

# 纤维粘连蛋白在后发性白内障纤维化进展中的作用研究现状

许文皓<sup>1</sup>, 林淑华<sup>1</sup>, 贾寓洁<sup>1</sup>, 赵健<sup>1</sup>, 贾法力<sup>1</sup>, 曹婉莹<sup>1</sup>, 姜丽兰<sup>1</sup>, 李英俊<sup>1,2</sup>

引用: 许文皓, 林淑华, 贾寓洁, 等. 纤维粘连蛋白在后发性白内障纤维化进展中的作用研究现状. 国际眼科杂志 2022;22(10):1630-1633

Hospital, Fuyang 236000, Anhui Province, China. lyjun0811@163.com

Received: 2021-12-30 Accepted: 2022-09-06

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81960182)

作者单位: <sup>1</sup>(133000) 中国吉林省延吉市, 延边大学附属医院眼科; <sup>2</sup>(236000) 中国安徽省阜阳市人民医院眼科

作者简介: 许文皓, 延边大学在读硕士研究生, 研究方向: 白内障。

通讯作者: 李英俊, 博士, 副主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 角膜屈光手术、白内障. lyjun0811@163.com

收稿日期: 2021-12-30 修回日期: 2022-09-06

## 摘要

后发性白内障(PCO)是白内障手术后遗留的晶状体上皮细胞(LECs)发生上皮-间质转化(EMT),产生不透明的瘢痕组织,是白内障手术的主要并发症之一。白内障术后遗留的LECs产生的大量纤维粘连蛋白(FN)与多种细胞表面受体、基质成分和生长因子结合,调节细胞行为。本文旨在回顾有关PCO以纤维粘连蛋白为靶点治疗的文献,并为PCO的临床治疗提供参考。现将近年来纤维粘连蛋白在PCO中的研究现状予以综述。

**关键词:** 后发性白内障; 纤维粘连蛋白; 晶状体上皮细胞; 纤维化; 细胞外基质

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.10.06

## Current status of research on the role of fibronectin in the progression of posterior capsular opacification fibrosis

Wen-Hao Xu<sup>1</sup>, Shu-Hua Lin<sup>1</sup>, Yu-Jie Jia<sup>1</sup>, Jian Zhao<sup>1</sup>, Fa-Li Jia<sup>1</sup>, Wan-Ying Cao<sup>1</sup>, Li-Lan Jiang<sup>1</sup>, Ying-Jun Li<sup>1,2</sup>

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (No.81960182)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, Anhui Province, China

**Correspondence to:** Ying-Jun Li. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin Province, China; Department of Ophthalmology, Fuyang People's

## Abstract

• Posterior cataract opacification (PCO) is the epithelial-mesenchymal transformation (EMT) of residual lens epithelial cells (LECs) after cataract surgery, resulting in opaque scar which is one of the main complications of cataract surgery. A large amount of fibronectin (FN) produced by LECs after cataract surgery binds to a variety of cell surface receptors, matrix components and growth factors to regulate cell behavior. The purpose of this article is to review the literatures on the treatment of PCO targeting fibronectin and provide references for clinical treatment of PCO. In this paper, the research status of fibronectin in PCO in recent years is reviewed.

• **KEYWORDS:** posterior capsular opacification; fibronectin; lens epithelial cells; fibrosis; extracellular matrix

**Citation:** Xu WH, Lin SH, Jia YJ, et al. Current status of research on the role of fibronectin in the progression of posterior capsular opacification fibrosis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(10):1630-1633

## 0 引言

白内障是世界范围内致盲的重要原因,植入人工晶状体可以有效治疗白内障<sup>[1-3]</sup>。然而,约20%~50%的成人和100%的儿童患者术后可发生后囊膜混浊<sup>[4]</sup>。后发性白内障(posterior capsular opacification, PCO)是患者术后视力再次下降的主要原因,也是白内障囊外摘除和人工晶状体植入术后最常见的并发症,是多种因素和综合作用导致的,对患者术后视觉质量有重要影响。白内障术后残留的晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)向后囊膜移行、增殖并遮挡光学区,并转变为纤维状细胞外基质(extracellular matrix, ECM),内嵌的肌纤维母细胞和畸变的晶状体纤维细胞形成混合物时就会发生PCO<sup>[5]</sup>。

纤维粘连蛋白(fibronectin, FN),又称纤维连接蛋白,是一种结构复杂的ECM蛋白,在凝血、胚胎发育等多种生理过程中都是必不可少的<sup>[6-8]</sup>。人血浆中的FN是由肝脏产生的致密的可溶性蛋白质,因此在体液中含量较高<sup>[9]</sup>。而组织中的FN则由自身供给,更具开放的构象,并能组装成不溶性纤维<sup>[8-9]</sup>。在组织损伤后,血浆中纤维结合蛋

白复合体与纤维蛋白原在早期形成暂时性 ECM,这些 ECM 是伤口初期闭合所必需的<sup>[10]</sup>。虽然 FN 通常能快速集中在伤口愈合和组织修复的部位,但在 PCO 发展中残留的 LECs 分泌的 FN 呈慢性沉积<sup>[8,11]</sup>。此外, FN 的沉积还能促进富含 I 型胶原的继发性瘢痕形成<sup>[12]</sup>。FN 是许多生长因子的细胞外储存库,且 FN 可在伤口愈合反应和纤维化疾病中发挥多种作用,在 PCO 后囊皱褶过程中通过 FN 沉积、调节 gremlin-1 和骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号起负面调节作用<sup>[13-15]</sup>,但术后残留的 LECs 自主产生 FN 的过程尚不清楚。目前,已知 FN 在 PCO 发病机制中发挥多种作用,本文就 FN 在 PCO 纤维化进展中的应用做一系统阐述。

## 1 纤维粘连蛋白的分子结构

FN 是一种糖蛋白,分子量 230~270kDa,通常以二聚体的形式存在,每个单体由 3 个单元组成,即 12 个 I 型结构域、2 个 II 型结构域和 15~17 个 III 型结构域,3 个单元共占 FN 序列的 90%。I 型、II 型和 III 型结构域的结构同源物存在于其他生物分子中,这表明 FN 是通过外显子改组进化而来<sup>[6,16]</sup>。尽管起源于单个基因,但已经鉴定出多达 20 种不同的人类 FN 变体和 12 种不同的啮齿动物 FN 亚型,这表明了物种和组织发育特有的不同剪接机制。虽然 FN 中的所有 III 型结构域都具有同源结构,但研究表明, FN 中的每个 III 型结构域在机械和化学稳定性方面差异很大<sup>[16-17]</sup>。结构域的类型和结构域数的特征,再加上它们的相对位置和 FN 的整体三级构型,使得 FN 作为 ECM 中的生物分子具有独特的属性。目前,多项研究已证实 FN 及其亚型在迁移、分化、信号传递、成人伤口愈合和整体组织健康中发挥重要作用。

## 2 ECM 与 FN 的关系

ECM 既是组织的结构支架,又是细胞信号转导的调节因子。在胚胎发育和伤口愈合过程中,这些纤维在组装临时 ECM 方面起关键作用。细胞中的 FN 可组装成粘弹性纤维,可以结合 40 多种不同的生长因子和细胞因子。在包括癌症、纤维性疾病等疾病状态下,纤维集合体的表达也经常上调。可溶性生长因子与 FN 纤维的结合改变了这些蛋白的信号转导,而其他 ECM 蛋白(包括胶原、弹性蛋白和蛋白多糖)与 FN 纤维的结合促进了 ECM 的成熟和组织特异性。研究表明,ECM 能激活转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 信号通路,而 FN 能将潜在的 TGF- $\beta$  置于 ECM 上,最终 FN 沉积导致 LECs 纤维化<sup>[11,18]</sup>。TGF- $\beta$  信号转导是 LECs 发生上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的主要诱导者,表达包括 FN 在内的许多“纤维化”标志物,在 PCO 的发展中扮演重要角色<sup>[19]</sup>。

白内障术后残留的 LECs 发生创伤愈合反应,产生的肌纤维母细胞、晶状体纤维细胞和“纤维化的 ECM”可造成视力损害,其中表达和组装 LECs 产生的纤维性 ECM 分子需经 FN 介导,而纤维性 ECM 分子由白内障术后残留晶状体细胞产生。LECs 在发生 EMT 过程中产生肌成纤维细胞,并持续分裂,开始覆盖后囊膜,合成“纤维化的 ECM”,ECM 为细胞附着提供支架,最终形成纤维化 PCO

遮挡光学区进而引起光散射<sup>[20]</sup>。在其他伤口愈合相关病理过程中, FN 同样参与纤维性 ECM 组装的初始支架<sup>[16]</sup>。研究表明,成人白内障术后后囊 Col1a1 和 Col1a2 基因的表达可以增加 2 倍,这两个基因编码合成“促纤维化”的 I 型胶原,而 FN 不仅是 I 型胶原组装的支架,还可触发 EMT 信号转导<sup>[21-22]</sup>。FN 通过将潜在的 TGF- $\beta$  系于 ECM 上,并在激活“纤维化的 ECM”的信号转导通路中发挥关键作用,由此可见, FN 是表达和组装晶状体细胞产生纤维化 ECM 分子所必需的<sup>[23]</sup>。

## 3 纤维基质组装过程中 FN 的作用

在纤维基质组装中发挥关键作用的活动包括 FN 亚基的二聚化,将 FN 定位到细胞表面的细胞结合位点及将 FN 二聚体结合成完整纤维的过程。然而,每个 FN 二聚体都有多个整合素和 FN 结合位点,在损伤发生时,整合素开始将构象展开为线性化结构,进一步将其结构域延伸到扩展的形态,从而允许在连续的迭代过程中沉积更多的可溶性 FN。随后 FN 在组织中局部产生,并组装成不溶性纤维<sup>[9,24]</sup>,待重塑后以促进富含 I 型胶原和其他纤维性 ECM 蛋白的继发性瘢痕的形成<sup>[12,14,25-26]</sup>。研究表明, FN 是 ECM 纤维部分组装的主要调节者,能广泛调节 ECM 分子,但该结论尚未能在体内研究得到证实<sup>[11,27-28]</sup>。另有研究发现,晶状体细胞需要借助 FN 上调 ECM 成分的 mRNA 表达和基质组装,包括 I 型胶原、Tenascin C 和 Periostin<sup>[29]</sup>。但一些报道持相反意见,认为 FN 聚合进入 ECM 是 I 型胶原和凝血酶反应蛋白-1 沉积所必需的,而维持 ECM 需要 FN 的持续聚合<sup>[30-31]</sup>。也有研究认为在 LECs 纤维化进展过程中, LECs 产生的 FN 并非 ECM 蛋白和凝血酶反应蛋白-1 的基质沉积所必需,尽管在这一过程中,血小板反应素-1 的沉积减弱,可能是由于 LECs 周围沉积了少量外源性 FN 足以进行 ECM 和凝血酶反应蛋白-1 的组装,或 LECs 产生了其他组装介质<sup>[32-33]</sup>。总之,细胞 FN 在体内纤维化疾病的基质形成中具有双重作用,因为其既是纤维化 ECM 基因表达所必需的,也是其蛋白产物组装所必需的。

## 4 TGF- $\beta$ 家族信号转导诱导 FN 表达

4.1 TGF- $\beta$  调节 LECs 的 EMT 过程 TGF- $\beta$  是 LECs 发生 EMT 的主要诱导物,表达多种“纤维化”标志物,其中包括 FN<sup>[19]</sup>。研究表明,尽管 FN 组装失败减弱了 LECs 向肌成纤维细胞的转化,但 FN 仍具备 PCO 后囊皱褶的负调节能力<sup>[15]</sup>。然而,白内障术后残留的 LECs 自主产生的细胞 FN 的功能还不是很清楚。采用 TGF- $\beta$  处理 LECs 后,即可导致 EMT,诱导 LECs 增殖和迁移。当 TGF- $\beta$  信号通路被激活时, TGF- $\beta$  与 TGF- $\beta$  结合蛋白 (latent TGF- $\beta$  binding proteins, LTBP) 结合后发挥类伴侣功能并被合并到 ECM 中启动信号转导。在整合素系统中表达和下游信号传导细胞过程同样发现, FN 直接或间接地与 LTBP 及其亚型结合,通过 TGF- $\beta$  诱导纤维化,从而促进 PCO 的发展进程。在小鼠白内障手术模型中,术后 24h 残留的 LECs 中 FN mRNA 水平上调,术后 48h 时在表达纤维化标志物的 LECs 周围首先检测到 FN,这与可检测到的 TGF- $\beta$  信号的时间点一致<sup>[34]</sup>。有报道称,培养的鸡 LECs 暴露于

血浆 FN 可以激活细胞内源性产生的 TGF- $\beta$ , 表明 FN 在 PCO 的发病机制中起着重要作用<sup>[35]</sup>。人体内 FN 可分为血浆 FN 和细胞 FN, 前者主要由肝细胞合成, 后者由多种细胞产生, 包括成纤维细胞、软骨细胞、肌细胞和滑膜细胞。房水中大部分 FN 通过调节 TGF- $\beta$  信号通路抑制 EMT, 可见 FN 通过房水途径在持续性纤维化 PCO 中起关键作用, 小部分 FN 分子呈递到整合素所必需的开放构象中。总体而言, 外源性 FN, 如存在于血、房水中的 FN, 被认为是 PCO 病理学生长因子的负调节因子, 而细胞内源性 FN 通过 TGF- $\beta$  依赖途径介导持续性纤维化 PCO。

#### 4.2 FN 和 gremlin-1 及 BMP 共同介导 TGF- $\beta$ 信号通路

众所周知, TGF- $\beta$  信号通路的开放介导纤维化 PCO 的发展, 而在血浆 FN 上电镀分离的胚胎晶状体细胞可以激活 TGF- $\beta$  信号<sup>[35]</sup>。体外细胞模型中, FN 对于潜在的 TGF- $\beta$  复合体进入 ECM 也是至关重要的<sup>[13,36]</sup>。然而, 在 PCO 纤维化条件下, 内源性细胞 FN 的产生和 TGF- $\beta$  信号诱导之间的关系还没有在体内被探索。在小鼠白内障手术模型中发现, 术后 48h, LECs 中 gremlin-1 蛋白的表达显著上调, 而 BMP mRNA 和蛋白的表达水平显著降低, 由此可见在 PCO 模型的发病机制中, gremlin-1 蛋白起促纤维化作用<sup>[37-39]</sup>。gremlin-1 蛋白是 BMP 信号的拮抗剂, 而 BMP 信号可以在上皮细胞中发挥抗纤维化作用, 并可以抵消 TGF- $\beta$  信号通路的作用<sup>[37]</sup>。原代 LECs 的体外研究表明, BMP 信号激动剂 BMP-7 可以抑制 TGF- $\beta$  介导的 EMT<sup>[40]</sup>。为进一步了解术后 FN 如何调节 BMP 信号转导, Shiha 等<sup>[29]</sup>测试了 gremlin-1 蛋白或 TGF- $\beta$  对 LECs 纤维化的作用是否包括拮抗 BMP 信号转导, 研究发现 BMP 信号在 24、48h 均保持高水平。因此, 尽管 LECs 纤维化处于抑制状态, BMP 和 TGF- $\beta$  信号都可能在同一细胞中保持高水平。上述研究结果表明: (1) 在 gremlin-1 蛋白或 TGF- $\beta$  激活的情况下, 即使 BMP 信号被激活并保持高浓度水平, 仍然会发生纤维化; (2) FN 对 BMP 信号的影响是通过调节 gremlin-1 蛋白表达和 TGF- $\beta$  通路激活来介导的。gremlin-1 作为 TGF- $\beta$  信号激活剂和 BMP 信号拮抗剂在 PCO 等纤维化疾病中允许血浆 FN 组装成基质所必需的整合素上调, 从而组装成纤维化 ECM。总体而言, FN 可能在调节 TGF- $\beta$  途径激活的 PCO 进展中发挥多功能作用, 包括调节 TGF- $\beta$  途径激动剂的基因表达和激活潜伏的 TGF- $\beta$ 。

#### 5 FN 与整合素相互作用推动 PCO 的发展

因  $\alpha\beta$ 1 整合素为 FN 的受体, 并在细胞或 ECM 附着、细胞迁移和牵引力传递中的作用而被认为是 PCO 的治疗靶点。稳定的可溶性 FN 与细胞表面整合素结合, 整合素聚集并可逆地与 FN 结合, 其中  $\alpha\beta$ 1 和  $\alpha\beta$ 3 整合素是 FN 的主要结合对象, 这两种整合素通过粘着斑复合物与肌动蛋白细胞骨架结合<sup>[41]</sup>; 虽然  $\alpha\beta$ 3 整合素在缺乏  $\beta$ 1 整合素的情况下可以介导 FN 原纤维的组装<sup>[42]</sup>, 但 FN 原纤维的组装通常是由  $\alpha\beta$ 1 整合素介导的。另外, 肌成纤维细胞拥有的收缩力是暴露 FN 中促进 FN 纤维形成的隐蔽结合位点所必需的<sup>[43]</sup>, 但这些隐蔽结合位点的位置

和数量尚不清楚。由于 FN 是术后 LECs 中上调的几种整合素受体的已知配体, 细胞 FN 不仅对下游整合素信号通路很重要, 而且对增强术后 LECs 中几种整合素受体的蛋白表达也是必要的。另外, 激活的 TGF- $\beta$ 1 与  $\alpha\beta$ 1 整合素之间的交叉信号可以修复术后 LECs 中下游整合素信号的缺陷, 从而调节细胞修复过程<sup>[34]</sup>。对于 LECs 的损伤, FN 是增殖和迁移过程中不可或缺的调节因子。整合素可以通过至少 3 种方式介导 LECs 中潜伏的 TGF- $\beta$  及 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2、TGF- $\beta$ 3 三种异构体的激活, 而 TGF- $\beta$  信号可以上调它们的表达, 表明 FN 与 TGF- $\beta$  导致的纤维化及作为配体与整合素结合推动了 PCO 中 LECs 的 EMT 过程, 并可能导致其他 EMT 疾病的发生发展。

#### 6 小结

据估计, 纤维化对组织结构的破坏导致了全世界至少 1/3 的自然死亡<sup>[44]</sup>。虽然许多研究已经明确了导致纤维化的途径, 但目前对活化的成纤维细胞或肌成纤维细胞在最初的损伤消除后, 继续纤维化的机制知之甚少。因此, FN 因其在伤口愈合反应和纤维化中的重要作用而被广泛研究。然而, 多数关于 FN 的研究都是以细胞培养为基础的, 因此很难与体内伤口愈合关联起来。为数不多的关于细胞 FN 功能的体内研究中, 大多只涉及 FN 在伤口愈合中作用的一个方面, 因为多数组织由多种细胞类型组成, 具有复杂的相互作用。而晶状体的细胞类型组成相对简单, 白内障手术后残留的细胞由单层上皮细胞组成, 这些上皮细胞经过 EMT 形成肌纤维母细胞, 其行为类似于导致其他纤维疾病的肌纤维母细胞<sup>[45]</sup>。细胞 FN 是一种在不同水平上调节细胞行为的多功能蛋白, 长期以来一直被认为其与晶状体发育和纤维化的 PCO 病因有关<sup>[46]</sup>。FN 一直被认为是 PCO 的纤维化标志物, 并与 PCO 的发病机制密切相关, 包括诊断 PCO 活动和预后。外源性的 FN, 如血液-房水中的 FN, 被认为在 PCO 中起重要作用, 也是 PCO 病理过程涉及的生长因子的负调节因子。FN 的多功能提供了对 PCO 发病机制的新理解, 并确定了治疗和预防纤维性 PCO 的新靶点, 为开展严谨的实验和临床研究提供了新思路。

#### 参考文献

- 1 Soliman MK, Hardin JS, Jawed F, et al. A database study of visual outcomes and intraoperative complications of postvitrectomy cataract surgery. *Ophthalmology* 2018; 125(11): 1683-1691
- 2 Liu YC, Wilkins M, Kim T, et al. Cataracts. *Lancet* 2017; 390(10094): 600-612
- 3 Lee CM, Afshari NA. The global state of cataract blindness. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28(1): 98-103
- 4 Sun Y, Xiong L, Wang X, et al. Autophagy inhibition attenuates TGF- $\beta$ 2-induced epithelial-mesenchymal transition in lens epithelial cells. *Life Sci* 2011; 265: 118741
- 5 Wormstone IM, Wang L, Liu CS. Posterior capsule opacification. *Exp Eye Res* 2019; 88(2): 257-269
- 6 Mao Y, Schwarzbauer JE. Fibronectin fibrillogenesis, a cell-mediated matrix assembly process. *Matrix Biol* 2005; 24(6): 389-399
- 7 Jara CP, Wang O, Paulino do Prado T, et al. Novel fibrin-fibronectin matrix accelerates mice skin wound healing. *Bioact Mater* 2020; 5(4): 949-962

- 8 Mezzenga R, Mitsi M. Themolecular dance of fibronectin; conformational flexibility leads to functional versatility. *Biomacromolecules* 2019; 20(1) : 55–72
- 9 To WS, Midwood KS. Plasma and cellular fibronectin; distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011; 4: 21
- 10 Barker TH, Engler AJ. The provisional matrix; setting the stage for tissue repair outcomes. *Matrix Biol* 2017; 60–61: 1–4
- 11 Lenselink EA. Role of fibronectin in normal wound healing. *Int Wound J* 2015; 12(3) : 313–316
- 12 Alvira S, Corey RA, Collinson I, *et al.* Membrane protein biogenesis by the EMC. *EMBO J* 2021; 40(2) : e107407
- 13 Fontana L, Chen Y, Prijatelj P, *et al.* Fibronectin is required for integrin alphavbeta6-mediated activation of latent TGF-beta complexes containing LTBP-1. *FASEB J* 2005; 19(13) : 1798–1808
- 14 Zollinger AJ, Smith ML. Fibronectin, the extracellular glue. *Matrix Biol* 2017; 60–61: 27–37
- 15 Dawes LJ, Eldred JA, Anderson IK, *et al.* TGF beta - induced contraction is not promoted by fibronectin - fibronectin receptor interaction, or alpha SMA expression. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(2) : 650–661
- 16 Pankov R, Yamada KM. Fibronectin at a glance. *J Cell Sci* 2002; 115 (Pt 20) : 3861–3863
- 17 Stenzel D, Lundkvist A, Sauvaget D, *et al.* Integrin-dependent and-independent functions of astrocytic fibronectin in retinal angiogenesis. *Development* 2011; 138(20) : 4451–4463
- 18 Vega ME, Schwarzbauer JE. Collaboration of fibronectin matrix with other extracellular signals in morphogenesis and differentiation. *Curr Opin Cell Biol* 2016; 42: 1–6
- 19 Györfi AH, Matei AE, Distler JHW. Targeting TGF-beta signaling for the treatment of fibrosis. *Matrix Biol* 2018; 68–69: 8–27
- 20 Ortiz-Masiá D, Gisbert-Ferrándiz L, Bauset C, *et al.* Succinate activates EMT in intestinal epithelial cells through SUCNR1; a novel protagonist in fistula development. *Cells* 2020; 9(5) : 1104
- 21 Hesper NA, van den Berg PP, de Rond S, *et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition in fibrosis; Collagen type I expression is highly upregulated after EMT, but does not contribute to collagen deposition. *Exp Cell Res* 2013; 319(19) : 3000–3009
- 22 Ricard-Blum S, Baffet G, Théret N. Molecular and tissue alterations of collagens in fibrosis. *Matrix Biol* 2018; 68–69: 122–149
- 23 VanSlyke JK, Boswell BA, Musil LS. Fibronectin regulates growth factor signaling and cell differentiation in primary lens cells. *J Cell Sci* 2018; 131(22) : jcs217240
- 24 Rousselle P, Montmasson M, Garnier C. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. *Matrix Biol* 2019; 75–76: 12–26
- 25 Kii I, Ito H. Periostin and its interacting proteins in the construction of extracellular architectures. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74 (23) : 4269–4277
- 26 Karamanos NK, Theocharis AD, Neill T, *et al.* Matrix modeling and remodeling; a biological interplay regulating tissue homeostasis and diseases. *Matrix Biol* 2019; 75–76: 1–11
- 27 Kumra H, Reinhardt DP. Fibronectin-targeted drug delivery in cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; 97: 101–110
- 28 Schwarzbauer JE, DeSimone DW. Fibronectins, their fibrillogenesis, and *in vivo* functions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3 (7) : a005041
- 29 Shihan MH, Kanwar M, Wang Y, *et al.* Fibronectin has multifunctional roles in posterior capsular opacification (PCO). *Matrix Biol* 2020; 90: 79–108
- 30 Sercu S, Zhang M, Oyama N, *et al.* Interaction of extracellular matrix protein 1 with extracellular matrix components; ECM1 is a basement membrane protein of the skin. *J Invest Dermatol* 2008; 128 (6) : 1397–1408
- 31 Sottile J, Hocking DC. Fibronectin polymerization regulates the composition and stability of extracellular matrix fibrils and cell-matrix adhesions. *Mol Biol Cell* 2002; 13(10) : 3546–3559
- 32 Sercu S, Zhang L, Merregaert J. The extracellular matrix protein 1; its molecular interaction and implication in tumor progression. *Cancer Invest* 2008; 26(4) : 375–384
- 33 Chen SJ, Birk DE. The regulatory roles of small leucine-rich proteoglycans in extracellular matrix assembly. *FEBS J* 2013; 280(10) : 2120–2137
- 34 Mamuya FA, Wang Y, Roop VH, *et al.* The roles of alpha V integrins in lens EMT and posterior capsular opacification. *J Cell Mol Med* 2014; 18 (4) : 656–670
- 35 VanSlyke JK, Boswell BA, Musil LS. Fibronectin regulates growth factor signaling and lens cell differentiation. *J Cell Sci* 2018; 131(22) : jcs.217240
- 36 Dallas SL, Sivakumar P, Jones CJP, *et al.* Fibronectin regulates latent transforming growth factor-beta (TGF-beta) by controlling matrix assembly of latent TGF-beta-binding protein-1. *J Biol Chem* 2005; 280 (19) : 18871–18880
- 37 Brazil DP, Church RH, Surae S, *et al.* BMP signalling; agony and antagonism in the family. *Trends Cell Biol* 2015; 25(5) : 249–264
- 38 Choudhuri KSR, Mishra S. Structural basis of BMP-2 and BMP-7 interactions with antagonists Gremlin-1 and Noggin in Glioblastoma tumors. *J Comput Chem* 2020; 41(30) : 2544–2561
- 39 Li Y, Wang ZH, Wang S, *et al.* Gremlin-mediated decrease in bone morphogenetic protein signaling promotes aristolochic acid-induced epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in HK-2 cells. *Toxicology* 2012; 297(1–3) : 68–75
- 40 Shu DY, Wojciechowski MC, Lovicu FJ. Bone morphogenetic protein-7 suppresses TGF-beta2-induced epithelial-mesenchymal transition in the lens; implications for cataract prevention. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(2) : 781–796
- 41 Singh P, Carraher C, Schwarzbauer JE. Assembly of fibronectin extracellular matrix. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010; 26: 397–419
- 42 Wennerberg K, Lohikangas L, Gullberg D, *et al.* Beta 1 integrin-dependent and-independent polymerization of fibronectin. *J Cell Biol* 1996; 132(1) : 227–238
- 43 Zhong C, Chrzanoska-Wodnicka M, Brown J, *et al.* Rho-mediated contractility exposes a cryptic site in fibronectin and induces fibronectin matrix assembly. *J Cell Biol* 1998; 141(2) : 539–551
- 44 Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis—a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med* 2015; 372(12) : 1138–1149
- 45 Shirai K, Tanaka SI, Lovicu FJ, *et al.* The murine lens; a model to investigate *in vivo* epithelial-mesenchymal transition. *Dev Dyn* 2018; 247 (3) : 340–345
- 46 Parmigiani CM, McAvoy JW. The roles of laminin and fibronectin in the development of the lens capsule. *Curr Eye Res* 1991; 10 (6) : 501–511