

## Rola kindlin w procesie nowotworzenia

Aleksandra Kozłowska<sup>1,3</sup> (BDE), Anna Brzozowska<sup>2</sup> (BDE), Jarosław Kozłowski<sup>3</sup> (BE),  
Janusz Kocki<sup>4</sup> (ABDE)

<sup>1</sup> Centrum Diagnostyki i Terapii Onkologicznej NU-MED w Zamościu

<sup>2</sup> Zakład Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup> Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Lublin

<sup>4</sup> Zakład Genetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**WKŁAD AUTORÓW:** (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Białka z rodziny kindlin składają się z trzech podgrup: kindliny1, kindliny 2 i kindliny 3. Głównym zadaniem kindlin jest odbieranie i przekazywanie sygnałów przez błonę komórkową w obu kierunkach poprzez wiązanie i aktywowanie integryn. Efektem ich działania jest wpływ na adhezję i migrację komórkową a w konsekwencji na różnicowanie, proliferację i przeżycie komórek. W pracy przedstawiono charakterystykę białek z grupy kindlin i ich rolę w szlakach sygnałowych ze szczególnym uwzględnieniem roli kindlin w procesie karcynogeny. **Słowa kluczowe:** kindliny, nowotwory, karcynogeneza, integryny

**Adres do korespondencji:** Anna Brzozowska  
Zakład Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
annabrzo@poczta.onet.pl

**Liczba słów:** 2387 **Tabele:** 0 **Ryciny:** 0 **Piśmiennictwo:** 64

**Received:** 31.01.2018

**Accepted:** 06.03.2018

**Published:** 31.03.2018

### ROLA KINDLIN W PROCESACH W KOMÓRCIE

Kindliny, zwane również fermitynami, są grupą konserwatywnych ewolucyjnie białek adaptacyjnych. Białka te nie posiadają wewnętrznej aktywności enzymatycznej, lecz poprzez wiązanie z białkami efektorowymi są w stanie budować duże, wielocząsteczkowe i pełniące różne funkcje kompleksy proteinowe. Ich szczególnie interesującą funkcją jest wiązanie i aktywowanie integryn. Wykazano jednak także szereg interakcji kindlin z b-kateniną, SRC, RACK1 (Receptor of activated protein C kinase 1) oraz ADAP (adhesion and degranulation-promoting adapter protein) [1-4]. Ponadto, stwierdzono związek tych białek z wieloma wrodzonymi i nabytymi chorobami człowieka [5]. W obrębie komórki kindliny lokalizują się w ogniskach przylegania (focal adhesions), czyli kompleksach wielobiałkowych wytworzonych wokół heterodimerów integrynowych łączących aktywny cytoszkielet z macierzą zewnątrzkomórkową [6]. Najlepiej poznana dotychczas funkcją kindlin jest wiązanie domeny cytoplazmatycznej integryny przy udziale taliny, czego rezultatem jest wzrost powinowactwa integryny do ligandów [7].

Rolą integryn jest odbiór i przekaźnictwo sygnałów w obu kierunkach. Te glikoproteinowe receptory transbłonowe odpowiadają za adhezję komórek do macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM-extracellular matrix), pośredniczą także w transdukcji sygnałów związanych z migracją, różnicowaniem komórek, ich proliferacją i apoptozą. Posiadają one zdolność wiązania wielu białek macierzy, takich jak fibrynogen, czynnik von Willebranda, laminina, fibronektyna, witronektyna, plazminogen, sialoproteiny szkieletu macierzy czy osteopontyna. Właściwość przyłączania różnorodnych ligandów sprawia, że integryny biorą udział w podstawowych procesach życiowych organizmu, związanych z homeostazą, rozwojem stanów zapalnych, reakcjami

immunologicznymi, aktywacją płytek krwi, chondrogenezą, miogenezą oraz nowotworzeniem [8]. Znane jest także zaangażowanie integryn w prawidłowe funkcjonowanie gruczołu piersiowego, jak i jego patologię [9]. Stwierdzono kluczową rolę tych receptorów w utrzymaniu komórek macierzystych gruczołu piersiowego w obrębie ich niszy, w morfogenezie przewodów mlekowych, różnicowaniu i czynności zrazików, a także przekaznictwie sygnałów dotyczących wzrostu gruczołu piersiowego. Natomiast zaburzone interakcje pomiędzy macierzą zewnątrzkomórkową a komórką mogą prowadzić do dezorganizacji struktury tkankowej gruczołu, a w konsekwencji do rozwoju raka piersi [10]. Zaobserwowano, że obniżony poziom białek adhezyjnych, takich jak integryny, przyczynia się do karcynogenezy i przerzutowania [11].

Integryny składają się z dwóch podjednostek – łańcucha a i b, które tworzą niekowalencyjne wiązanie. Wyodrębniono 18 typów łańcuchów a i 8 różnych łańcuchów b, których połączenia mogą wytworzyć 24 kombinacje heterodimerów o odmiennej zdolności wiązania ligandów [12]. Biorąc pod uwagę rodzaj przyłączanego liganda, integryny możemy podzielić na cztery grupy: receptory przyłączające lamininę, integryny przyłączające kolagen, leukocytarne i rozpoznające motyw RGD, czyli sekwencję Arg-Gly-Asp (arginina, glicyna i kwas asparaginowy) w cząsteczce liganda. W obrębie integryn wyróżniamy dużą domenę N-końcową zewnątrzkomórkową, domenę transbłonową oraz krótką domenę cytoplazmatyczną. Inna klasyfikacja uwzględnia obecność lub brak w łańcuchu a swoistej domeny aI, będącej wewnętrznym regionem o charakterze kwasowym, składającym się z około 180-200 aminokwasów [13]. Stopień powinowactwa receptorów integrynowych do ligandów nie jest stały i jest zależny od ich konformacji. Stwierdzono, że istnieją trzy podstawowe konformacje integryn: zamknięta (nieaktywna), zaktywowana czyli wydłużona, lecz zamknięta i aktywna, to znaczy wydłużona otwarta. Podczas aktywacji integryny dochodzi do „wyprostowania” struktury przestrzennej białka [14].

Zaobserwowano, że do aktywacji receptorów integrynowych może dochodzić w wyniku sygnałów pochodzących z zewnątrz komórki (outside – in signaling), a także tych z wnętrza komórki (inside – out signaling). Pierwszy z wymienionych mechanizmów polega na przyłączeniu liganda do domen zewnątrzkomórkowych receptora, co skutkuje rozsunięciem regionów

transbłonowych, a także cytoplazmatycznych podjednostek a i b integryny. Zaktywowane cząsteczki integrynowe zwiększają swoje powinowactwo do ligandów i tworzą skupiska, inicjując tym samym procesy adhezji pomiędzy komórką i zewnątrzkomórkową macierzą [15]. Dodatkowo, domeny cytoplazmatyczne aktywnej formy integryny mają zdolność oddziaływania z białkami wewnątrzkomórkowymi, biorącymi udział w transdukcji sygnału. Uruchomione w ten sposób szlaki przekazywania sygnału wpływają na kształt komórek, ich zdolność do migracji, polarność, wzrost i różnicowanie, a także blokadę procesów apoptozy [16].

W toku badań naukowych przy użyciu metod biofizycznych i przeciwciał rozpoznających aktywne stany integryn opracowano również model aktywacji *inside-out*, w którym przyłączenie liganda nie jest konieczne do przejścia receptora w stan aktywny [17]. W tym przypadku aktywacja jest inicjowana przez specyficzne białka wewnątrzkomórkowe, wiążące się z cytoplazmatycznym ogonem łańcucha b integryn. Do białek tych należą właśnie kindliny, a ponadto taliny oraz migfiliny. Kindliny odpowiadają za proces rekrutacji migfilin w obszarze cytoplazmatycznych domen integryn. Rolą migfilin jest przemieszczenie tworzących cytoskielet filamentów z dala od podjednostek integryn, celem uwolnienia ich spod blokującego wpływu filamin. Wolne od filamin domeny cytoplazmatyczne integryn są zdolne do oddziaływania z talinami, odpowiadającymi za końcowy etap aktywacji, prowadzący do zmiany konformacji i rozsunięcia podjednostek receptora [18]. Po dokonaniu aktywacji receptorów integrynowych, kindliny biorą udział w transdukcji sygnałów do cytoskieletu aktywnego. Mechanizmy tego oddziaływania pozostają niejasne. Uznano, że przekaznictwo informacji może odbywać się w sposób pośredni, poprzez wiązanie przez poddomenę F2 kindlin kinazy związanej z integrinami (ILK- Integrin – linked Kinase) a także migfiliny [19-21]. Poza pośrednim oddziaływaniem kindlin, istnieją także dowody naukowe na istnienie bezpośredniej interakcji pomiędzy F-aktyną i kindliną-2 (synonimy: Fermitin Family Domain-Containing Family C Member, Mitogen-Inducible Gene 2 Protein). Miejsce wiązania aktyny zostało zlokalizowane w obrębie poddomeny F0 kindliny-2 [22].

Do rodziny kindlin należą u ssaków trzy białka: kindlina-1, kindlina-2 i kindlina-3, z których każde kodowane jest przez własny gen, odpowiednio: *KIND1/FERMT1* (*locus* w chromoso-

mie 20p12.3), *KIND2/FERMT2* (*locus* w chromosomie 14q22.1) oraz *KIND3/FERMT3* (*locus* w chromosomie 11q13.1) [23]. (<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FERMT2>). Pierwsze białko z tej grupy zostało zidentyfikowane w 1994 roku przez Wicka i wsp. [24], którzy poszukiwali nowych czynników biorących udział w progresji cyklu komórkowego z fazy G 0/1 do fazy S. Zidentyfikowali oni gen, który ze względu na biologię komórki nazwali *MIG-2* (Mitogen-Inducible Gene 2), obecnie znany jako *KIND2* lub *FERMT2* (Fermitin Family Member 2) [24]. Identyfikacja pozostałych kindlin zajęła kolejną dekadę. Nazwa kindlina-1 została nadana białku biorącemu udział w etiopatogenezie zespołu Kindler. Ta rzadka choroba, charakteryzująca się rozlaną, postępującą atrofią błony śluzowej jamy ustnej oraz skóry, z towarzyszącym tworzeniem pęcherzy pod wpływem ucisku i poikilodermią, została opisana przez dermatolog T. Kindler [25]. W toku badań dowiedziono, że *MIG-2* oraz kindlinę-1 cechuje 62% zgodność sekwencji aminokwasów, zaś białko zwane pierwotnie jako *MIG-2B* jest w 49% identyczne z kindliną-1. Na podstawie tych danych Siegel i wsp. zaproponowali zmianę nomenklatury [23]. Białko *MIG-2* nazwano kindliną-2, natomiast białko *MIG-2B* zyskało nazwę kindlina-3. Do badań nad molekularną funkcją kindlin i ich wpływem na integryny przyczyniły się w dużym stopniu prace Rogalskiego i współpracowników [26].

Kindliny, podobnie jak talina-1 i talina-2, zawierają w swej budowie charakterystyczną domenę FERM, występującą również w białku 4.1, ezrynie, radyksynie i moezynie. W skład domeny FERM wchodzi trzy poddomeny – F1, F2 i F3, które w przypadku kindlin poprzedza N-końcowa subdomena F0, zawierająca miejsce wiążące aktynę [22]. Poddomena F1 przecięta jest na dwie części przez region zmienny V o sekwencji typowej dla kindlin. Wyjątkową cechą budowy kindlin jest również obecność w środkowej części poddomeny F2 domeny plekstrynowej (PH – Pleckstrin Homology), która odpowiada za prawidłowe położenie tych białek w ogniskach przylegania poprzez oddziaływanie z fosfatydyloinozitolami [27]. Domena plekstrynowa może także wiązać paksylinę [28]. Miejsca wiążące fosfatydyloinozytole zlokalizowano także w subdomenach F0 i F1. Subdomena F2 zawiera miejsce wiążące kinazę związaną z integrynami (ILK), zaś miejsca wiązania dla klatryny oraz motywu NPXY, zlokalizowanego w domenie cytoplazmatycznej b należącej do integryny zawiera poddomena F3 kindliny [29,

30]. Stwierdzono jednak, że funkcja aktywacji integryn wymaga łączności wszystkich subdomen kindlin [31].

Występowanie kindliny-1 związane jest głównie z ogniskami przylegania w obrębie komórek nabłonkowych, takich jak komórki nabłonka jelitowego czy keratynocyty. Pełni ona kluczową rolę w ich migracji, proliferacji i adhezji [32]. Zaobserwowano, że defekt kindliny-1 w keratynocytach prowadził do zaburzenia wzrostu i proliferacji komórki, jej zdolności przemieszczania się, a także obniżenia możliwości wiązania fibronektyny i lamininy [33].

Najbardziej powszechną przedstawicielką rodziny kindlin jest kindlina-2, której obecność wykryto we wszystkich komórkach z wyłączeniem układu krwiotwórczego. Stwierdzono wysoki poziom ekspresji tego białka w komórkach śródbłonna, gdzie reguluje ono zdolności adhezyjne i migracyjne komórek, a także wpływa na angiogenezę i hemostazę uczestnicząc w endocytozie CD39 i CD73, enzymów błonowych biorących udział w procesie degradacji adenylo-5'-trifosforanu (ATP) [34]. Kindlina-2 pozostaje jedyną izoformą, która odnajdywana jest w miocytach [35]. Wpływa na wydłużanie, łączenie i różnicowanie komórek mięśniowych. Stwierdzono, że u myszy wyłączenie genu kindliny-2 jest letalne i prowadzi do śmierci we wczesnym okresie zarodkowym [21]. Białko to jest jedyną kindliną występującą w embrionalnych komórkach macierzystych, tak więc zarodki z jego niedoborem giną z powodu braku adhezji spowodowanego zaburzeniem funkcji integryn w wewnętrznym listku zarodkowym i epiblastach [36]. Prawdopodobnie mutacje kindliny-2 u ludzi są letalne, lecz opisywano przypadki jej niedoboru skutkujące kardiomiopatią [36]. Podwyższony poziom kindliny-2 odnotowano w przypadku zwiłknienia nerek.

Kindlina-3 jest najlepiej zbadanym białkiem z rodziny kindlin. Występuje głównie w komórkach śródbłonna i układu krwiotwórczego, osiągając najwyższy poziom w megakariocytach [37]. Jest ona kluczową częścią biorącą udział w kontroli hemostazy i krzepnięcia. Pozbawienie organizmu tego białka powoduje u myszy poważne krwotoki żołądkowo-jelitowe, mózgowo, skórne, a także z dróg moczowych, co jest przyczyną śmierci zwierząt tuż po narodzeniu [38]. Stwierdzono także jej rolę w transmigracji leukocytów, ekspresji immunoglobulin oraz stabilizacji szkieletu błonowego erytrocytów [39-41]. Mutacje kindliny-3 prowadzą do niedoboru leukocytarnych cząstek adhezyjnych (LAD-III- Leukocyte Adhesion Deficiency type

III), rzadkiej choroby dziedzicznej. Charakterystyczne objawy wynikają z nieprawidłowego wiązania się wadliwej kindliny-3 do cytoplazmatycznej domeny b integryny i manifestują się wzmożonym krwawieniem, a także zaburzonymi procesami adhezji białych krwinek do śródbłonna w czasie reakcji zapalnej [42].

## ROLA KINDLIN W PROCESACH NOWOTWORZENIA

W toku badań potwierdzono zaangażowanie wszystkich trzech izoform białek z rodziny kindlin w procesy karcynogenezy oraz progresji nowotworowej. Zwykle związek danej kindliny z odpowiednim typem nowotworu wydaje się wynikać z naturalnej dystrybucji tych białek w komórkach (np. kindlina-1 i rak skóry), jednak niekiedy zauważono ekspresję kindliny w nietypowych dla niej typach komórek (np. związek kindliny-3 z rakiem piersi). Zaobserwowano, że każda z izoform może pełnić zarówno funkcje promujące rozwój guza, jak i hamujące karcynogenezę. Te przeciwstawne działania wydają się być zależne od typu nowotworu [44].

Większość badań potwierdziła powiązanie zaburzeń ekspresji kindliny-1 z nowotworzeniem w obrębie komórek epitelialnych, stanowiących pierwotną lokalizację tego białka [45]. Sugerowano też podwyższone ryzyko rozwoju raka płaskonabłonkowego u pacjentów z niedoborem kindliny-1 w przebiegu zespołu Kindler [46]. Ponadto, odnotowano podwyższoną ekspresję mRNA kindliny-1 w nowotworach płuc oraz odbyticy [47]. Zaobserwowano także związek pomiędzy ekspresją kindliny-1 oraz patologią glejaka [48]. Podwyższoną ekspresję kindliny-1 na poziomie transkryptu stwierdzono w komórkach nowotworowych trzustki, podczas gdy zdrowe komórki nabłonkowe przewodów trzustki nie wykazywały ekspresji tego białka [49]. Wykryto korelację pomiędzy ekspresją kindliny-1 a złym rokowaniem w przypadku raka piersi i gruczolaka płuca, a także związek kindliny-1 z przerzutowaniem do płuc nowotworów różnego pochodzenia [50]. Wpływ kindliny-1 na wiele etapów progresji nowotworowej i przerzutowania wynika z jej wykrytych powiązań z aktywacją TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor Beta) [51]. Badania na mikromacierzach ujawniły, że ekspresja genu kindliny-1 jest indukowana przez TGF $\beta$ 1. Wyższa ekspresja kindliny-1 wywołana działaniem TGF $\beta$ 1 skutkowałą zwiększeniem możliwości rozprzestrzeniania się komórek, a także powodowała rearanżację aktyny, co wiąże się ze

zjawiskiem EMT (epithelial to mesenchymal transition) czyli różnicowania epitelialno-mezenchymalnego, kluczowego zjawiska w karcynogenezie [52]. Stwierdzono, że do aktywacji TGF $\beta$  może dojść dzięki integrynie  $\alpha$ V $\beta$ 6, a kindlina-1 posiada zdolność aktywowania tej integryny. Odkrycie to zasugerowało istnienie pętli sprzężenia zwrotnego pomiędzy tymi białkami. W pętli tej TGF $\beta$  powoduje wzmocnienie syntezy kindliny-1, ta zaś pośrednio aktywuje TGF $\beta$  poprzez działanie integryny. Potwierdziły to badania, które ujawniły, że wysokiemu poziomowi kindliny-1 w przerzutowym raku piersi towarzyszyło wzmożone przekazywanie TGF $\beta$  [53].

Kindlina-2, kodowana przez gen *FERMT2* (Fermitin Family Member 2), bierze udział w modulacji wielu szlaków sygnałowych niezbędnych w regulacji proliferacji, migracji, inwazyjności i tworzenia przerzutów przez komórki nowotworowe. Zaburzenia ekspresji kindliny-2 opisywane w wielu guzach o różnym pochodzeniu świadczą o kluczowej roli tego białka w karcynogenezie. Dotychczas powiązano kindlinę-2 z patologią raka gruczołu krokowego, piersi, płuc, jelita grubego, trzustki, jajnika, wątroby, żołądka, pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka przełyku, glejaka mózgu oraz ostrej białaczki szpikowej [54]. Wykryto kilka mechanizmów, poprzez które kindlina-2 wpływa na procesy życiowe komórek nowotworowych. W przypadku raka prostaty kindlina-2 poprawia przeżycie komórek atypowych poprzez aktywację szlaku związanego z jądrowym czynnikiem kappa B (NF $\kappa$ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Moduluje w ten sposób aktywność metaloproteinaz macierzy komórkowej, co zwiększa potencjał złośliwości komórek raka gruczołu krokowego [55]. W badaniach nad rakiem trzustki zwrócono uwagę na funkcjonowanie pętli dodatniego sprzężenia zwrotnego pomiędzy kindliną-2 a czynnikiem TGF $\beta$ , czego efektem jest agresywny charakter tego nowotworu i brak skutecznych terapii. Opublikowane ostatnio badanie japońskie wskazuje na związek ekspresji kindliny-2 w komórkach gwiaździstych trzustki z promowaniem progresji gruczolaka przewodowego [56]. Na przykładzie komórek płaskonabłonkowego raka przełyku wykazano wpływ zaburzenia regulacji kindliny-2 na zjawisko EMT, czyli przejścia komórek nabłonkowych w komórki mezenchymalne. Opisano wpływ utraty miR-200b, dobrze poznanego czynnika regulującego proces EMT, na zwiększenie inwazyjności komórek

raka przełyku poprzez aktywację szlaku sygnałowego kindliny-2, integryny b1 i aktyny [57]. Z kolei w nowotworach o pochodzeniu mezenchymalnym, a także w raku jajnika nadekspresja kindliny-2 skorelowana była z lepszym rokowaniem i mniejszą inwazyjnością [58]. Ustalono również wpływ interakcji pomiędzy kindliną-2 a receptorem EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) na zdolność migracji i inwazji komórek raka piersi [59]. Ostatnio podkreśla się także związek kindliny-2 z modulowaniem chemiooporności komórek nowotworowych. Opisano znaczenie kindliny-2 jako czynnika modyfikującego apoptozę indukowaną przez cisplatinę w ludzkim glejaku w wyniku regulacji szlaków przekazywanych AKT/JNK (serine/threonine-specific protein kinase/c-Jun N-terminal kinase) oraz AKT/p38 oraz jej wpływ na wywołaną cisplatiną śmierć komórek metastatycznego, opornego na kastrację raka prostaty poprzez regulację szlaku Bcl-xL (B-cell lymphoma-extra large) [60,61]. Zaobserwowano, że utrata ekspresji kindliny-2 w liniach komórkowych raka prostaty powodowała wzrost wrażliwości tych komórek na apoptozę indukowaną docetaksem. U podłoża tego zjawiska upatrywano blokady kindliny-2 przez miR-138, czego efektem była deregulacja osi przekazywania kindliny-2 i integryny b1. Informacja ta daje nadzieję na włączenie celowanej inhibicji kindliny-2 w połączeniu z chemioterapią do leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego [62].

Kindlina-3 jest białkiem najszerzej występującym w układzie krwiotwórczym, lecz istnieje tylko kilka doniesień na temat jej związku z chorobami hematologicznymi. Zbadano powiązanie kindliny-3 z patologią przewlekłej oraz ostrej białaczki szpikowej. Wykazano, że białko to może brać udział w regulacji proliferacji linii komórek K562 ludzkiej przewlekłej białaczki szpikowej poprzez wpływ na ekspresję białka c-Myc [60]. Raportowano także obniżenie ekspresji kindliny-3 u pacjentów z ostrą białaczką szpikową, u których wystąpiła całkowita remisja choroby [63]. Na modelach mysich oraz tkankach ludzkich wykazano związek pomiędzy nadekspresją kindliny-3 a zwiększeniem inwazyjności komórek nowotworowych raka piersi, zdolności do przerzutowania i angiogenezy poprzez wpływ na poziom czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-vascular endothelial growth factor) i aktywację integryny 1 [62]. Jednak rola kindliny-3 jako białka promującego rozwój guza pozostaje kontrowersyjna z uwagi na ostatnie doniesienia o supresyjnym działaniu kindliny-3 na guzy

nowotworowe *in vitro* i *in vivo* [64]. Opisywano także wpływ utraty ekspresji kindliny-3 na wzrost inwazyjności komórek czerniaka złośliwego [64].

Ostatnie lata przyniosły olbrzymi postęp w badaniach nad poznaniem struktury i funkcji wielu białek w tym białek z grupy kindlin. Dokładne i szczegółowe poznanie mechanizmów ich działania umożliwi w przyszłości lepsze zrozumienie procesu karcinogenezy, proliferacji i przerzutowania.

1. Yu Y, Wu J, Wang Y i wsp. Kindlin 2 forms a transcriptional complex with beta-catenin and TCF4 to enhance Wnt signaling. *EMBO Rep.* 2012; 13:750-758.
2. Liu Z, Lu D, Wang Y i wsp. Kindlin-2 phosphorylation by Src at Y193 enhances Src activity and is involved in Migfilin recruitment to the focal adhesions. *FEBS Lett.* 2015; 589:2001-2010.
3. Feng C, Li YF, Yau YH i wsp. Kindlin-3 mediates integrin alphaLbeta2 outside-in signaling and it interacts with scaffold protein receptor for activated - C kinase 1 (RACK1). *J Biol Chem.* 2012; 287:10714-10726.
4. Kasirer-Friede A, Kang J, Kahner B i wsp. ADAP interactions with talin and kindlin promote platelet integrin alpha IIb beta3 activation and stable fibrinogen binding. *Blood.* 2014; 20:3156-3165.
5. Meves A, Stremmel C, Gottschalk K i wsp. The Kindlin protein family: new members to the club of focal adhesion proteins. *Trends in Cell Biol.* 2009; 19:504-513
6. Malinin NL, Plow EF, Byzova TV. Kindlins in FERM adhesion. *Blood.* 2010; 115(20): 4011-4017.
7. Montanez E, Ussar S, Schifferer M i wsp. Kindlin-2 controls bidirectional signaling of integrins. *Genes Dev.* 2008; 22:1325-1330.
8. Popielarski M, Ponamarczuk H, Sobierajska K i wsp. Rola izomerazy disiarczkowej w aktywacji integryny. *Postepy Hig Med Dosw (online).* 2014; 68:666-682
9. Glucova MA, Streuli CH. How integrins control breast biology? *Curr Opin Cell Biol.* 2013; 25:633-641
10. Muschler J, Streuli CH. Cell - matrix interactions in mammary gland development and breast cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010; 2:a003202.
11. Ramirez NE, Zhang Z, Madamancha a i wsp. The ?2?1 integrin is a metastasis suppressor in mouse models and human cancer. *J Clin Invest.* 2011; 121:226-237.
12. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell.* 2002; 110:673-687.
13. Takada Y, Ye X, Simon S. The integrins. *Genome Biol.* 2007; 8:215.
14. Askari JA, Buckley PA, Mould AP i wsp. Linking integrin conformation to function. *J Cell Sci.* 2009; 122:165-170.
15. Eliceiri BP, Klemke R, Stromblad S i wsp. Integrin ?V?3 requirement for sustained mitogen - activated protein kinase activity during angiogenesis. *J Cell Biol.* 1998; 140:1255-1263.
16. Shattil SJ, Kim C, Ginsberg MH. The final steps of integrin activation: the end game. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010; 11:288-300.
17. Ye F, Hu G, Taylor D i wsp. Recreation of the terminal events in physiological integrin activation. *J Cell Biol.* 2010; 188:157-173.
18. Tu T, Wu S, Shi X i wsp. Migfilin and Mig - 2 link focal adhesions to filamin and the actin cytoskeleton and function in cell shape modulation. *Cell.* 2003; 113:37-47.
19. Huet - Calderwood C, Brahme NN, Kumar N i wsp. Differences in binding to ILK complex determines kindlin isoform adhesion localization and integrin activation. *J Cell Sci.* 2014; 127:4308-4321.

20. Fukuda K, Bledzka K, Yang J i wsp. Molecular basis of kindlin - 2 binding to integrin - linked kinase pseudokinase for regulating cell adhesion. *J Biol Chem.* 2014; 289:28363-28375
21. Brahme NN, Harburger DS, Kemp-O'Brien K i wsp. Kindlin binds migfilin tandem LIM domains and regulates migfilin focal adhesion localization and recruitment dynamics. *J Biol Chem.* 2013; 288:35604-35616.
22. Bledzka K, Bialkowska K, Sossey-Alaoui K i wsp. Kindlin-2 directly binds actin and regulates integrin outside - in signaling. *J Cell Biol.* 2016; 213:97-108.
23. Siegel DH, Ashton GH, Penagos HG i wsp. Loss of kindlin-1, a human homolog of the *Caenorhabditis elegans* actin - extracellular - matrix linker protein UNC112, causes Kindler syndrome. *Am J Hum Genet.* 2003; 73:174-187.
24. Wick M, Burger C, Brusselbach S i wsp. Identification of serum - inducible genes: different patterns of gene regulation during G0?S and G1?S progression. *J Cell Sci.* 1994; 107:227-239.
25. Kindler T. Congenital poikiloderma with traumatic bulla formation and progressive cutaneous atrophy. *Br J Dermatol.* 1954; 66:104-111.
26. Rogalski TM, Mullen GP, Gilbert MM i wsp. The UNC - 112 gene in *Caenorhabditis elegans* encodes a novel component of cell - matrix adhesion structures required for integrin localization in the muscle cell membrane. *J Cell Biol.* 2000; 150:253-264.
27. Legate KR, Takahashi S, Bonakdar N i wsp. Integrin adhesion and force coupling are independently regulated by localized PtdIns (4,5)2 synthesis. *EMBO J.* 2011; 30:4539-4553.
28. Theodosiou M, Widmaier M, Botther RT i wsp. Kindlin-2 cooperates with talin to activate integrins and induces cell spreading by directly binding paxillin. *Elife.* 2016; 5:e10130.
29. Fukuda K, Bledzka K, Yang J i wsp. Molecular basis of kindlin - 2 binding to integrin - linked kinase pseudokinase for regulating cell adhesion. *J Biol Chem.* 2014; 289:28363-28375.
30. Pluskota E, Ma Y, Bledzka K i wsp. Kindlin-2 Regulates Hemostasis by Controlling Endothelial Cell Surface Expression of ADP/AMP Catabolic Enzymes via a Clathrin-Dependent Mechanism. *Blood.* 2013; 122:2491-2499.
31. Xu Z, Gao J, Hong J i wsp. Integrity of kindlin-2 FERM subdomains is required for supporting integrin activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 434:382-387.
32. Has C, Ludwig RJ, Herz C i wsp. C - terminally truncated kindlin-1 leads to abnormal adhesion and migration of keratinocytes. *Br J Dermatol.* 2008; 159:1192-1196.
33. Has C, Herz C, Zimina E i wsp. Kindlin-1 is required for RhoGTPase - mediated lamellipodia formation in keratinocytes. *Am J Pathol.* 2009; 175:1442-1452.
34. Pluskota E., Dowling JJ, Gordon N i wsp. The integrin coactivator kindlin-2 plays a critical role in angiogenesis in mice and zebrafish. *Blood.* 2011; 117:4978-4987.
35. Ussar S, Wang HV, Linder S i wsp. The kindlins: subcellular localization and expression during murine development. *Exp Cell Res.* 2006; 312:3142-3151.
36. Dowling JJ, Gibbs E, Russel M i wsp. Kindlin-2 is an essential component of intercalated discs and is required for vertebrate cardiac structure and function. *Circ Res.* 2008; 102:423-431.
37. Pasini EM, Kirkegaard M, Mortensen P i wsp. In - depth analysis of the membrane and cytosolic proteome of red blood cells. *Blood.* 2006; 108:791-801.
38. Moser M, Nieswandt B, Ussar S i wsp. Kindlin-3 is essential for integrin activation and platelet aggregation. *Nat Med.* 2008; 14:325-330.
39. Moser M, Bauer M, Schmid S i wsp. Kindlin-3 is required for beta2 integrin mediated leukocyte adhesion to endothelial cells. *Nat Med.* 2009; 15:300-305.
40. Morrison VL, Uotila LM, Lloret Asens M i wsp. Optimal T cell activation and B cell antibody responses in vivo require the interaction between leukocyte function-associated antigen-1 and kindlin-3. *J Immunol.* 2015; 195:105-115.
41. Kruger M, Moser M, Ussar S i wsp. SILAC mouse for quantitative proteomics uncovers kindlin-3 as an essential factor for red blood cell function. *Cell.* 2008; 134:353-364.
42. Svensson L, Howarth K, Mc Dowell A i wsp. Leukocyte adhesion deficiency - III
43. is caused by mutations in kindlin - 3 affecting integrin activation. *Nat Med.* 2009; 15:306-312.
44. Rognoni E, Ruppert R, Fassler R. The kindlin family: functions, signaling properties and implications for human disease. *J Cell Sci.* 2016; 129:17-27.
45. Bedal KB, Grassel S, Oefner PJ i wsp. Collagen XVI induces expression of MMP9 via modulation of AP-1 transcription factors and facilitates invasion of oral squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 2014; 9:e86777.
46. Mizutani H, Masuda K, Nakamura N i wsp. Cutaneous and laryngeal squamous cell carcinoma in mixed epidermolysis bullosa, Kindler syndrome. *Case Rep Dermatol.* 2012; 4(2):133-138.
47. Weinstein EJ, Bourner M, Head R i wsp. URP1: a member of a novel family of PH and FERM domain - containing membrane - associated proteins is significantly overexpressed in lung and colon carcinomas. *Biochim Biophys Acta.* 2003; 1637: 207-216.
48. Bauer R, Ratzinger S, Wales I i wsp. Inhibition of collagen XVI expression reduces glioma cell invasiveness. *Cell Physiol Biochem.* 2011; 27:217-226.
49. Mahawithitwong P, Ohuchida K, Ikenaga N i wsp. Kindlin-1 expression is involved in migration and invasion of pancreatic cancer. *Int J Oncol.* 2013; 42:1360-1366.
50. Sin S, Bonin F, Petit V i wsp. Role of the focal adhesion protein kindlin-1 in breast cancer growth and lung metastasis. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:1323-1337.
51. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144:646-674.
52. Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T i wsp. Epithelial - mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci.* 2009; 101:293-299.
53. Sin S, Bonin F, Petit V i wsp. Role of the focal adhesion protein kindlin-1 in breast cancer growth and lung metastasis. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:1323-1337.
54. Plow EF, Das M, Bialkowska K i wsp. Of Kindlins and Cancer. *Discoveries (Craiova).* 2016; 4:e59.
55. Yang JR, Pan TJ, Yang H i wsp. Kindlin-2 promotes invasiveness of prostate cancer cells via NF-kappaB-dependent upregulation of matrix metalloproteinases. *Gene.* 2016; 576:571-576.
56. Yoshida N, Masamune A, Hamada S i wsp. Kindlin-2 in pancreatic stellate cells promotes the progression of pancreatic cancer. *Cancer Lett.* 2017; 390:103-114.
57. Zhang HF, Alshareef A, Wu C i wsp. Loss of miR-200b promotes invasion via activating the Kindlin-2/integrin beta1/AKT pathway in esophageal squamous cell carcinoma: An E-cadherin-independent mechanism. *Oncotarget.* 2015; 6:28949-28960.
58. Shi X, Wu C. a suppressive role of mitogen inducible gene - 2 in mesenchymal cancer cell invasion. *Mol Cancer Res.* 2008; 6:715-724.
59. Guo B, Gao J, Zhan J i wsp. Kindlin-2 interacts with and stabilizes EGFR and is required for EGF-induced breast cancer cell migration. *Cancer Lett.* 2015; 361: 271-281.
60. Ou YW, Zhao ZT, Wu CY i wsp. MIG - 2 attenuates cisplatin-induced apoptosis of human glioma cells in vitro through AKT/JNK and AKT/p38 signaling pathways. *Acta Pharmacol Sin.* 2014; 35:1199-1206.
61. Gong X, An Z, Wang Y i wsp. Kindlin-2 controls sensitivity of prostate cancer cells to cisplatin-induced cell death. *Cancer Lett.* 2010; 299:54-62.
62. Sossey-Alaoui K, Plow EF. miR-138-Mediated Regulation of Kindlin-2 Expression Modulates Sensitivity to Chemotherapeutics. *Mol. Cancer Res.* 2016; 14:228-238.
63. Wu WB, Zhang Q, Li Y i wsp. [Expression of Kindlins and angiopoietins in acute myeloid leukemia]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2012; 20:7-11.
64. Djaafri I, Khayati F, Menashi S i wsp. a novel tumor suppressor function of Kindlin-3 in solid cancer. *Oncotarget.* 2014; 5:8970-8985.