

Rola czynników wzrostu w patogenezie raka trzustki

Część II: Transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF), czynnik wzrostu nerwów (NGF)

The role of growth factors in pathogenesis of pancreatic cancer

Part II: Transforming growth factor beta (TGF- β), fibroblast growth factor (FGF),
nerve growth factor (NGF)

Marek Olakowski

Oddział Chirurgii Przewodu Pokarmowego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (4): 175–180

Słowa kluczowe: rak trzustki, transformujący czynnik wzrostu β , czynnik wzrostu fibroblastów, czynnik wzrostu nerwów.

Key words: pancreatic cancer, transforming growth factor β , fibroblast growth factor, nerve growth factor.

Adres do korespondencji: dr n. med. Marek Olakowski, Oddział Chirurgii Przewodu Pokarmowego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: olakom@mp.pl

Streszczenie

Transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) należy do rodziny dimerycznych, polipeptydowych czynników wzrostu. Reguluje on różne procesy komórkowe poprzez wiązanie się z 3 typami receptorów. W badaniach na liniach komórkowych wykazano, że TGF- β 1 może być jednym z czynników odpowiedzialnych za tworzenie się przerzutów raka trzustki (RT) do wątroby, przyczyniać się do miejscowej progresji nowotworu oraz pobudzać w guzach rozwój tkanki włóknistej (desmoplazja). W badaniach klinicznych, oceniających przydatność oznaczania TGF- β u chorych na RT, uzyskano różne wyniki. Czynniki wzrostu fibroblastów (FGFs) indukują odpowiedź biologiczną przez aktywację receptorów typu kinazy tyrozynowej (FGFRs). W badaniach klinicznych stwierdzono korelację między nadekspresją FGFs w komórkach raka a stopniem zaawansowania guza oraz skróceniem czasu przeżycia chorych. Czynniki wzrostu nerwów (NGF) jest członkiem rodziny neurotrofin. Wiąże się on z 2 typami receptorów, które mają aktywność kinazy tyrozynowej. Wysoki poziom ekspresji receptorów dla NGF częściej obserwuje się w przypadku naciekania przez nowotwór przestrzeni okołonerwowych.

Abstract

Transforming growth factor beta (TGF- β) belongs to the family of dimeric polypeptide growth factors. It regulates various cellular processes through binding to three types of receptors. Studies with cell lines have shown that TGF- β 1 may be one of the factors responsible for liver metastases, which contributes to local tumour progression and stimulates desmoplastic reaction in tumours. In clinical studies establishing the usefulness of TGF- β measurements in patients with pancreatic cancer various results have been demonstrated. Fibroblast growth factors (FGFs) induce a biological reaction through activation of tyrosine kinase receptors. In clinical studies a correlation between overexpression of FGFs in pancreatic cancer cells and the stage of tumour and survival has been shown. Nerve growth factor (NGF) is a member of the neurotrophin family. It binds to two types of receptor having tyrosine kinase activity. High expression of NGF receptors is more frequently observed in the case of cancer infiltration of perineural spaces.

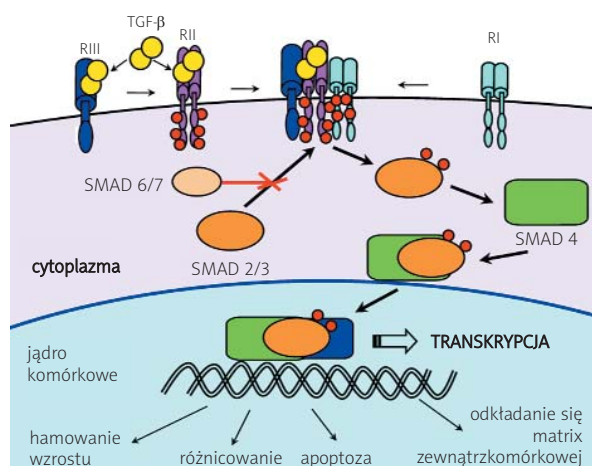
Transformujący czynnik wzrostu guza β (TGF- β)

TGF- β (ang. *transforming growth factor β*) należy do rodziny dimerycznych, polipeptydowych czynników wzrostu, w której skład wchodzi białka morfogeniczne kości i aktywiny. Istnieją 3 izoformy TGF- β – 1., 2. i 3. – które różnią się stopniem powinowactwa do receptorów. Każdą izoformę koduje odrębny gen, którego

ekspresja w danej tkance podlega odrębnej regulacji. Ekspresję mRNA dla TGF- β 1 obserwuje się w komórkach śródbłonka, hematopoetycznych oraz tkanki łącznej, TGF- β 2 w komórkach nabłonka oraz neuronach, natomiast TGF- β 3 w komórkach mezenchymalnych. TGF- β reguluje różne procesy komórkowe, tj. proliferację, różnicowanie, rozwój zarodkowy, oraz uczestniczy w procesie

gojenia się ran i angiogenezie przez wiązanie się z 3 typami receptorów powierzchniowych. Receptory typu I i II zawierają w swoich wewnątrzkomórkowych domenach kinazy serynowo-treoninowe, które inicjują przekaźnictwo sygnałów przez fosforylację różnych czynników transkrypcyjnych, określanych jako białka Smad (ryc. 1.) [1].

Przekaźnictwo sygnałów w układzie receptora TGF- β może odbywać się również w sposób niezależny od białek Smad, a cząsteczki aktywowane podczas tego proce-



Ryc. 1. Schemat układu przekaźnictwa sygnału, w którym uczestniczy TGF- β wg [1] w modyfikacji własnej

W przestrzeni zewnątrzkomórkowej TGF- β wiąże się albo z receptorem typu III, który prezentuje TGF- β receptorowi typu II, albo bezpośrednio z receptorem typu II na błonie komórkowej. Związanie się TGF- β z receptorem typu II powoduje przyłączenie się do tego kompleksu receptora typu I i jego fosforylację. W wyniku fosforylacji dochodzi do aktywacji kinazy białkowej receptora RI, która powoduje fosforylację czynnika transkrypcyjnego Smad2 lub 3. Po fosforylacji Smad2 lub 3 wiąże się z Smad4 i kompleks ten przemieszcza się z cytoplazmy do jądra komórki. W jądrze kompleks Smad wchodzi w reakcję z różnymi czynnikami transkrypcyjnymi, regulując transkrypcję genów zależnych od TGF- β , które uczestniczą w odpowiedzi komórkowej na działanie TGF- β . Białka inhibitorowe Smad6 i Smad7 nie mają regionu ulegającego fosforylacji przez receptor typu I i w ten sposób zaburzają fosforylację białek Smad2 lub Smad3 przez RI

Fig. 1. TGF- β signalling network according to [1] in own modification

In the extracellular space TGF- β binds either to the type III TGF- β receptor (RIII), which presents it to the type II receptor (RII), or directly to RII on the cell membrane. The binding of TGF- β to RII leads to binding of the type I receptor (RI) to the complex and the phosphorylation of RI. The phosphorylation activates the RI protein kinase, which then phosphorylates the transcription factor Smad2 or Smad3. Phosphorylated Smad2 or Smad3 binds to Smad4 and the complex moves from the cytoplasm into the nucleus. In the nucleus the Smad complex interacts with various transcription factors to regulate the transcription of TGF- β -responsive genes which mediate the effects of TGF- β at the cellular level. Inhibitory Smad6 and Smad7 lack the region phosphorylated by RI and thus interfere with the phosphorylation of Smad2 or Smad3 by RI

su łączą się z innymi układami receptorów, tj. kinazą tyrozynową czy receptorami związanymi z białkiem G [2].

Mutacje w genach kodujących TGF- β , jego receptory i molekuly przekaźnikowe mają istotne znaczenie w patogenezie nowotworów, m.in. raka trzustki (RT) [3].

W badaniach na liniach komórkowych wykazano, że TGF- β 1 może być jednym z czynników odpowiedzialnych za tworzenie się przerzutów RT do wątroby [4], przyczyniać się do miejscowej progresji nowotworu [5] oraz pobudzać rozwój tkanki włóknistej (desmoplazja) w guzach [6]. W badaniach klinicznych uzyskiwane są różne wyniki. Friess i wsp. [7] wykazali związek między nadekspresją TGF- β 2 w komórkach raka a stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu. W badaniu wyinków z guzów nowotworowych dodatnią reakcją immunohistochemiczną na obecność TGF- β 1 stwierdzono w 47% badanych preparatów, TGF- β 2 w 42%, TGF- β 3 w 40%, a stężenie mRNA dla TGF- β 1, TGF- β 2 i TGF- β 3 w komórkach RT było odpowiednio 11, 7 i 9 razy większe niż w komórkach trzustki prawidłowej. Dłuższe przeżycie po operacji autorzy obserwowali u chorych, u których w komórkach raka nie stwierdzono ekspresji TGF- β .

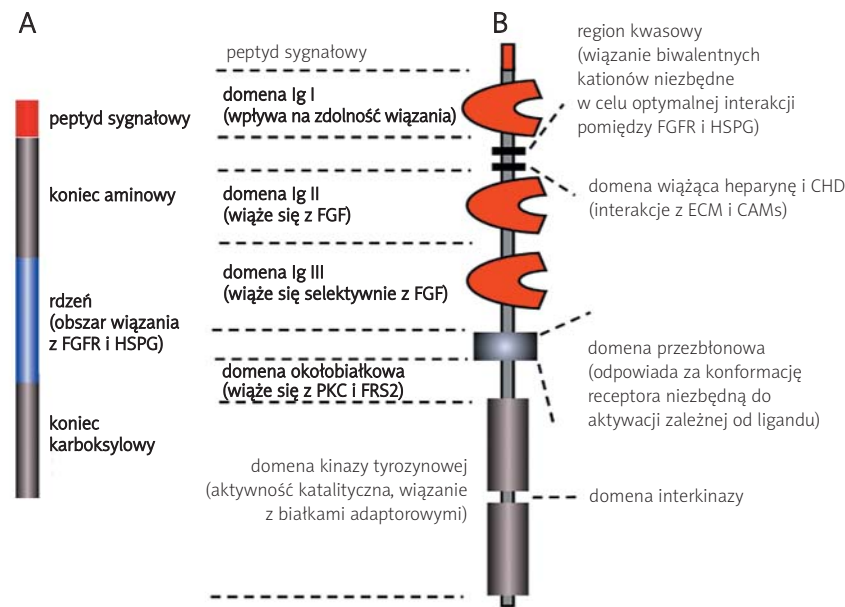
Culhaci i wsp. [8] dowiedli, że ekspresja TGF- β 1 w komórkach RT ma związek ze wzrostem guza oraz tworzeniem się przerzutów. Inni autorzy [9, 10] zaobserwowali, że chorzy na RT z nadekspresją TGF- β 1 w komórkach nowotworowych żyli dłużej niż ci, u których jej nie stwierdzono, i uważają, że oznaczanie tego czynnika można wykorzystać w prognozowaniu.

Istnieją również prace [11], w których nie zaobserwowano żadnych korelacji między ekspresją TGF- β w komórkach nowotworowych a parametrami patologicznymi i klinicznymi chorych na RT.

Zwiększenie liczby receptorów TGF- β I i TGF- β II w komórkach RT stwierdza się w zaawansowanych guzach nowotworowych. Stężenie mRNA kodującego receptory TGF- β I i TGF- β II jest w nich odpowiednio 8 i 4,5 razy większe niż w komórkach trzustki prawidłowej. Dodatni odczyn immunohistochemiczny na obecność receptora typu I stwierdzono w 73% preparatów, receptora typu II w 56%, a obu receptorów równocześnie w 54% [12]. Nie zaobserwowano natomiast zwiększenia liczby receptorów typu III w komórkach RT [13].

Czynniki wzrostu fibroblastów (FGFs)

FGFs (ang. *fibroblast growth factors*) są dużą rodziną polipeptydowych czynników wzrostu, która stale się powiększa i obecnie liczy 23 członków [14]. Polipeptydy wchodzące w jej skład mają masę molekularną wynoszącą 17–34 kD, a ich struktura jest zbudowana w 13–71% z aminokwasów homologicznych. Większość FGFs jest łatwo wydzielana przez komórki do środowiska zewnątrzkomórkowego, gdzie wiąże się z glikozoamino-



Ryc. 2. Struktura FGF i FGFR wg [16] w modyfikacji własnej

A) białko FGF zawiera w swojej strukturze sekwencję sygnową oraz region rdzeniowy, w którym znajdują się miejsca wiązania dla receptora i HSPG; B) struktura receptora FGFR składa się z następujących domen – Ig, części kwasowej, domeny wiążącej heparynę, domeny homologicznej do CAM-CHD, domeny przezbłonowej oraz domeny kinazy tyrozynowej

HSPG (ang. heparan sulfate proteoglycan) – proteoglikan siarczanu heparanu, CAM (ang. cell adhesion molecule) – cząsteczka adhezyjna, CHD – domena homologiczna do CAM, ECM (ang. extracellular matrix) – matrix zewnątrzkomórkowa, PKC (ang. protein kinase C) – kinaza białka C, FRS2 – miejsca fosforylacji

Fig. 2. Structure of FGF and FGFR according to [16] in own modification

A) FGF protein contains a signal sequence and the core that contains receptor and HSPG-binding sites;

B) structure of FGFR consist of Ig domains, acidic box, heparin-binding domain, CAM-homology domain (CHD), transmembrane domain and tyrosine kinase domain

HSPG – heparan sulphate proteoglycan, CAM – cell adhesion molecule, CHD – CAM-homology domain, ECM – extracellular matrix, PKC – protein kinase C, FRS2 – phosphorylation sites

glikanami podobnymi do heparanu. Interakcje te stabilizują strukturę FGFs, ograniczają ich dyfuzję i uwalnianie do otaczającej przestrzeni. Podczas rozwoju embrionalnego FGFs uczestniczą w regulacji proliferacji, migracji i różnicowaniu komórek. U organizmów dorosłych pełnią one funkcję czynników homeostatycznych oraz biorą udział w naprawie tkanek w odpowiedzi na uraz [15].

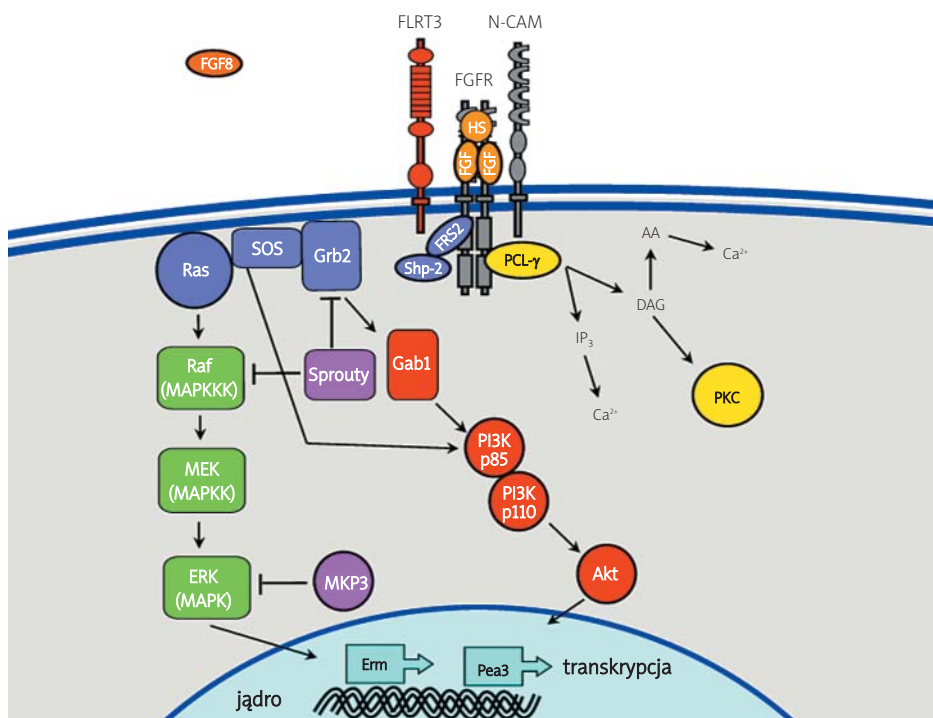
FGFs indukują odpowiedź biologiczną przez wiązanie się i aktywację receptorów FGFRs, które należą do podrodziny receptorów powierzchniowych typu kinazy tyrozynowej. Część zewnątrzkomórkowa receptora składa się z domen immunoglobulinopodobnych (Ig), które są niezbędne dla wiązania się z FGF (ryc. 2.). Między domenami Ig I i Ig II występuje region kwasowy, domena wiążąca heparynę i CHD (ang. cell adhesion molecule homology domain). Domeny te warunkują interakcje receptora ze składnikami matrix zewnątrzkomórkowej, a w szczególności HSPGs (ang. heparan sulfate proteoglycans) i CAMs (ang. cell adhesion molecules). Część wewnątrzkomórkowa receptora składa się z domeny okołobłonnej, domeny kinazy tyrozynowej i krótkiego końcowego

łańcucha karboksylowego. Receptory dla FGF, podobnie jak inne receptory typu kinazy tyrozynowej, przekazują sygnały zewnątrzkomórkowe do różnych układów cytoplazmatycznych. Przekazywanie sygnałów w układzie FGF może przebiegać 3 głównymi drogami (ryc. 3.) [16].

Wszystkie składowe tego układu, od polipeptydowych czynników wzrostu do czynników transkrypcyjnych, są potencjalnymi onkoproteinami. Zatem utrata regulacji na którymkolwiek etapie przekazywania sygnałów może doprowadzić do niekontrolowanego wzrostu komórki, przyczyniając się do rozwoju nowotworu [17]. FGFs odgrywają ważną rolę w patogenezie różnych chorób trzustki, w tym nowotworów [18].

W eksperymentach na liniach komórkowych wykazano, że FGF-1 i FGF-2 uczestniczą w regulacji adhezji, różnicowania i naciekania komórek RT [19].

W badaniach wycinków pochodzących z guzów nowotworowych dodatni odczyn immunohistochemiczny na obecność FGF-1 zaobserwowano w 60% badanych preparatów, a FGF-2 w 56%. Stwierdzono również znaczą-



Ryc. 3. Wewnątrzkomórkowy układ przekaźnictwa sygnałów, w którym pośredniczy FGFR wg [16] w modyfikacji własnej. Dla przejrzystości obrazu wiele składowych układu zostało pominiętych

Tworzenie się kompleksu FGF-heparyna-FGFR prowadzi do autofosforylacji receptora i aktywacji wewnątrzkomórkowej kaskady sygnałów obejmujących układ Ras/MAPK (kolor zielony), kinazy PI3/Akt (kolor czerwony), oraz PCL γ /Ca $^{2+}$ (kolor żółty). Białka uczestniczące w procesie aktywacji receptora przedstawiono w kolorze niebieskim

Kaskada Ras/MAPK ulega aktywacji przez wiązanie z Grb2 miejsca fosforylacji FRS2. Następnie powstały kompleks Grb2/SOS prowadzi do aktywacji Ras. Na ryc. pokazano 3 drogi, którymi FGFR może aktywować układ kinazy PI3/Akt. Pierwsza – Gab1 może wiązać się pośrednio z FRS2 przez Grb2, co powoduje fosforylację tyrozyny i aktywację układu PI3/Akt poprzez p85. Druga – podjednostka regulatorowa kinazy PI3-p85 może wiązać się z fosforylowanymi resztami tyrozyny receptora FGFR. Alternatywnie, aktywacja Ras może aktywować p110, która jest katalityczną podjednostką kinazy PI3

Fig. 3. Intracellular signalling pathways activated through FGFRs according to [16] in own modification. For illustrative clarity many components of the network have been omitted

Formation of FGF-heparin-FGFR complex leads to receptor autophosphorylation and activation of intracellular signalling cascades including the Ras/MAPK pathway (green), PI3 kinase (red) and PLC γ /Ca $^{2+}$ (yellow). Proteins connected with this process are in blue. The Ras/MAPK cascade is activated by binding of Grb2 to phosphorylated FRS2. Then formation of Grb2/SOS complex leads to the activation of Ras. Three routes by which FGFRs can activate PI3 kinase/Akt pathway are indicated. First – gab 1 can bind to FRS2 indirectly via Grb2 resulting in tyrosine phosphorylation and activation of PI3 kinase/Akt via p85. Second – the PI3 kinase-regulatory subunit p85 can bind to phosphorylated tyrosine residues of the FGFR. Alternatively, activated Ras can induce membrane localization and activation of the p110 catalytic subunit of PI3 kinase

całą korelację między nadekspresją obu rodzajów FGF w komórkach raka a stopniem zaawansowania guza oraz nadekspresją FGF-2 a skróceniem czasu przeżycia chorych [20]. Inni autorzy [21] wykazali, że ekspresja FGF-2 ściśle wiąże się z proliferacją komórek nowotworowych oraz komórek endotelialnych wewnątrz guza, a jego nadekspresja może przyczyniać się do progresji nowotworu.

Potwierdzono także udział FGF-5 w autokrynym i parakrynym szlaku stymulacji komórek nowotworowych do wzrostu *in vivo* [22].

Ocena nadekspresji receptora dla FGF w komórkach nowotworowych może być również markerem prognostycznym przydatnym dla chorych na RT. Dodatni odczyn immunohistochemiczny na obecność FGFR obserwowano

w 93,3% preparatów RT. Stwierdzono znaczącą statystycznie korelację między nadekspresją FGFR a rozprzestrzenianiem się nowotworu w przestrzeni zaotrzewnowej, przerzutami do węzłów chłonnych i stopniem zaawansowania guza. Chorzy, u których obserwowano niski poziom ekspresji FGFR w komórkach raka, mieli dłuższy czas przeżycia po operacji [23].

Czynnik wzrostu nerwów (NGF)

NGF (ang. *nerve growth factor*) jest członkiem rodziny neurotrofin (NT), w skład której wchodzi jeszcze inne czynniki, tj. BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*), NT-3, NT-4/5 czy NT-6. Inicjują one wzrost oraz różnicowanie neuronów obwodowych i ośrodkowych.

Neurotrofyny wiążą się z 2 typami receptorów p75 oraz p140 (Trk), który ma aktywność kinazy tyrozynowej. NGF charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptora TrkA. Receptor TrkB wiąże się z BDNF oraz NT4/5, TrkC tylko z NT-3, a p75 z każdą neurotrofiną. Po związaniu się receptora z ligandem kompleks ten jest internalizowany i wstecznie transportowany przez akson do ciała neuronu. Oba receptory ulegają dimeryzacji indukowanej ligandem, co aktywuje różne drogi przekazywania sygnałów. Receptor Trk pośredniczy w wywieraniu przez neurotrofyny wpływu na przeżycie oraz różnicowanie komórek przez układ zależny od ras. Z kolei receptor p75 uruchamia mniej poznane drogi przekazywania sygnałów i może modulować aktywność receptorów Trk [24].

NGF wywiera efekt mitogeny oraz ma zdolność do hamowania wzrostu komórek w zależności od ich typu. Czynniki ten np. indukuje wzrost oraz naciekanie komórek raka prostaty, piersi i płuc, natomiast znacząco hamuje proliferację w liniach komórkowych raka drobnokomórkowego płuc. Interakcje między NGF a receptorem TrkA mają również istotny wpływ na wzrost i rozprzestrzenianie się komórek RT. W badaniach na liniach komórkowych RT wykazano, że ich wzrost indukowany przez NGF zależy od poziomu ekspresji receptorów TrkA i p75 oraz stanu równowagi między nimi [25].

Jedną z charakterystycznych cech RT to jego zdolność do naciekania i migracji wzdłuż włókien nerwowych. Naciekanie przestrzeni okołonerwowych jest częstym powodem wznowy miejscowej i źle wpływa na prognozowanie w tym nowotworze. Choć dokładny mechanizm tego zjawiska nie jest znany, to ekspresja i rozmieszczenie neurotrofin oraz ich receptorów w komórkach RT sugeruje, że mogą one uczestniczyć w tym procesie [26, 27].

Receptory dla NGF znaleziono we wszystkich badanych preparatach RT u ludzi i liniach komórkowych. Wysoki poziom ekspresji TrkA częściej obserwowano w przypadku naciekania przez nowotwór przestrzeni okołonerwowych oraz jeżeli w wywiadzie chory zgłaszał silne dolegliwości bólowe. Przeciwnie relacje stwierdzono przy nadekspresji receptora p75. Analiza statystyczna wykazała, że wysoka ekspresja receptora p75 w komórkach raka wiąże się z dłuższym przeżyciem, natomiast TrkA z krótszym. Badanie ekspresji receptorów NGF może być przydatne w prognozowaniu [28].

Piśmiennictwo

- Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1350-9.
- Moustakas A, Heldin CH. Non-Smad TGF-beta signals. *J Cell Sci* 2005; 118: 3573-84.
- de Caestecker MP, Piek E, Roberts AB. Role of transforming growth factor-beta signaling in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1388-402.
- Teraoka H, Sawada T, Nishihara T i wsp. Enhanced VEGF production and decreased immunogenicity induced by TGF-beta 1 promote liver metastasis of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 612-7.
- Ellenrieder V, Hendler SF, Ruhland C i wsp. TGF-beta-induced invasiveness of pancreatic cancer cells is mediated by matrix metalloproteinase-2 and urokinase plasminogen activator system. *Int J Cancer* 2001; 93: 204-11.
- Lohr M, Schmidt C, Ringel J i wsp. Transforming growth factor-beta1 induces desmoplasia in an experimental model of human pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 550-5.
- Friess H, Yamanaka Y, Büchler MW i wsp. Enhanced expression of transforming growth factor beta isoforms in pancreatic cancer correlates with decreased survival. *Gastroenterology* 1993; 105: 1846-56.
- Culhaci N, Sagol O, Karademir S i wsp. Expression of transforming growth factor-beta-1 and p27Kip1 in pancreatic adenocarcinomas: relation with cell-cycle-associated proteins and clinicopathologic characteristics. *BMC Cancer* 2005; 5: 98-105.
- Coppola D, Lu L, Fruehauf J i wsp. Analysis of p53, p21WAF1 and TGF-beta1 in human ductal adenocarcinoma of the pancreas: TGF-beta1 protein expression predicts longer survival. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 16-23.
- Hashimoto K, Nio Y, Sumi S i wsp. Correlation between TGF-beta1 and p21 (WAF1/CIP1) expression and prognosis in resectable invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreas* 2001; 22: 341-7.
- Sears D, Erickson RA, Sayage-Rabie L i wsp. TGF-beta and p53 staining in CT-guided and endoscopic ultrasound fine-needle aspirates of pancreatic adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 828-32.
- Lu Z, Friess H, Graber H i wsp. Presence of two signalling TGF-beta receptors in human pancreatic cancer correlates with advanced tumour stage. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2054-63.
- Friess H, Yamanaka Y, Büchler M i wsp. Enhanced expression of the type II transforming growth factor beta receptor in human pancreatic cancer cells without alteration of type III receptor expression. *Cancer Res* 1993; 53: 2704-7.
- Yamashita T. Structural and biochemical properties of fibroblast growth factor 23. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 313-8.
- Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol* 2001; 2: 3005.
- Böttcher RT, Niehrs C. Fibroblast growth factor signaling during early vertebrate development. *Endocr Rev* 2005; 26: 63-77.
- Powers CJ, McLeskey SW, Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7: 165-97.
- Kornmann M, Beger HG, Korc M. Role of fibroblast growth factors and their receptors in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1998; 17: 169-75.
- El-Hariry I, Pignatelli M, Lemoine NR. FGF-1 and FGF-2 modulate the E-cadherin/catenin system in pancreatic adenocarcinoma cell lines. *Br J Cancer* 2001; 84: 1656-63.
- Yamanaka Y, Friess H, Büchler M i wsp. Overexpression of acidic and basic fibroblast growth factors in human pancreatic cancer correlates with advanced tumor stage. *Cancer Res* 1993; 53: 5289-96.

21. Yamazaki K, Nagao T, Yamaguchi T i wsp. Expression of basic fibroblast growth factor (FGF-2)-associated with tumour proliferation in human pancreatic carcinoma. *Virchows Arch* 1997; 431: 95-101.
22. Kornmann M, Ishiwata T, Beger HG i wsp. Fibroblast growth factor-5 stimulates mitogenic signaling and is overexpressed in human pancreatic cancer: evidence for autocrine and paracrine actions. *Onkogene* 1997; 15: 1417-24.
23. Ohta T, Yamamoto M, Numata M i wsp. Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor in human pancreatic carcinomas. *Br J Cancer* 1995; 72: 824-31.
24. McDonald NQ, Chao MV. Structural determinants of neurotrophin action. *J Biol Chem* 1995; 270: 19669-72.
25. Zhu ZW, Friess H, Wang L i wsp. Nerve growth factor exerts differential effects on the growth of human pancreatic cancer cells. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 105-12.
26. Schneider MB, Standop J, Ulrich A i wsp. Expression of nerve growth factors in pancreatic neural tissue and pancreatic cancer. *J Histochem Cytochem* 2001; 49: 1205-10.
27. Zhu Z, Friess H, diMola FU i wsp. Nerve growth factor expression correlates with perineural invasion and pain in human pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2419-28.
28. Zhang Y, Dang C, Ma Q i wsp. Expression of nerve growth factor receptors and their prognostic value in human pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2005; 14: 161-71.