

FIBRONECTINA UMANĂ

COSMINA CRISTINA UZUN¹, B. P. UZUN²¹Universitatea de Medicină și Farmacie Tg-Mureș, ²Spitalul Clinic Județean Mureș

Cuvinte cheie: fibronectina umană, nașterea prematură, glicoproteină

Rezumat: Mecanismul nașterii premature nu diferă fundamental de mecanismele fiziologice ale nașterii normale, fiind implicat sistemul imuno-endocrin și sistemul hipotalamo-hipofizar matern și fetal, cu limitarea costurilor agresivităților biologice. Factorii de risc materni și fetalii pot fi considerați triggeri ai nașterii premature. În interpretarea cauzelor nașterii premature, fibronectina umană este un marker biochimic valoros. Dacă se ține cont de modificările celulare care apar în timpul sarcinii, fibronectina umană este implicată în procesele de aderență celulară, migrare și diferențiere celulară, interacțiune matrice-citoskeleton, fagocitoză, în procesele de hemostază, cicatrizarea plăgilor și în procesele imunologice și de transformare malignă. Bolile intervenite pe parcursul sarcinii sau cele preexistente sarcinii modifică valoarea fibronectinei umane, fie ea serică, plasmatică, din secreția vaginală sau din lichidul amniotic. Fibronectina umană este un parametru de predicție, de diagnostic, de evoluție, prognostic și chiar de monitorizare a tratamentului nașterii premature prin dozări în dinamică a acesteia și o bună interpretare a valorilor, cunoscând comportamentul molecular al acesteia.

Keywords: human fibronectin, glycoprotein, premature birth, prediction

Abstract: Mechanisms of premature birth do not differ fundamentally from the physiological mechanisms of birth, being involved in time-immuno-endocrine system of the load and the axis of the hypotalamo-pituitary-maternal and fetal suprarenal, limiting the cost of biological aggression. Risk factors of premature birth are both maternal and fetal and can be considered aggressors triggering mechanisms of fetal and maternal defence and may lead to immature delivery. In interpreting the causes of premature birth, human fibronectin biomarker may be valuable. If you account for the many cellular changes that occur during pregnancy, fibronectin is involved in processes of cellular adhesion, migration and cellular differentiation, interaction matrix-cytoskeletal, phagocytosis, in the processes of hemostasis, wound healing, and healing in burn softening and immunological processes and malignant transformation. Mother's pre-pregnancy pathology and pathology due to pregnancy lead to the change of values of fibronectin. Human fibronectin may be a biochemical parameter of prediction, diagnosis, evolution and treatment monitoring even of premature birth by dosing the proper interpretation of the dynamic and determined values, knowing its molecular behaviour.

Fibronectina (FN) este una dintre cele mai versatile proteine cunoscute și studiate, atât din punct de vedere structural cât și funcțional.(1) Fibronectina umană este prezentă în organism sub două forme:

- o forma solubilă în plasmă și în alte lichide biologice (lichid amniotic, lichid cefalorahidian, urină, spermă, secreție cervico-vaginală) sintetizată în ficat, de către hepatocite. Concentrația FN plasmatică are valori normale de 300-400 μg/ml, în funcție de metoda biochimică de determinare, de vârstă și de sex, la bărbați valoarea FN fiind mai mare. O creștere semnificativă a concentrației de FN în funcție de vârstă se constată la ambele sexe, de la decada a 3-a la decada a 4-a de viață.(1) Nivelul FN plasmatic este cu 15-30% mai mare decât cel seric, cunoscut fiind faptul că FN împreună cu fibrinogenul, factorul XIII stabilizator al fibrinei, are rol în formarea și consolidarea rețelei de fibrină.(3)
- o formă insolubilă, cunoscută ca și componenta majoră a matricei extracelulare, secretată de diverse celule; această formă a FN a fost descoperită întâi în mediul de cultură al

fibroblaștilor. În matrice, fibronectina este prezentă în: hepatocite, celule epiteliale, celule gliale, macrofage, melanocite, celule aderente din maduvă, condrocite, celule sinoviale, plachete sanguine, celule Schwann și nu în ultimul rând, celulele amniotice.

SRUCTURA FIBRONECTINEI:

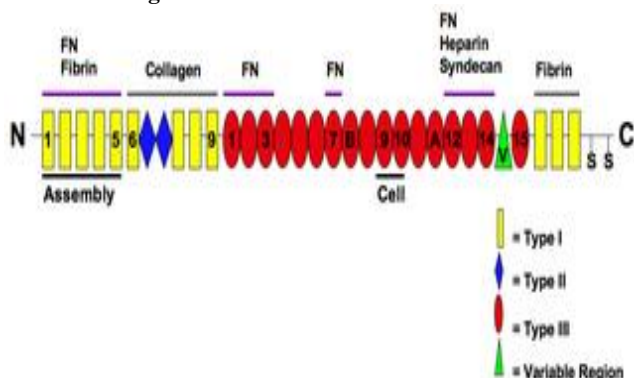
FN, din punct de vedere biochimic, face parte din grupa glicoproteinelor, heteroproteine alcătuite dintr-o fracțiune glucidică și o fracțiune proteică unite printr-o legătură covalentă. Partea glucidică reprezintă apoximativ 5% și conține, în principal manoza, galactoză, glucozamina și acid sialic. Fucoza și glucoza se găsesc în proporție mică. Aceste glucide sunt fixate pe resturi de asparagină. Partea glucidică are greutatea moleculară mare 450+/-25 kd; lanțul polipeptidic al fiecărei subunități are o structură alungită, având 60-70 nm lungime și 2-3 nm grosime. Rolul părții glucidice este de a proteja molecula de FN împotriva hidrolizei enzimatică.(1) Glicoproteinele sunt în general stabile la caldura, solubile în apă și în soluții saline la pH neutru, precipitabile cu etanol și greu de precipitat cu acid tricloracetic. FN, sub forma sa neredusă, conține 1-2 grupări SH

¹Autor corespondent: Cosmina Cristina Uzun, Str. Aleea Carpați, Nr. 29E/93, Tg-Mureș, România, E-mail: cosminauzun@yahoo.com, Tel: +40740 005188

Articol intrat în redacție în 11.05.2012 și acceptat spre publicare în 27.07.2012
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2012;2(4):144-146

libere pe subunitate și peste 22 legături disulfurice intracatenare. Fibronectina este un ligand pentru fibrină, heparină, condroitin sulfat, collagen precum și pentru mulți receptori ai integrinelor care mediază o mare varietate de căi de semnalizare celulare. Fiecare lanț are aceeași serie liniară de domenii (figura nr. 1).

Figura nr. 1. Structura modulară a fibronectinei cu domeniile obligatorii



FIBRONECTINA ÎN DIVERSE PROCESE PATOLOGICE
1. Rolul fibronectinei în cancer

Fibronectina plasmatică și tisulară este intens studiată în cadrul proceselor neoplazice cu diferite localizări, fiind evidențiate atât scăderi cât și creșteri ale valorilor acesteia. Modificările FN plasmatică în cancer sunt urmarea atât a modificării sintezei hepatice, endoteliale, macrofagice, și/sau tulburări de coagulare, cât și a implicării directe a FN în creșterea, diferențierea, migrarea și metastazarea celulei tumorale. În cazul melanomului malign tratat cu imunostimulante (BCG), unii autori (1) au constatat valori crescute ale FN plasmatică comparativ cu cazurile netratate. Cauza ar putea fi creșterea FN la nivelul celulelor tumorale, cu eliberarea consecutivă a acesteia și a unui răspuns al sistemului monocite-macrophage, cu sinteza mărită de FN.

În cancerul de colon și în cel hepatic s-au înregistrat valori scăzute de FN, în metastazele hepatice valorile FN fiind evident crescute. Cancerul bronhopulmonar, ca tumora primară, duce la creșterea FN plasmatică pe când determinările secundare pulmonare evidențiază scăderea valorilor acesteia. Modificările concentrației FN plasmatică în funcție de stadiul tumorilor de colon sau a tumorilor hepatice, bronhopulmonare, de tratamentul urmat sau de prezența metastazelor, gradul de invazivitate a tumorii, au dus la apariția teoriei specificității de organ în interpretarea valorilor FN plasmatică. Alți autori (2) au inițiat teorii de tratament în cancer prin implicarea FN ca suport pentru chimioterapie, prin terapia cu peptide sintetice care blochează receptorii pentru FN funcționali în metastaze, FN depunându-se selectiv la nivelul tumorii.

2. Rolul fibronectinei în aterogeneză

Este demonstrat faptul că FN se leagă de lipoproteinele plasmatică HDL (High Density Lipoproteins) și LDL (Low Density Lipoproteins) ceea ce duce la depozitarea lipoproteinelor aterogene în peretele vascular. Nivelul FN plasmatică este în corelație directă cu nivelul colesterolului și al LDL. FN se dispune difuz în leziunile inițiale ateromatoase și în placa fibroasă, iar în leziunile ateromatoase avansate FN dispare aproape în totalitate.(4)

3. Rolul fibronectinei în predicția nașterii premature

Aproximativ 1% din totalul nașterilor sunt nașteri premature, iar peste jumătate din numărul de decese perinatale sunt cele ale feților prematuri. Prematuritatea este considerată principala cauză de morbiditate pe termen lung, încluzând retard în dezvoltarea neuropsihică, orbire, surditate, convulsii, paralizii

cerebrale cât și afecțiuni non-neurologice, cum ar fi displazia bronho-pulmonară și retinopatia asociată prematurității. Literatura de specialitate prin multitudinea de studii efectuate, a inclus între testele biochimice și determinarea fibronectinei plasmatică, serice, a celei fetale din secrețiile cervicovaginale și a fibronectinei din lichidul amniotic. Importanța factorilor predictivi în declanșarea nașterii premature determină conduita diagnostică și strategia terapeutică efectivă a travaliului. Valoarea fibronectinei în predicția nașterii premature se apreciază prin sensibilitatea și specificitatea metodei dar și prin valoarea pozitivă sau negativă. **Fibronectina fetală** este glicoproteina secretată de celulele fetale de la interfața corionului cu decidă - se dozează la femeile însărcinate între săptămânile 22-35 din secreția vaginală: rezultatul se citește în mai puțin de 1 oră, utilizând metoda ELISA. Valorile pozitive ale fibronectinei fetale pot indica faptul că nașterea prematură nu se declanșează curând, în schimb valorile negative semnifică faptul că posibilitatea declanșării nașterii premature în următoarele 7-10 zile este exclusă, iar testul poate fi repetat săptămânal pentru categoria de gravide cu risc mărit de naștere prematură. Testele negative ale fibronectinei fetale determină o probabilitate de circa 95% de nedeclanșarea travaliului în următoarele două săptămâni.(5)

Honest et al, (6) într-un studiu amplu efectuat pe un număr foarte mare de publicații și articole (30.076 citări) apărute în literatura medicală în perioada 1973-2001, au determinat acuratețea testelor fibronectinei fetale în predicția declanșării nașterii premature. Au fost incluse în studiu un număr de 64 articole constând în 28 studii pe gravide fără simptome de naștere prematură și 40 studii pe gravide cu simptomatologie evidentă de naștere prematură, totalul pacientelor incluse în studii fiind de 26876 femei. În concluzie, dozarea fibronectinei fetale din secreția cervicovaginală este mai precisă în predicția nașterii premature spontane la 7-10 zile după testare la femeile cu simptome de amenințare de naștere prematură, decât folosirea chiar a parametrului clasic de predicția nașterii premature: dilatația de col uterin.

Unii autori (7) au studiat corelațiile între nivelul **fibronectinei plasmatică**, indicele de masă corporală (BMI), presiunea arterială medie, vârsta gestațională în săptămâni și următorii parametri biochimici: proteine totale serice, ureea și creatinina - toți acești parametri sunt factori de risc ai preeclampsiei. Rezultatele studiului au arătat că, creșterea fibronectinei serice este corelată cu obezitatea, gravidele în săptămânile 18-24, cu surplus de greutate fiind la risc mai mare de preeclampsie decât gravidele cu greutatea corespunzătoare vârstei sarcinii. Creșterea tensiunii arteriale la gravidele obeze poate rezulta prin reducerea perfuziei placentare și creșterea distruției vasculare, cu creșterea sintezei și a eliberării fibronectinei și a produșilor proinflamatorii. Leziunile inflamatorii sunt cunoscute în literatura medicală ca și patologie cu concentrații plasmatică considerabil mărite ale fibronectinei.(1,7,8)

Figura nr. 2. Comportamentul molecular al fibronectinei în unele boli



4. Rolul fibronectinei în bolile metabolice

Obezitatea ca atare, chiar și în afara sarcinii a fost studiată și este asociată, după majoritatea autorilor, cu valori crescute ale FN atât plasmatice cât și tisulare. S-a demonstrat creșterea valorilor FN plasmatice în obezitate (1,10), concentrația FN fiind corelată cu nivelul insulinei, cotizonului și al altor substanțe hormonale. Hipertiroidia, caracterizată prin excesul de hormoni tiroidieni T3 și T4, determină catabolizarea accentuată a FN și eliberarea din țesutul conjunctiv, cu creșterea valorilor acesteia în plasmă. În cazul pacienților diabetici, dozarea FN plasmatice evidențiază creșteri ale acesteia prin scăderea capacității FN de a se lega de colagen și heparină după glicozilare, cu perturbarea integrității matricei extracelulare și vasculare.

Concluzii:

Fibronectina poate fi un parametru de predicție, de diagnostic, de evoluție, prognostic și chiar de monitorizare a tratamentului nașterii premature prin dozări în dinamică a acesteia și o bună interpretare a valorilor, cunoscând comportamentul molecular al acesteia.

REFERINȚE

1. Băluna GR, Mut Popescu D. Fibronectina în patologie, Editura Medicală; 1995, p. 7-12.
2. Ruoslahti E, Integrins J. Clin. Invest; 1991. p. 87.
3. Dobreanu M. Biochimie clinică. Implicații practice, Editura Medicală; 2010. p. 269- 270,219-221.
4. Munteanu I. Tratat de Obstetrică, Editura Academiei Române; 2006. p. 497-500.
5. Kittelberger R, Davis P, Stehbins W. Distribution of type collagen, laminin, nidogen and fibronectin in haemodynamically stressed vascular wall. Histol Histopathol. 2010;5:161.
6. Honest H, et al. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: sistematic review BJOG. 2004;111:409-22.
7. Itemobong S, et al. Plasma fibronectin concentration in obese/overweigh pregnant women: a possible risk factor for preeclampsia Ind J Clin Biochem. 2011;187-192.
8. Mette N, Ozturk IH, Colpan L. Plasma fibronectin and urine glycosaminoglycan levels in rheumatic disease. Trop J Med Sci. 1998;28:437-41.