komórki zrębu szpiku [17] oraz komórki mięśni gładkich naczyń [20]. Proteaza jest obecna również w surowicy ciężarnych [21] oraz w płynie pęcherzykowym jajnika [22].

Ciążowe białko osoczowe A2 (PAPP-A2)

Ciążowe białko osoczowe A2 (PAPP-A2) jest białkiem homologicznym do PAPP-A. Dojrzały PAPP-A2 dzieli z PAPP-A 45% elementów budowy [23]. Proteaza ta rozszczepia IGFBP5 w jednym miejscu, pomiędzy Ser-143 i Lys-144, możliwe, że rozszczepia również IGFBP3. Proces ten nie wymaga obecności IGF1 [23]. Rozszczepienie to skutkuje uwolnieniem IGF1 z trzeciorzędowego kompleksu i umożliwia interakcję z receptorem. Proteolityczna aktywność PAPP-A2 została odnotowana w surowicy ciężarnych [24, 25], nasieniu [26], hodowlach komórek mięśni gładkich [27], komórkach ziarnistych [28], komórkach mięsaka kości [29], osteoblastach [30] i fibroblastach [31].

Konsekwencje delecji PAPP-A2 na podstawie modeli zwierzęcych

W oparciu o wcześniejsze badania funkcji PAPP-A2 na modelu *in vivo* wykorzystującego płody ryby gatunku zebrafish (danio pręgowany) Kjaer-Sorensen i wsp. odnotowali, iż białko PAPP-A2 jest niezbędne dla prawidłowego rozwoju chrząstek czaszki oraz angiogenezy [32].

Badania prowadzono również na myszach pozbawionych *PAPP-A2*, które wykazały, że nie ma znaczącej różnicy w ich masie ciała w okresie płodowym i perinatalnym, zaś widoczne postnatalne zahamowanie wzrostu rozpoczyna się w 3. tygodniu życia. Myszy pozbawione tego genu wykazują dysproporcjonalne zmniejszenie wymiarów poszczególnych kości, włączając kości czaszki, żuchwę, kość ramienną, kość udową, kość piszczelową, kości obręczy miednicznej i kość ogonową, ze zmniejszeniem wymiaru bardziej znaczącym niż wynikałoby to ze zmniejszenia całkowitej masy ciała i długości [32–35]. Myszy pozbawione *PAPP-A2* mają płytsze żuchwy, zaś kształt kości

obręczy miednicznej jest bardziej zbliżony do żeńskiego [35]. Delecja genu *PAPP-A2* w osteoblastach nie wpływa na stężenie krążącego IGFBP5, ale zwiększa lokalnie stężenie IGFBP5, prowadząc do zmniejszenia biodostępności IGF1 poprzez działanie różnorodnych mechanizmów [35]. Miejscowo syntetyzowany IGF1 wpływa na rozwój i fizjologię kości [36]. Delecja IGF1 w chondrocytach, osteocytach i komórkach linii osteoblastycznej skutkuje zahamowaniem wzrostu kości [37–39].

PAPP-A2: wpływ na przemiany glukozy

Insulinopodobne czynniki wzrostu i białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostu odgrywają rolę w takich procesach, jak metabolizm glukozy czy regulacja gospodarki lipidowej [40–42]. Zbadano wpływ delecji *PAPP-A2* na metabolizm glukozy i tłuszczów, naukowcy nie znaleźli jednak istotnego wpływu, zarówno przy stosowaniu diety standardowej oraz wysokotłuszczowej. Nie wykazano wpływu delecji genu *PAPP-A2* na przyrost masy ciała na diecie wysokotłuszczowej czy na całkowitą masę tkanki tłuszczowej, uwzględniając rozmiar ciała [43].

Nowy zespół związany z niedoborem wzrostu

Andrew Dauber i wsp. po raz pierwszy opisali dwie niespokrewnione rodziny z potwierdzoną mutacją w *PAPP-A2*, progresywną utratą tempa wzrastania, wzrostem poniżej prognozowanego na podstawie prognozy rodzicielskiej, małogłowiem, długimi, cienkimi kośćmi, łagodnie zmniejszoną gęstością kości oraz podwyższonym stężeniem krążącego, całkowitego IGF1, IGFBP3, IGFBP5, ALS i IGF2 oraz zmniejszonym stężeniem wolnego IGF1 [44]. Wiek kostny był zgodny z wiekiem metrykalnym [44]. Stężenie hormonu wzrostu było podwyższone (w pierwszej rodzinie oceniono stężenie GH po zaśnięciu, zaś w drugiej w testach stymulacyjnych), podobnie do stężenia całkowitego IGF1, IGF2, IGFBP3, IGFBP5 i ALS. Stężenie wolnego IGF1 było obniżone. Stężenie PAPP-A2 w pierwszej rodzinie było nieoznaczalne, zaś w drugiej rodzinie stężenie PAPP-A2 było w dolnej granicy normy [44]. Mutacja w genie dla receptora IGF1 została wykluczona. Analiza auksologiczna, szczególnie drugiej rodziny, wykazała coraz bardziej znaczący spadek tempa wzrastania wraz z wiekiem [44]. W obu rodzinach naukowcy obserwowali prawidłowe stężenie glukozy na czczo, z łagodną hiperinsulinemią na czczo [44].

Cechy dysmorficzne obserwowane u dotkniętych chorobą pacjentów w obu rodzinach były podobne do tych obserwowanych u myszy pozbawionych genu *PAPP-A2* [33, 34].

Wśród uzyskanych wyników uwagę zwraca podwyższone stężenie GH oraz dysproporcja pomiędzy stężeniem całkowitego i wolnego IGF1, wskazując na to, iż PAPP-A2 jest istotnym regulatorem wzrastania człowieka i biodostępności IGF1 poprzez regulację proporcji pomiędzy wolnym IGF1 i tym związanym z białkami wiążącymi insulinopodobne czynniki wzrostu.

Podwyższone stężenie GH wydaje się być pośrednią przyczyną nieznacznego podwyższenia insuliny na czczo, obserwowanego u niektórych członków opisanych rodzin.

Opisany nowy zespół związany z niedoborem wzrostu wskazuje, iż PAPP-A2 jest kluczowym regulatorem biodostępności IGF1 oraz że zaburzenia regulacji proteolizy IGFBPs mogą mieć znaczące konsekwencje dla fizjologii człowieka [44].

Obiecujące wydają się badania prowadzone z zastosowaniem ludzkiego rekombinowanego IGF1 (rhIGF1, *recombinant human insulin-like growth factor 1*). Możliwe jest, że zwiększenie stężenia całkowitego IGF1 może być przyczyną zmiany równowagi osi GH/IGF1, prowadzącej do zwiększenia stężenia aktywnego IGF1 i ostatecznie poprawy tempa wzrastania [44]. Munoz-Calvo i wsp. podjęli próbę leczenia dwójki rodzeństwa niespokrewnionych rodziców pochodzenia hiszpańskiego w okresie przedpokwitaniowym, to jest 10,5-letniej dziewczynki oraz 6-letniego chłopca z potwierdzoną mutacją w *PAPP-A2*, niskorosłością, podwyższonym stężeniem GH i całkowitego IGF1 oraz obniżonym stężeniem wolnego IGF1 i PAPP-A2 [45]. Dzieci były leczone przez jeden rok. Początkowo, przez sześć miesięcy stosowano dawkę 40–80 μg/kg rhIGF1, którą podawano dwa razy dziennie podskórnie. Po dziewięciu miesiącach leczenia stopniowo zwiększano dawkę rhIGF1 do 120 μg/kg, podawaną dwa razy dziennie [45]. Zastosowane leczenie poprawiło tempo wzrastania, obserwowano poprawę wskaźnika odchylenia standardowego (SDS, *standard deviation score*) wzrostu, w zależności od płci i wieku [45]. Nie odnotowano żadnych znaczących zmian w zakresie masy ciała, indeksie masy ciała (BMI, *body mass index*), obwodzie głowy czy dojrzałości szkieletu. Naukowcy nie obserwowali żadnych objawów ubocznych, jak powiększenie nerek czy śledziony [45]. Leczenie pacjentów z niedoborem PAPP-A2 za pomocą rhIGF1 spowodowało zmiany w funkcjonowaniu osi GH, które mogą wpływać na długoterminową odpowiedź.

Podsumowując, próba leczenia rhIGF1 pacjentów z niedoborem PAPP-A2 spowodowała krótkoterminową poprawę wzrastania bez jawnych objawów ubocznych, jednak dalsze długoterminowe badania są niezbędne.

Wnioski

Prawidłowo funkcjonująca oś GH/IGF1 jest podstawowym elementem optymalnego wzrastania człowieka. Wiele defektów genetycznych w obrębie tej osi prowadzi do zespołów charakteryzujących się zaburzonym wzrastaniem, doprowadzając do dalszego poznania fizjologii wzrastania [46]. Przykładem może być zespół Larona związany z mutacją w genie dla receptora GH ze znacząco zaburzonym wzrastaniem [47]. Mutacje w genach *STAT5B* [48], *IGF1* [49] i receptora IGF1 (*IGF1R*) [50, 51] powodują różnego stopnia prenatalnie i postnatalne zaburzenia wzrastania, zaś mutacja w genie *ALS* jest przyczyną łagodnej niskorosłości [52]. Po raz pierwszy Dauber i wsp. opisali mutację w genie *PAPP-A2* — białka regulatorowego, proteazy specyficznej dla IGFBP3 i IGFBP5 — prowadzącą do dysregulacji w funkcjonowaniu osi GH/IGF1, a następnie niskorosłości [7]. Jest to nowy zespół charakterystycznie związany z progresywnym pogorszeniem wzrastania, wzrostem poniżej prognozy rodzicielskiej, cechami dysmorficznymi, takimi jak umiarkowane małogłowie, długie cienkie kości, podwyższone stężenie GH, dysproporcja pomiędzy stężeniem całkowitego i wolnego IGF1. Uzyskane wyniki wskazują, że PAPP-A2 jest kluczowym regulatorem biodostępności IGF1 oraz że zaburzenia regulacji proteolizy IGFBPs mogą mieć znaczące konsekwencje dla fizjologii człowieka [44]. Nowo opisany zespół powinien być uwzględniany jako przyczyna niskorosłości u dzieci bez dotąd zidentyfikowanej przyczyny tego stanu, z prawidłowym wydzielaniem GH i stężeniem IGF1, po wykluczeniu mutacji w genie dla receptora IGF1. Z nadzieją należy oczekiwać wyników długoterminowych badań z zastosowaniem rhIGF1 w tymże schorzeniu.

Podziękowania
Jesteśmy wdzięczni mgr. inż. Marcinowi Piątkowskiemu za pomoc w przygotowaniu rycin.