

## IGF2: OPOMÍJENÝ HORMON Z RODINY INZULINU S VÝZNAMNÝM TERAPEUTICKÝM POTENCIÁLEM

Článek je věnován 70. výročí založení Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR v Praze.

TEREZA TURNOVSKÁ, JIŘÍ JIRÁČEK a LENKA ŽÁKOVÁ

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám.2, 166 10 Praha 6, Česká republika  
tereza.turnovska@uochb.cas.cz

Inzulinu podobný růstový faktor 2 patří, spolu s několika dalšími inzulinu podobnými peptidy, do evolučně konzervované rodiny signálních molekul, které jsou nezbytné pro normální buněčnou proliferaci a vývoj mozku. Dřívější studie se zaměřovaly převážně na jeho úlohu v embryonálním vývoji a kancerogenezi. V posledních letech byly odhaleny nové poznatky týkající se role inzulinu podobného růstového faktoru 2 v centrální nervové soustavě, zejména jeho význam pro učení, konsolidaci paměti a zlepšení kognitivních funkcí. I přes stále ne zcela prozkoumanou fyziologickou roli inzulinu podobného růstového faktoru 2 se v našem článku snažíme podrobněji popsat a vysvětlit jeho známé funkce a diskutovat jeho potenciální využití, včetně možné aplikace v léčbě neurodegenerativních onemocnění.

**Klíčová slova:** IGF2, inzulin, inzulinový receptor, IGF2 receptor, kancerogeneze, neurodegenerativní choroby, embryogeneze

### Obsah

1. Úvod
2. Inzulinu podobný růstový faktor 2 (IGF2)
  - 2.1. Vazební partneri IGF2
  - 2.2. Fyziologické funkce IGF2
    - 2.2.1. Fyziologický význam v růstu a vývoji
    - 2.2.2. IGF2 a kancerogeneze
    - 2.2.3. IGF2 v nervové soustavě
  - 2.3. Analogy IGF2
3. Závěr

### 1. Úvod

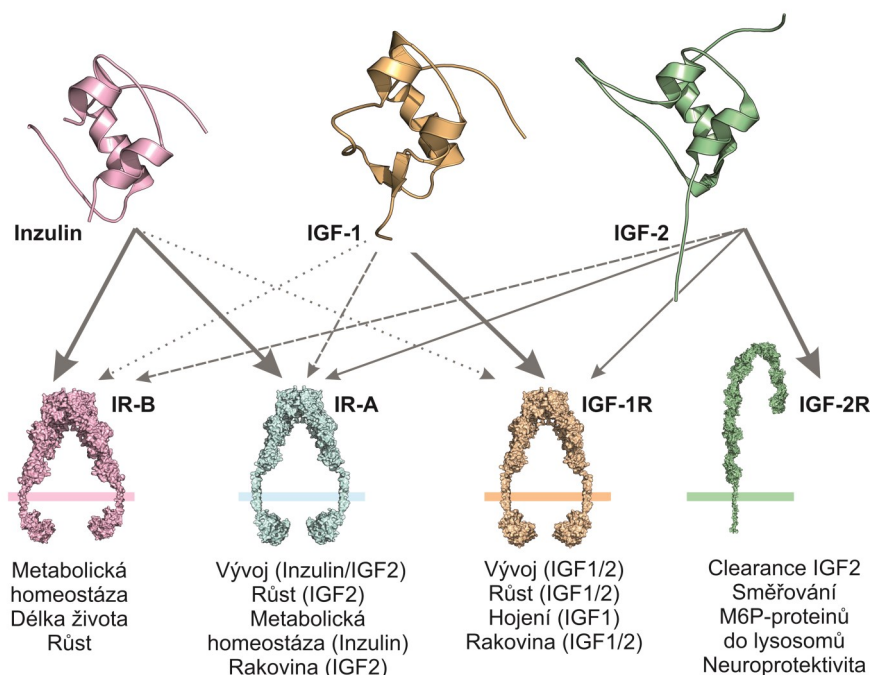
Inzulinu podobný růstový faktor 2 (IGF2) patří, společně se svými známějšími „kolegy“, inzulinem a inzulinu podobným růstovým faktorem 1 (IGF1), do rodiny inzulinu podobných hormonů, tzv. inzulinové rodiny. Tato rodina obsahuje kromě již zmíněných peptidů tři relaxiny (H1–H3) a čtyři inzulinu podobné peptidy (INSL3–INSL6)<sup>1</sup>. I přes jejich rozdílné fyziologické funkce a poměrně nízkou sekvenční homologii si tyto peptidy zachovávají velmi podobnou terciární strukturu, na které má největší podíl zejména přítomnost šesti cysteinů v konzervovaných pozicích tvořících tři stabilizující disulfidové můstky<sup>1</sup>.

Vzájemná strukturní podobnost inzulinu, IGF1 a IGF2 zajišťuje schopnost těchto molekul vázat se nejen na své primární receptory, ale i na receptory ostatních členů inzulinové rodiny peptidů. Těmito receptory jsou tři receptoro-

vé tyrosinkinasy, konkrétně dvě izoformy inzulinového receptoru (IR-A a IR-B) a receptor pro IGF1 (IGF1R), a strukturně zcela odlišný receptor pro IGF2 (IGF2R) (obr. 1). Například inzulin se kromě svých primárních receptorů IR-A a IR-B váže, i když slaběji, i na IGF1R. Obdobně je IGF1 schopen vázat se nejen na IGF1R, ale i na IR-A. IGF2 se váže primárně na IGF2R, stejně tak má ale poměrně vysokou afinitu k IR-A a IGF1R. Naopak na IGF2R se IGF1 váže jen minimálně a inzulin vůbec. IGF2, jehož množství je v dospělém organismu několiknásobně vyšší než množství ostatních inzulinu podobných peptidů, interaguje tedy s několika různými receptory, v důsledku čehož má tento peptid široké spektrum fyziologických účinků. Hraje roli zejména v prenatálním vývoji a růstu organismu, z patologických stavů je významným faktorem ve vzniku a progresi některých druhů rakovinného bujení a v poslední době se velmi diskutuje jeho role v centrální nervové soustavě.

### 2. Inzulinu podobný růstový faktor 2 (IGF2)

Produkce IGF2 v buňce je složitý proces regulovaný velmi komplexními, komplikovanými procesy. Vzhledem ke zmíněným fyziologickým účinkům tohoto peptidu vede její deregulace často ke vzniku závažných onemocnění. Poruchy exprese *Igf2* jsou často pozorovány například v nádorových tkáních závislých na IGF2. I proto lze předpokládat, že produkce IGF2 vyžaduje přísnou kontrolu. Obecný mechanismus této regulace produkce IGF2 je



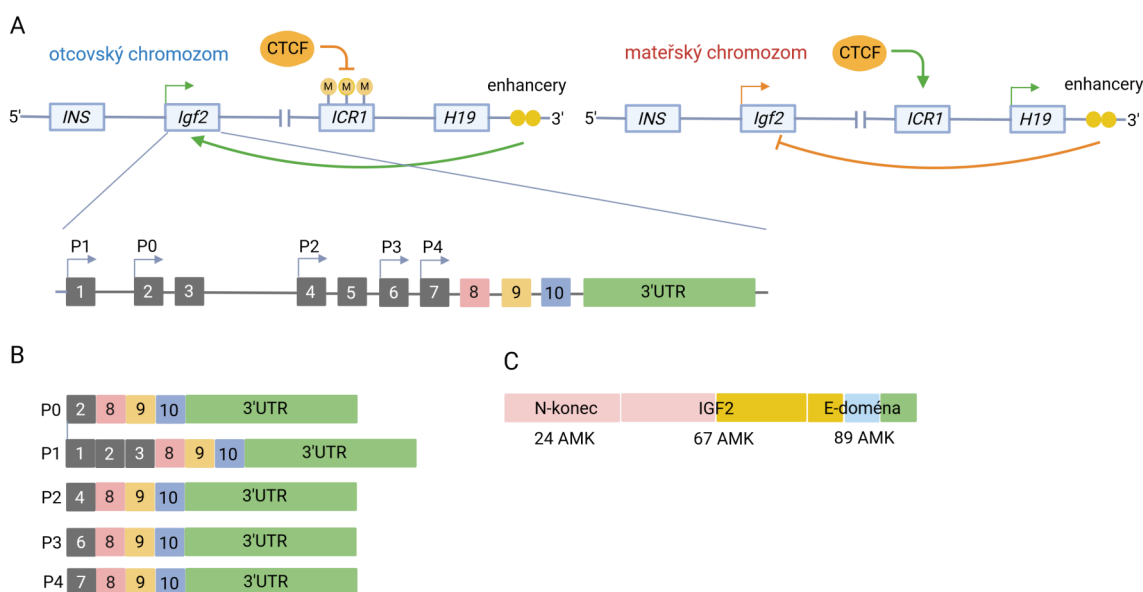
Obr. 1. **Inzulin/IGF systém.** Síla jednotlivých interakcí mezi hormony a jejich receptory je vyjádřena silou a přerušováním jednotlivých šipek

následovný. Gen *Igf2* o velikosti 30 kbp společně s genem pro inzulin (*Ins*) a neproteinogenním genem *H19* leží na krátkém raménku chromozomu 11 (11p15.5) (obr. 2A)<sup>2</sup>. Obsahuje 10 exonů a 5 promotorů, ze kterých probíhá transkripce. Vzniká tak 5 různých pre-RNA, všechny však obsahují 3'UTR, netranslatovanou část, tedy sekvenci, ze které nevzniká protein, a exony 8, 9 a 10, které kódují prekurzory IGF2 (obr. 2B)<sup>3</sup>. Aktivita jednotlivých promotorů závisí na typu tkáně a vývojovém stádiu jedince<sup>4</sup>.

Expresí genu *Igf2* je monoalelická (probíhá pouze z otcovské alely chromozomu) a úzce souvisí s expresí zmíněného genu *H19*. Ten je rovněž exprimován pouze z jedné alely, tentokrát však z mateřské. Tento způsob regulace genové exprese je označován genomový imprinting<sup>3,5</sup>. Genomový imprinting využívá metylace různých oblastí genů, která ovlivňuje vazbu zesilovače (enhanceru) a dalších DNA-vazebných proteinů. V případě *Igf2* je na otcovském chromozomu methylována oblast ICR1 (imprinting control region 1) ležící mezi *Igf2* a *H19*. Tato methylace znemožňuje vazbu proteinu transkripčního faktoru CTCF (CTCF), který tak nebrání vazbě zesilovačů a exprese genu *Igf2* probíhá<sup>6</sup>. Změna konformace chromatinu při vazbě zesilovačů na promotory *Igf2* zároveň znemožňuje expresi *H19*. V případě mateřského chromozomu je tomu naopak. Oblast ICR1 není methylována, nasedá na ni tedy protein CTCF, který brání vazbě zesilovačů a potlačuje tak expresi genu *Igf2*. Zároveň se nemění konformace chromatinu, čímž je umožněna exprese genu *H19* (obr. 2A)<sup>3,5</sup>.

Translací mRNA vzniká 180 aminokyselin dlouhý prekurzor IGF2 (pre-pro-IGF2) složený z N-koncové signální sekvence a domén B, C, A, D, E (cit.<sup>3,7</sup>). V endoplazmatickém retikulu je odštěpen N-konec, vzniká tak 156 aminokyselin dlouhý pro-IGF2 (obr. 2C). Doména E pro-IGF2 je dále glykosylována v Golgiho aparátu a pro-protein konvertasa 4 (PC4) katalyzuje štěpení peptidových vazeb za aminokyselinami v pozicích 67, 87 a 104 (cit.<sup>8</sup>). Vzniká tedy maturovaný 67 aminokyselin dlouhý IGF2 a dvě delší formy IGF2, souhrnně nazývané jako big-IGF2. Maturovaný IGF2 je následně sekretován do krve, kde cirkuluje v koncentraci asi 700 ng ml<sup>-1</sup> a je v naprosté většině vázán na vazebné proteiny pro IGF (IGFBP)<sup>9</sup>.

Terciární struktura maturovaného IGF2 byla původně odhadnuta na základě struktury inzulinu. Poprvé byla upřesněna v roce 1994 pomocí NMR (cit.<sup>10</sup>) (obr. 3). Byla potvrzena přítomnost 4 domén (B, C, A, D) (obr. 4). Doména B zahrnuje prvních 32 aminokyselin N-koncové části peptidu. S řetězcem B inzulinu sdílí 50% sekvenční homologii. Doména C hormonu IGF2 navazuje na doménu B (aminokyseliny 33–40), a je obdobou C-peptidu proinzulinu, který se ale v inzulinu finálně vyštěpuje. Obdobou řetězce A inzulinu je pak ve struktuře IGF2 doména A, kterou tvoří aminokyseliny 41–61. Doména D (aminokyseliny 62–67) vytváří C-konec peptidu. Stejně jako molekula inzulinu, i IGF2 obsahuje 3 disulfidové můstky, konkrétně mezi cysteiny v pozicích 9–47, 21–60 a 46–51. Strukturu dále stabilizují tři  $\alpha$ -helixy. Dva se nacházejí v doméně A (Glu44-Arg49, Leu53-Tyr59), kde jsou vůči sobě



Obr. 2. **Regulace exprese *Igf2* genu.** A) Uspořádání genů na krátkém raménku chromozomu 11 (11p15.5) a mechanismus regulace exprese *Igf2* – genomový imprinting. *INS* – gen pro inzulin, *Igf2* – gen pro inzulinu podobný růstový faktor 2, *ICR1* – kontrolní oblast imprintingu – na otcovském chromozomu methylovaná (M), na mateřském chromozomu bez methylace, *H19* – neproteinogenní gen, CTCF – DNA vazební protein, P0–P4 – promotory genu *Igf2*, černé boxy 1–7 – nekódující introny genu *Igf2*, barevné boxy 8, 9, 10 – exony kódující prekurzory IGF2, 3'UTR – netranslatovaná část *Igf2*; B) Transkripty (mRNA) vznikající přepisem *Igf2*; C) Translaci vznikající prekurzor IGF2 – 180 aminokyselin dlouhý pre-pro-IGF2

v antiparalelním uspořádání, jeden je pak v doméně B (Glu12-Cys21).

### 2.1. Vazební partneři IGF2

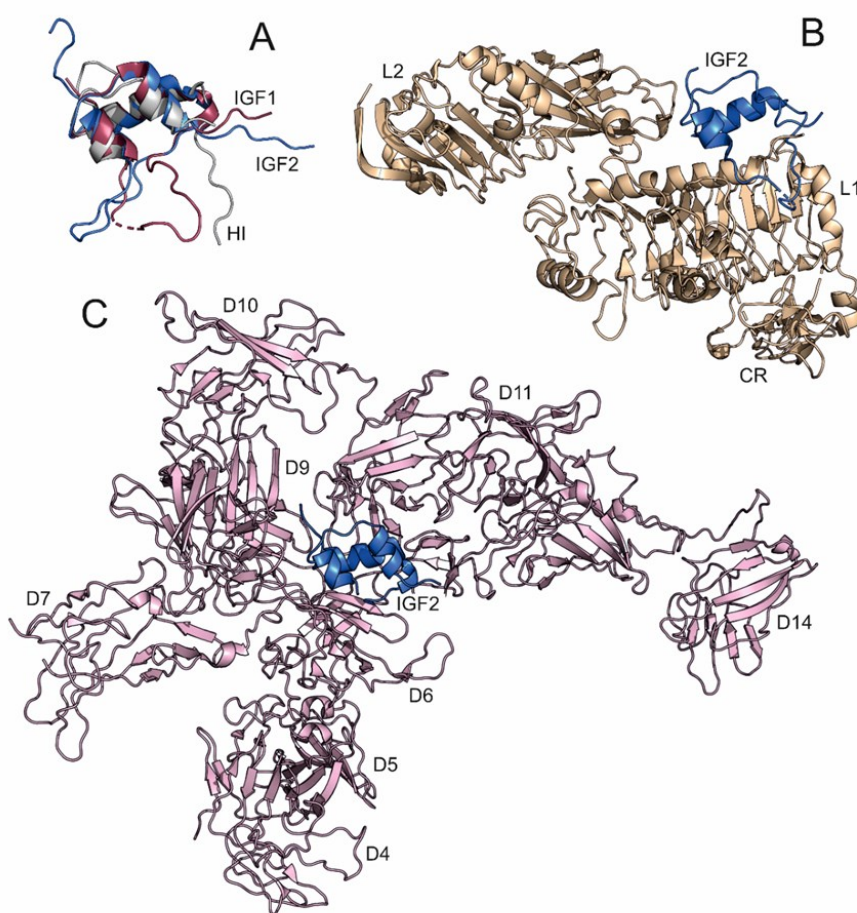
Jak již bylo řečeno, strukturní podobnost IGF2 s inzulinem a IGF1 umožňuje jeho vazbu na různé receptory inzulinu a inzulinu podobných peptidů. Díky tomu dokáže ovlivňovat různé fyziologické procesy (obr. 1). Jak jeho název napovídá, jednou z jeho hlavních funkcí je regulace růstu a vývoje tkání. Předpokládá se, že je tato jeho funkce zprostředkována prostřednictvím IGF1R, případně IR-A (cit.<sup>11</sup>). Oba tyto transmembránové receptory se vyskytují na povrchu téměř všech buněk v organismu. Na IR-B se IGF2 váže poměrně slabě. Důvodem této slabé vazby je přítomnost 12 aminokyselin pocházejících z exonu 11 genu pro inzulinový receptor. Tyto aminokyseliny jsou přítomny pouze v případě IR-B, u IR-A chybí<sup>12</sup>.

Všechny tyto receptory (IR-A, IR-B i IGF1R) jsou 2( $\alpha\beta$ ) homodimery s extracelulárními doménami zaujímavými v apo-formě antiparalelní tvar písmene  $\Lambda$  (obr. 5A). Každý homodimer je složen ze dvou monomerů, přičemž každý monomer je tvořen extracelulárním  $\alpha$ -řetězcem (130–135 kDa) a transmembránovým  $\beta$ -řetězcem (90–97 kDa).  $\alpha$ -řetězec tvoří domény L1, CR, L2, FnIII-1, FnIII-2 a  $\alpha$ -CT,  $\beta$ -řetězec je tvořen doménami FnIII-2, FnIII-3 a transmembránovou a kinasovou doménou (obr. 5A, B).

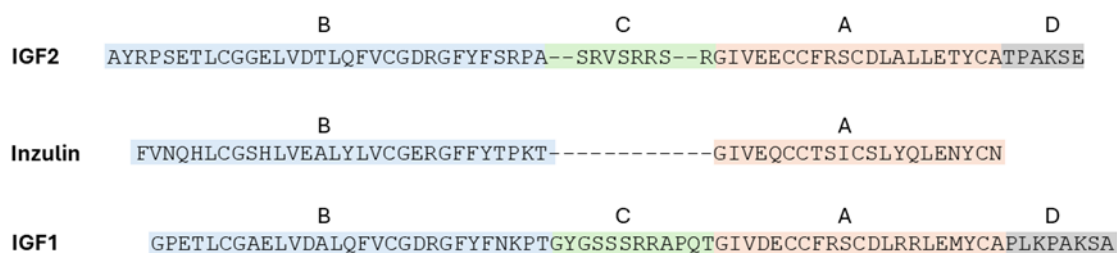
Monomerní jednotky homodimerů jsou vzájemně propojené disulfidovými můstky tvořenými cysteinovými rezidui extracelulárních  $\alpha$ -řetězců. Receptor tak vytváří dvě ekvivalentní vazebná místa. Po obsazení i jen jednoho z nich ligandem dochází k rozsáhlé změně konformace receptoru a následně k autofosforylaci tyrosinových zbytků na tyrosinkinasové doméně receptoru uvnitř buňky (obr. 5B)<sup>13</sup>. Jenné rozdíly v mechanismu vazby jednotlivých ligandů s jednotlivými receptory spouští rozdílné nitrobuněčné odpovědi vedoucí k odlišným biologickým efektům (obr. 1).

Roku 2013 byla publikována první struktura komplexu inzulinu se zkrácenou formou IR-A (cit.<sup>14</sup>). Od té doby bylo publikováno mnoho struktur komplexů inzulinu nebo IGF1 s jejich příslušnými receptory v různých rozlišeních<sup>15–18</sup>. V roce 2020 byla publikována struktura komplexu IGF2 s receptorem IGF1R v rozlišení 3,2 Å (cit.<sup>19</sup>), která odhalila, že vazebná místa na IGF1R pro IGF2 jsou velmi podobná vazebným místům, která se účastní interakcí inzulin:IR a IGF1:IGF1R (cit.<sup>13,16,20</sup>).

Receptorem zodpovědným za kontrolu hladiny volného IGF2 v krevním řečišti je zejména IGF2R. Je to asi 300 kDa velký transmembránový glykoprotein patřící do lektinové rodiny typu P (cit.<sup>21</sup>) (obr. 5C). Tento receptor, nazývaný také kation-nezávislý manosa-6-fosfátový receptor, je cílovým receptorem rovněž některých 6-fosfomannosylovaných proteinů (nejčastěji lysosomálních en-



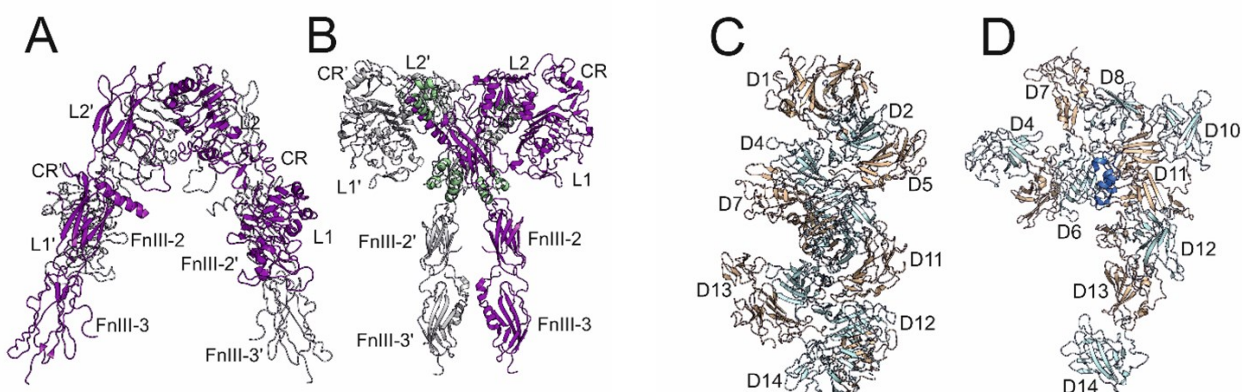
Obr. 3. Terciární struktury inzulínu, IGF1 a IGF2. (A) Překryv terciárních struktur lidského inzulínu (HI) (bílá, PDB 6SOF), IGF1 (tmavě růžová, PDB 1GZR) a IGF2 (modrá, PDB 1IGL); (B) IGF2 v komplexu s částí IGF1R (PDB 6VWI) (L1, L2 – domény bohaté na leucin, CR – doména bohatá na cysteinu); (C) IGF2 v komplexu s částí M6P/IGF2R (PDB 6UM2) (D4–D14 – domény 4–14 M6P/IGF2R)



Obr. 4. Primární struktura IGF2, inzulínu a IGF1. Označení, uspořádání a vzájemné porovnání jednotlivých domén

zymů). Vazbu ligandů zajišťuje 15 homologních extracelulárních domén (každá o 124–192 aminokyselinách) s 14–28 % sekvenční identitou. Domény 3, 5, 9 a 15 jsou zodpovědné za vazbu mannosylovaných glykoproteinů, doména 11 s přispěním domény 13 váže IGF2 (obr. 5D). Receptor navádí jak lysosomální enzymy (z trans-Golgiho aparátu), tak IGF2 (z buněčného povrchu) do endosomů

a lysosomů. Uvádí se, že pouze 5–10 % z celkového množství IGF2R se nachází na buněčném povrchu, zbytek cirkuluje uvnitř buněk mezi trans-Golgiho aparátem a endosomy<sup>22</sup>. Jinými slovy, receptor je s navázaným ligandem internalizován a přes časné a pozdní endosomy dopravuje ligand až do lysosomů, kde je tato molekula degradována (případ IGF2) či vykonává svou proteolytic-



Obr. 5. **Struktura inzulínového receptoru.** (A) Schématické znázornění apo-formy inzulínového receptoru (PDB 3LOH). Každý z protomerů receptoru je vyznačen jinou barvou (L1, L2 – domény bohaté na leucin, CR – doména bohatá na cystein, FnIII – doména tvořená fibronektinem typu III); (B) Aktivovaná forma IR receptoru (PDB 6PXV). Navázané molekuly inzulínu jsou vyznačeny zeleně; (C) Apo-forma IGF2R (PDB 6UM1); (D) IGF2R s navázaným IGF2 (modře) (PDB 6UM2) (D1–D14 – domény 1–14 M6P/IGF2R)

kou funkci (případ lysosomálních enzymů)<sup>23</sup>. Samotný IGF2R je recyklován a z pozdních endosomů se vrací na buněčnou membránu či do trans-Golgiho aparátu.

Dosud bylo uveřejněno poměrně velké množství struktur různě velkých konstruktů IGF2R bez ligandu nebo s navázaným IGF2 (cit.<sup>21,24,25</sup>). V roce 2020 byla publikována studie cryo-EM struktury apo-formy IGF2R (domény 4–14) i IGF2R s navázaným IGF2 (obr. 5C, 5D)<sup>26</sup>. IGF2R je také schopen tvořit v plazmatické membráně dimery<sup>27</sup> a tato dimerizace může dopomáhat ke stabilizaci domény 11 s navázaným IGF2 navíc ještě s přispěním fibronektinové domény 13 (cit.<sup>28</sup>).

Přesto, že IGF2R postrádá katalytickou intracelulární doménu s kinasovou aktivitou, je podle některých starších výzkumů schopen prostřednictvím receptorů spřažených s G-proteiny (GPCR) přímým nebo nepřímým způsobem iniciovat signalizaci a ovlivňovat fosforylaci proteinů zapojených do GPCR signální kaskády<sup>29</sup>. V současné době je velmi intenzivně diskutována role IGF2R v centrální nervové soustavě (viz kapitola Fyziologické funkce IGF2).

Působení IGF2 a jeho biodostupnost jsou precizně regulovány jeho interakcí s rozpustnými IGF vazebnými proteiny (IGFBP). IGF vazebné proteiny udržují IGF2 v cirkulaci a dopravují ho k cílovým tkáním<sup>9</sup>. Dosud bylo identifikováno šest vazebných proteinů. Vazbou na některý z nich je významně prodloužen biologický poločas IGF2. Relativní afinita IGF2 k jednotlivým IGFBP je různá, ale je vyšší než afinita IGF2 k IGF1R (cit.<sup>9,30</sup>). IGF2 ve vazbě na IGFBP3 a IGFBP5 může navíc tvořit mnohem větší ternární komplex s proteinem ALS (tzv. kyselou labilní podjednotkou – z angl. acide labile subunit). Tím je mnohonásobně zvýšena stabilita komplexu a prodloužen jeho biologický poločas. Odhaduje se, že volný IGF2 má biologický poločas v krevní plazmě 5–10 minut, v binárním komplexu s IGFBP kolem 30 minut a v ternárním komplexu s ALS až 16–20 hodin.

## 2.2. Fyziologické funkce IGF2

Zásadní roli v organismu hraje IGF2 při regulaci fetálního růstu a diferenciaci. Jeho role v dospělém organismu je už méně zřejmá, avšak na rozdíl například od hloдавců je IGF2 v lidském těle produkován během celého života, a to v mnohem vyšších koncentracích než inzulín a IGF1. Jeho hladina je striktně regulována na úrovni exprese genu i na úrovni biodostupnosti pro vazbu na receptory, což naznačuje jeho významnou funkci v lidské fyziologii. Je prokázáno, že IGF2 dokáže ovlivňovat svalovou a tukovou tkáň, kosti, vaječníky a v některých částech mozku také neurogenezi<sup>31</sup>. Pozměněná exprese genu pro IGF2 se může projevit patologickými stavy, jakými jsou například obezita, diabetes, syndrom polycystických ovarií (PCOS), nemoci jater, rakovina či poruchy kognitivních funkcí. O nejvýznamnějších fyziologických funkcích se zmíníme v následujících kapitolách.

### 2.2.1. Fyziologický význam v růstu a vývoji

Oba IGF jsou společně s jejich membránovými receptory a IGF vazebnými proteiny klíčovými komponenty komplexního systému, který reguluje růst. Společně s růstovým hormonem jsou schopny fungovat jak v endokrinním, tak parakrinním či autokrinním módu. Jejich hladiny jsou přesně regulovány v prenatálním věku, v dětství, i v dospělosti. IGF1 reguluje růst od prenatálního období až do dospívání<sup>32</sup>, naproti tomu IGF2 hraje zásadní roli v růstu ve fetálním věku a později už růst těla ovlivňuje podle současných poznatků relativně málo, což je v kontrastu s jeho vysokými hladinami v dospělosti. I když je IGF2 syntetizován téměř ve všech orgánech, nejvíce se ho tvoří ve slinivce plodu a játrech v jakémkoliv věku<sup>33</sup>. Růstová funkce IGF2 je zprostředkována nejvíce IGF1 receptorem, významnou roli však hraje i jeho vazba na IR-A (cit.<sup>11</sup>).

Aktivace IR-A působením IGF2 byla prokázána například při podpoře obnovy nervových kmenových buněk. Tato aktivace vede k expanzi nervových progenitorových buněk. Pozitivní vliv na obnovu kmenových buněk byl pozorován i na jiných tkáních, například u středních nebo svalových kmenových buněk<sup>34,35</sup>. IGF2 navíc dokáže ovlivňovat diferenciaci adipocytů, příjem glukosy buňkami a také inzulinovou sekreci<sup>36</sup>.

Jakákoliv deregulace exprese *Igf2* vede k růstovým chorobám, jako je třeba Beckwithův-Wiedemannův syndrom (BWS), způsobený ztrátou genomového imprintingu genu *Igf2* nebo Silverův-Russelův syndrom způsobený ztrátou genomového imprintingu vedlejšího genu *H19*. Navíc jsou tyto dvě choroby spojeny s vyšším výskytem dětských tumorů, jako je například Ewingův sarkom nebo Wilmsův tumor<sup>37</sup>.

Důležité informace o roli IGF2, ale i IGF2R, poskytly zvířecí modely s deletovanými příslušnými geny<sup>38</sup>. Vyřazení genu *Igf2* snížilo životaschopnost myších mláďat, ale způsobilo jejich menší velikost (asi 60 %) oproti kontrolním myším. Delece *Igf2r* naproti tomu způsobila větší velikost (asi 140 % velikosti normálních jedinců), životaschopnost mláďat byla ale drasticky snížena a jen velmi málo z nich přežilo, a pokud ano, tak s růstovými deformacemi. Zajímavé bylo, že současná delece obou genů, *Igf2* a *Igf2r*, vedla k normálnímu přežití myši a ke zmenšení jejich velikosti (asi na 75 %). Z výsledků se dá usoudit, že růstové efekty IGF2 při vývoji embrya jsou zprostředkovány aktivací IGF1R a IR-A a ne IGF2R. IGF2R ale váže a blokuje podstatnou část IGF2 a pokud IGF2R chybí, příliš vysoká hladina IGF2 a jeho akce přes IGF1R a IR-A způsobuje nadměrnou stimulaci růstu, malformace a snížení životaschopnosti plodu.

### 2.2.2. IGF2 a kancerogeneze

Zvýšená produkce IGF2 může být příčinou mnoha zhoubných nádorů dětí i dospělých. Za nadměrnou produkci IGF2 může stát mnoho různých faktorů, jako je změna methylace DNA s následnou ztrátou imprintingu, změny v expresi genů transkripčních faktorů nebo změny v posttranskripčních nebo posttranslačních modulátorech exprese genu pro IGF2 (cit.<sup>39</sup>). Deregulace exprese genu pro IGF2 je velmi často zaznamenána u pacientů s rakovinou tlustého střeva a konečníku, rakovinou prsu, prostaty či plic.

Jednou z hlavních příčin vzniku a vývoje rakovinného bujení je ztráta imprintingu (LOI, z angl. loss of imprinting) *Igf2* genu. Ztrátou imprintingu dojde ke zvýšení exprese *Igf2*, buňky jsou tak vystavené vysoké hladině IGF2, což způsobuje růst tkání a podporu anti-apoptotických efektů<sup>40</sup>. Jedním z nejčastějších onemocnění spojených s LOI *Igf2* je BWS, který se projevuje nadměrným růstem jedince a vysokým rizikem tvorby nádorů<sup>41</sup>. A až u 90 % pacientů trpících tzv. Wilmsovým tumorem (rakovinou ledvin vyskytující se v dětství) byla zaznamenána LOI *Igf2* genu<sup>42</sup>. LOI *Igf2* byla objevena i u mnoha dalších typů rakoviny, např. u hepatoblastomů, rakoviny plic, rakoviny děložního čípku či rakoviny varlat<sup>39,43,44</sup>.

Deregulace produkce IGF2 se může projevit také při vzniku sarkomů, jako například rhabdomyosarkomu (sarkomu měkkých tkání) u dětí nebo Ewingova sarkomu (maligního nádoru kostí dětí a adolescentů)<sup>45</sup>.

IGF2 podporuje růst buněk zejména při jeho působení prostřednictvím IGF1R. Při aktivaci IGF1R pomocí IGF2 je proto umocněn vznik nádorů a tvorba metastáz. IGF2 může vznik nádorů způsobovat i při vazbě na IR-A. Tento receptor se nejčastěji vyskytuje v nediferencovaných zhoubných nádorech, kde je dokonce produkován přednostně před IGF1R (cit.<sup>46,47</sup>). V těchto typech nádorů je potom IR-A hlavním receptorem, který je zodpovědný za rakovintvorné účinky IGF2 (cit.<sup>48</sup>).

Nesprávné posttranslační zpracování pro-IGF2 (prekursoru IGF2) vede k navýšení hladin proforem IGF2 – již zmíněných big-IGF2. I jejich zvýšená hladina v organismu působí rakovintvorně, bývá spojována s tvorbou masivních nebo metastatických tumorů mnohdy s váhou převyšující kilogramy<sup>49</sup>. Hlavní nebezpečí těchto nesprávně zpracovaných proforem IGF2 spočívá velmi pravděpodobně v jejich zvýšené biodostupnosti a tedy vysokém proliferativním účinku. Formy big-IGF2 totiž vznikají v důsledku špatné nebo nepřítomné glykosylace E-domény pro-IGF2. V důsledku toho není molekula rozpoznána proteolytickými enzymy a E-doména tak není odštěpena. Tyto big-IGF2 mají pak kvůli své velikosti pozměněnou schopnost tvořit binární a ternární komplexy s IGF-vazebnými proteiny a kyselou labilní podjednotkou (ALS) a tím pádem zůstávají ve volných formách v krevním řečišti. Naopak jejich vazba na hlavní mitogenní receptory (IGF1R a IR-A) je ovlivněna pouze minimálně. Jejich biodostupnost je tak nebezpečně vysoká, což se může projevit ve vyšší proliferativní funkci<sup>50,51</sup>.

Role IGF2 v progresi rakoviny je stále mnohem méně charakterizována než role inzulinu a IGF1. Existují studie dokazující přímé zapojení IGF2 v primárním vzniku nádorů, progresi rakoviny a také v imunitní odpovědi či v mechanismu rezistence organismu na léčbu. V nádorových buňkách bývá *Igf2* exprimován více než *Igf1* a působí autokrinně i parakrinně, což umocňuje jeho vliv na průběh rakovinných onemocnění. Navíc IGF2 podporuje motilitu a schopnost invaze nádorových buněk, ovlivňuje fenotyp kmenových buněk, angiogenezi a podporuje schopnost nádorových buněk skrýt se před imunitním systémem organismu (immune evasion). Všechny tyto poznatky naznačují, že je IGF2 pleiotropním promotorem metastatického šíření u nádorů<sup>52</sup>.

### 2.2.3. IGF2 v nervové soustavě

Nezanedbatelnou roli má IGF2 i v nervové soustavě. IGF2R je produkován v neuronech celého mozku, zejména ale v hipokampu, kortexu, mozečku a mozkovém kmeni<sup>53</sup>. IGF2 je v centrální nervové soustavě rovněž produkován, a to v porovnání s ostatními inzulinu podobnými peptidy v relativně velkých množstvích. Jeho přítomnost byla prokázána např. v hypothalamu, hipokampu, kortexu, třetí mozkové komoře, amygdale, choroidním plexu a v leptomeningách<sup>54,55</sup>. O důvodu produkce obou těchto

molekul v mozku se intenzivně diskutuje. Obě jsou zmiňovány v souvislosti s kognitivními schopnostmi jedinců, především pak s upevňováním dlouhodobé paměti. Předpokládá se i jejich zapojení do molekulární podstaty různých patologických stavů (např. psychiatrických poruch či neurodegenerativních onemocnění), jejichž symptomem je právě porucha kognitivních funkcí. Konkrétní mechanismus působení těchto molekul v mozku nejen při zmíněných patologických stavech, ale i ve zdravém organismu, je však stále z velké části neobjasněn.

Proces formování dlouhodobé paměti stojí na *de novo* expresi mRNA a syntéze proteinů. Nově vzniklé proteiny se podílí na tvorbě strukturálních změn v synapsích neuronů. Právě ve formě změn v propojení synapsí v mozku jsou informace v paměti ukládány<sup>56</sup>. Počáteční impulz k transkripci nových genů dává transkripční faktor CREB (cAMP response element binding protein). Ten reaguje na zvýšenou hladinu cAMP po stimulaci příslušné signální dráhy neurotransmiterem v postsynaptickém neuronu. CREB se dále váže na promotor genu pro C/EBP $\beta$  (CCAAT enhancer binding protein). Ten působí v jádře rovněž jako transkripční faktor. Váže se na promotory genu *Igf2*, což vede k vysoké expresi genu pro IGF2 (cit.<sup>57</sup>). Postupně se ukázalo, že je endogenní IGF2 produkován v hipokampu nezbytný pro formování dlouhodobých vzpomínek.

Některé experimentální práce naznačily, že podání IGF2 může podporovat dlouhodobou paměť a prodlužovat uchovávání vzpomínek<sup>57–59</sup>. Navíc se zdá, že podání IGF2 hlodavcům způsobuje zvýšenou produkci proteinů kódovaných tzv. časnými geny (IEG – z angl. immediate early gene)<sup>58</sup>. Další práce na zvířatech také ukázaly, že IGF2 působí proti zapomínání v důsledku vysokého věku<sup>60</sup> a jeho administrací by patrně šlo zvrátit některé symptomy nemoci, jakými jsou např. Alzheimerova choroba či různé poruchy autistického spektra<sup>61–63</sup>, včetně Angelmanova syndromu<sup>64</sup>. Pozorování Cruze a spol.<sup>64</sup> se ovšem nepodařilo potvrdit ve studii Bergové a spol.<sup>65</sup>, kteří periferně podávali IGF2 myším s indukovaným Angelmanovým syndromem. Výsledky Bergové a spol. ukázaly, že IGF2 nezlepšuje uchovávání dlouhodobých vzpomínek zdravých kontrolních zvířat ani modelových zvířat Angelmanova syndromu, nemá vliv na koordinaci ani motorickou či lokomotickou aktivitu zvířat a nezlepšuje jejich sociální komunikaci. Jediný, ale velmi zajímavý, dopad IGF2 na organismus zvířat byl zaznamenán při měření intenzity mozkových (konkrétně kortikálních a hipokampálních) delta vln, které se významně snižovaly již hodinu po periferním podání IGF2. Tyto vlny jsou v případě zvířat simulujících Angelmanův syndrom zvýšené a IGF2 je účinně snižuje. Podání IGF2 má tedy evidentně vliv na funkci mozku, ale o míře tohoto vlivu a molekulárním mechanismu působení na behaviorální chování se však stále diskutuje.

Jisté je, že efekty IGF2 na působení v mozku a případně na behaviorální chování jsou zprostředkované hlavně IGF2R a nikoli tyrosinkinasovými receptory ostatních inzulínu podobných peptidů (tedy IR-A, IR-B a IGF1R)

(cit.<sup>57,58,63</sup>). Nově navržený mechanismus působení IGF2 přes IGF2R úzce souvisí s jeho zmíněnou schopností navádění ligandů do endosomů a následně do lysosomů – tedy s vezikulárním transportem. Alberini<sup>66</sup> navrhuje, že mobilizované endosomy mohou působit jako platformy pro translaci nově vznikajících mRNA. Tím může být umocněn vznik potřebných proteinů. Translace vázaná na endosomy je pro buňku vysoce výhodná. Umožňovala by vznik nových proteinů ve specifických částech buňky. Proteiny by tak přímo vznikaly v místě jejich potřeby, např. v rostoucích synapsích neuronů. Tím by IGF2 a IGF2R regulovaly proteinovou syntézu a proteinovou degradaci (lysosomální i autofagickou) a zajišťovaly by udržování stálé hladiny proteinů v buňce nezbytné pro zajištění neurální plasticity, potažmo tedy pro formování dlouhodobé paměti<sup>66</sup>.

IGF2 figuruje i v mnohých studiích mechanismu psychiatrických a neurodegenerativních poruch. Například pacienti s Alzheimerovou chorobou mají oproti zdravým jedincům signifikantně nižší hladiny mRNA IGF2 i samotného IGF2 v mozku<sup>67</sup>. V tomto případě se proto mluví o využití endogenního IGF2 pro léčbu této choroby. Administrace IGF2 by mohla prospívat i pacientům s Parkinsonovou chorobou, Huntingtonovou chorobou či amyotrofičkou laterální sklerózou<sup>66</sup>. Všechny tyto choroby mají totiž společného jmenovatele, a sice hromadění agregátů špatně sbalených proteinů v buňkách<sup>68</sup>. Podpoření vezikulárního transportu a potažmo tedy mechanismu degradace proteinů a vzniku nových proteinů by tento problém možná řešilo. Administrace IGF2 se nabízí i pro léčbu pacientů se schizofrenií. U schizofreniků byla totiž prokázána vysoká hladina IGFBP2 v krvi, která výrazně snižuje množství biologicky dostupného IGF2 (cit.<sup>69</sup>). Stejně tak i syndrom fragilního X chromozomu, který je jedním z typů autismu, by mohl být léčen podáním IGF2. Jeho hladiny v hipokampu modelových myší jsou totiž prokazatelně nižší a přímé podání IGF2 významně zlepšuje kognitivní funkce mozku zvířat<sup>70</sup>.

### 2.3. Analogy IGF2

Jak je zřejmé z předchozích kapitol, IGF2 je molekula zastávající v těle mnoho různých funkcí. Tyto funkce zprostředkovávají tři různé receptory – IGF1R, IR a IGF2R. Kvůli této tzv. cross-reaktivitě je velmi těžké rozlišit od sebe dopady aktivace jednotlivých receptorů při vazbě IGF2 do jejich vazebných míst.

Pro výzkum fyziologických funkcí jednotlivých receptorů a konkrétních signálních transdukci, které spouštějí, lze využít čtyři různé strategie. Zprv je možné výzkum provádět na buněčných kulturách obsahujících jen jeden konkrétní receptor z inkriminované skupiny<sup>71</sup>. Z druhé lze vazebné místo nežádoucích receptorů blokovat specifickými protilátkami. Další možností je receptor cíleně mutovat tak, aby nebyl schopný vázat své ligandy a začtvrté lze produkovat mutované formy IGF2 s pozměněnou aminokyselinovou sekvencí, která zaručuje selektivitu analogu pouze k jednomu typu receptoru<sup>72</sup>.

Nejužívanějším přístupem je čtvrtá varianta, tedy produkce analogů nativní formy IGF2. Dnes je již známá přesná struktura IGF2 i IGF2R (obr. 3C), a tedy i konkrétní aminokyselinové zbytky, které se jejich vzájemné interakce účastní. Dříve byly analogy IGF2 využívány i pro získávání informací o struktuře vazebného místa receptoru a funkcích jednotlivých domén i konkrétních aminokyselin samotného IGF2 (cit. <sup>73,74</sup>). Dnes jsou analogy využívané nejen pro výzkum specifických funkcí IGF2R (cit. <sup>75,76</sup>), ale především je atraktivní myšlenka terapeutického využití analogů IGF2. Analogy se sníženou afinitou k IR a IGF1R a zároveň se zachovanou afinitou k IGF2R by se potenciálně daly využít pro léčbu neurodegenerativních a psychiatrických onemocnění, aniž by působily přehnaný buněčný růst prostřednictvím IGF1R a IR-A.

### 3. Závěr

IGF2 je nesmírně zajímavým hormonem a zároveň růstovým faktorem, jehož biologická role v prenatálním růstu a vývoji je poměrně dobře prozkoumaná, ale jeho fyziologická role v dospělosti není ve srovnání s IGF1 a inzulinem příliš dobře charakterizována. To je překvapivé zejména v kontextu několikanásobně vyšších hladin IGF2 v dospělosti v porovnání s hladinami IGF1 a inzulinu. Z tohoto pohledu je IGF2 molekulou vhodnou pro bližší objasnění jeho dalších fyziologických funkcí, a to zejména v mozku, kde by mohl být odpovědný za udržování normálních kognitivních funkcí. Molekulární mechanismus jeho působení, a to zejména skrze vazbu na IGF2R je ale zatím stále nejasný a bude třeba dalšího intenzivního výzkumu pro objasnění role IGF2 v organismu a pro případný vývoj terapeutik na bázi tohoto hormonu.

#### Seznam zkratk

IGF2	Inzulinu podobný růstový faktor 2
<i>Igf2</i>	Gen pro inzulinu podobný růstový faktor 2
IGF2R	Receptor pro inzulinu podobný růstový faktor 2
<i>Igf2r</i>	Gen receptoru pro inzulinu podobný růstový faktor 2
IR-A	Inzulinový receptor – izoforma A
IR-B	Inzulinový receptor – izoforma B
<i>Ins</i>	Gen pro inzulin
<i>H19</i>	Neproteinogenní gen <i>H19</i>
3'UTR	3' netranslatovaná část genu (z angl. 3' untranslated region)
ICR1	Kontrolní oblast imprintingu 1 (z angl. imprinting control region 1)
CTCF	Transkripční represor CTCF
PC4	Pro-protein konvertasa 4
IGFBP	Vazebné proteiny inzulinu podobných růstových faktorů
GPCR	Receptor spřažený s G-proteinem (z angl. G-protein coupled receptor)
Cryo-EM	Kryoelektronová mikroskopie

ALS	Kyselá labilní podjednotka (z angl. acid-labile subunit)
PCOS	Syndrom polycystických ovarií
LOI	Ztráta imprintingu (z angl. loss of imprinting)
CREB	cAMP response element binding protein
C/EBPβ	CCAAT zesilovací vazebný protein β (z angl. CCAAT enhancer binding protein β)
IEG	časné geny (z angl. immediate early gene)

*Tento článek byl podpořen grantem GAČR 23-05805S, Národního ústavu pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění ČR (program EXCELES, projekt LX22NPO5104, financovaný Evropskou unií – Next Generation EU) a Akademií věd ČR (výzkumný záměr RVO:6138963).*

#### LITERATURA

- Shabanpoor F., Separovic F., Wade J. D., v knize: *Vitamins and Hormones Insulin and IGFs* (Litwack G., ed.), 80. díl, str. 1. Elsevier Academic Press Inc., San Diego 2009.
- Brissenden J. E., Ullrich A., Francke U.: *Nature* 310, 781 (1984).
- Sélénou C., Brioude F., Giabicani E., Sobrier M. L., Netchine I.: *Cells* 11, 1886 (2022).
- de Pagter-Holthuizen P., van Schaik F. M., Verduijn G. M., van Ommen G. J., Bouma B. N., Jansen M., Sussenbach J. S.: *FEBS Lett.* 195, 179 (1986).
- Reik W., Murrell A.: *Nature* 405, 408 (2000).
- Phillips J. E., Corces V. G.: *Cell* 137, 1194 (2009).
- Rotwein P.: *J. Biol. Chem.* 293, 4324 (2018).
- Qiu Q., Basak A., Mbikay M., Tsang B. K., Gruslin A.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 11047 (2005).
- Forbes B. E., McCarthy P., Norton R. S.: *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 3, 38 (2012).
- Terasawa H., Kohda D., Hatanaka H., Nagata K., Higashihashi N., Fujiwara H., Sakano K., Inagaki F.: *EMBO J.* 13, 5590 (1994).
- Morrione A., Valentinis B., Xu S. Q., Yumet G., Louvi A., Efstratiadis A., Baserga R.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94, 3777 (1997).
- Ye L., Maji S., Sanghera N., Gopalasingam P., Gorbunov E., Tarasov S., Epstein O., Klein-Seetharaman J.: *Drug Discovery Today* 22, 1092 (2017).
- Li J., Choi E., Yu H., Bai X.: *Nat. Commun.* 10, 4567 (2019).
- Menting J. G. a 16 spoluautorů: *Nature* 493, 241 (2013).
- Scapin G., Dandey V. P., Zhang Z., Prosise W., Hruza A., Kelly T., Mayhood T., Strickland C., Potter C. S., Carragher B.: *Nature* 556, 122 (2018).
- Uchikawa E., Choi E., Shang G., Yu H., Bai X. C.: *eLife* 8, e48630 (2019).
- Wu C., Huang X., Dong F., Tang W., Shi J., Lu X., Shu Q., Zhang X.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 636, 121 (2022).



18. Zhang X., Wu C., Wei T., Lu Y., Liu C., Zhang J.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 618, 148 (2022).
19. Xu Y., Kirk N. S., Venugopal H., Margetts M. B., Croll T. I., Sandow J. J., Webb A. I., Delaine C. A., Forbes B. E., Lawrence M. C.: *Structure* 28, 786 (2020).
20. Gutmann T., Schafer I. B., Poojari C., Brankatschk B., Vattulainen I., Strauss M., Coskun U.: *J. Cell Biol.* 219, e201907210 (2020).
21. Brown J., Esnouf R. M., Jones M. A., Linnell J., Harlos K., Hassan A. B., Jones E. Y.: *EMBO J.* 21, 1054 (2002).
22. El-Shewy H. M., Luttrell L. M.: *Vitam. Horm.* 80, 667 (2009).
23. Brown J. a 10 spoluautorů: *EMBO J.* 27, 265 (2008).
24. Olson L. J., Yammani R. D., Dahms N. M., Kim J. J.: *EMBO J.* 23, 2019 (2004).
25. Williams C. a 15 spoluautorů: *Science* 338, 1209 (2012).
26. Wang R., Qi X., Schmiege P., Coutavas E., Li X.: *Sci. Adv.* 6, eaaz1466 (2020).
27. Byrd J. C., Park J. H., Schaffer B. S., Garmroudi F., MacDonald R. G.: *J. Biol. Chem.* 275, 18647 (2000).
28. Williams C., Rezgui D., Prince S. N., Zaccheo O. J., Foulstone E. J., Forbes B. E., Norton R. S., Crosby J., Hassan A. B., Crump M. P.: *Structure* 15, 1065 (2007).
29. El-Shewy H. M., Johnson K. R., Lee M. H., Jaffa A. A., Obeid L. M., Luttrell L. M.: *J. Biol. Chem.* 281, 31399 (2006).
30. Clemmons D. R.: *J. Mol. Endocrinol.* 61, T139 (2018).
31. Alberini C. M., Chen D. Y.: *Trends Neurosci.* 35, 274 (2012).
32. Savage M. O., Burren C. P., Rosenfeld R. G.: *Clin. Endocrinol. (Oxford, U. K.)* 72, 721 (2010).
33. Sacks D. A.: *Curr. Diabetes Rep.* 4, 281 (2004).
34. Ziegler A. N. a 12 spoluautorů: *Stem Cell Rep.* 12, 816 (2019).
35. Florini J. R., Ewton D. Z., Magri K. A.: *Annu. Rev. Physiol.* 53, 201 (1991).
36. Alfares M. N., Perks C. M., Hamilton-Shield J. P., Holly J. M. P.: *Am. J. Physiol.: Endocrinol. Metab.* 315, E1098 (2018).
37. Rancourt R. C., Harris H. R., Barault L., Michels K. B.: *FASEB J.* 27, 3335 (2013).
38. Louvi A., Accili D., Efstratiadis A.: *Dev. Biol.* 189, 33 (1997).
39. Brouwer-Visser J., Huang G. S.: *Cytokine Growth Factor Rev.* 26, 371 (2015).
40. Gallagher E. J., LeRoith D.: *Curr. Diabetes Rep.* 10, 93 (2010).
41. Abi Habib W. a 10 spoluautorů: *Hum. Mutat.* 38, 105 (2017).
42. Ravenel J. D., Broman K. W., Perlman E. J., Niemitz E. L., Jayawardena T. M., Bell D. W., Haber D. A., Uejima H., Feinberg A. P.: *J. Natl. Cancer Inst.* 93, 1698 (2001).
43. McCann A. H., Miller N., O'Meara A., Pedersen I., Keogh K., Gorey T., Dervan P. A.: *Hum. Mol. Genet.* 5, 1123 (1996).
44. Morison I. M., Reeve A. E.: *Mol. Med. Today* 4, 110 (1998).
45. Mancarella C., Morrione A., Scotlandi K.: *Cells* 10, 2075 (2021).
46. Wang Y., Hua S., Tian W., Zhang L., Zhao J., Zhang H., Zhang W., Xue F.: *Gynecol. Oncol.* 125, 734 (2012).
47. Belfiore A., Frasca F., Pandini G., Sciacca L., Vigneri R.: *Endocr. Rev.* 30, 586 (2009).
48. Pandini G., Frasca F., Mineo R., Sciacca L., Vigneri R., Belfiore A.: *J. Biol. Chem.* 277, 39684 (2002).
49. Dynkevich Y. a 13 spoluautorů: *Endocr. Rev.* 34, 798 (2013).
50. Potalitsyn P. a 11 spoluautorů: *Commun. Biol.* 6, 863 (2023).
51. Greenall S. A., Bentley J. D., Pearce L. A., Scoble J. A., Sparrow L. G., Bartone N. A., Xiao X., Baxter R. C., Cosgrove L. J., Adams T. E.: *J. Biol. Chem.* 288, 59 (2013).
52. LeRoith D., Roberts C. T., Jr.: *Cancer Lett.* 195, 127 (2003).
53. Hawkes C., Kar S.: *J. Comp. Neurol.* 458, 113 (2003).
54. Bondy C., Werner H., Roberts C. T., Jr., LeRoith D.: *Neuroscience* 46, 909 (1992).
55. Couce M. E., Weatherington A. J., McGinty J. F.: *Endocrinology* 131, 1636 (1992).
56. Bailey C. H., Kandel E. R.: *Annu. Rev. Physiol.* 55, 397 (1993).
57. Chen D. Y., Stern S. A., Garcia-Osta A., Saunier-Rebori B., Pollonini G., Bambah-Mukku D., Blitzer R. D., Alberini C. M.: *Nature* 469, 491 (2011).
58. Stern S. A., Kohtz A. S., Pollonini G., Alberini C. M.: *Neuropsychopharmacology* 39, 2179 (2014).
59. Agis-Balboa R. C. a 11 spoluautorů: *EMBO J.* 30, 4071 (2011).
60. Steinmetz A. B., Johnson S. A., Iannitelli D. E., Pollonini G., Alberini C. M.: *Neurobiol. Aging* 44, 9 (2016).
61. Mellott T. J., Pender S. M., Burke R. M., Langley E. A., Blusztajn J. K.: *PLoS One* 9, e94287 (2014).
62. Pascual-Lucas M., Viana da Silva S., Di Scala M., Garcia-Barroso C., González-Aseguinolaza G., Mulle C., Alberini C. M., Cuadrado-Tejedor M., Garcia-Osta A.: *EMBO Mol. Med.* 6, 1246 (2014).
63. Adam B. S., Sarah A. S., Amy S. K., Giannina D., Cristina M. A.: *J. Neurosci.* 38, 1015 (2018).
64. Cruz E., Descalzi G., Steinmetz A., Scharfman H. E., Katzman A., Alberini C. M.: *Autism Res.* 14, 29 (2021).
65. Berg E. L., Petkova S. P., Born H. A., Adhikari A., Anderson A. E., Silverman J. L.: *Mol. Autism* 12, 59 (2021).
66. Alberini C. M.: *Trends Neurosci.* 46, 488 (2023).

67. Steen E., Terry B. M., Rivera E. J., Cannon J. L., Neely T. R., Tavares R., Xu X. J., Wands J. R., de la Monte S. M.: *J. Alzheimer's Dis.* 7, 63 (2005).
68. Soto C.: *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 49 (2003).
69. Zhang X. a 10 spoluautorů: *J. Clin. Psychiatry* 74, e287 (2013).
70. Pardo M., Cheng Y., Velmeshev D., Magistri M., Eldar-Finkelman H., Martinez A., Faghihi M. A., Jope R. S., Beurel E.: *JCI Insight* 2, e91782 (2017).
71. Tally M., Enberg G., Li C. H., Hall K.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 147, 1206 (1987).
72. Sakano K., Enjoh T., Numata F., Fujiwara H., Marumoto Y., Higashihashi N., Sato Y., Perdue J. F., Fujita-Yamaguchi Y.: *J. Biol. Chem.* 266, 20626 (1991).
73. Roth B. V., Bürgisser D. M., Lüthi C., Humbel R. E.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 181, 907 (1991).
74. Francis G. L., Aplin S. E., Milner S. J., McNeil K. A., Ballard F. J., Wallace J. C.: *Biochem. J.* 293, 713 (1993).
75. Rosenthal S. M., Hsiao D., Silverman L. A.: *Endocrinology* 135, 38 (1994).
76. Hawkes C., Jhamandas J. H., Harris K. H., Fu W., MacDonald R. G., Kar S.: *J. Neurosci.* 26, 585 (2006).

**T. Turnovská, J. Jiráček, and L. Žáková** (*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic*): **IGF2: Overlooked Peptide from Insulin-Like Family of Hormones with Great Therapeutical Potential**

Insulin-like growth factor 2 (IGF2), along with several other insulin-like peptides, belongs to an evolutionarily conserved family of signalling molecules essential for normal cell proliferation and brain development. Previous studies have mainly focused on its role in embryonic development and carcinogenesis. In recent years, new insights revealed the role of IGF2 in the central nervous system, particularly its importance in learning, memory consolidation and enhancement. Despite the still not fully explored physiological role of IGF2, in this article we aim to describe and explain its known functions in more detail and discuss its potential uses, including its possible application in the treatment of neurodegenerative diseases.

**Keywords:** IGF2, insulin, insulin receptor, IGF2 receptor, carcinogenesis, neurodegenerative diseases, embryogenesis

*Acknowledgements*

*This project was supported by a grant GAČR 23-05805S, National Institute for Research of Metabolic and Cardiovascular Diseases of the Czech Republic (Program EXCELES, Project LX22NPO5104, funded by the European Union-Next Generation EU) and by the Czech Academy of Sciences (Research Project RVO:6138963).*



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.