

Účinky signální dráhy IGF1 (insulin-like growth factor 1) na vznik a rozvoj nádorových onemocnění

¹Kučera R., ¹Topolčan O., ²Fiala O., ¹Šimánek V.

¹Oddělení nukleární medicíny, Imunoanalytická laboratoř, FN a LF v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

²Onkologická klinika, FN a LF v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

SOUHRN

V posledních několika letech se velice často diskutuje vliv inzulinu podobného růstového faktoru 1 (IGF1, insulin-like growth factor 1, somatomedin) a jeho vazebných proteinů na vznik a rozvoj nádorových onemocnění. Od počátku 80. let minulého století bylo provedeno mnoho experimentů a studií na toto téma. Tyto poznatky nám umožnily pochopit fungování systému IGF1 a jeho roli v růstu, diferenciaci a přežívání buněk a ve svém konečném důsledku vedly k vývoji nejnovější generace onkologických léčiv. Přes významné úspěchy ve výzkumu fungování systému IGF1 není jasné jeho využití v nádorové diagnostice.

Klíčová slova: IGF1, vazebné proteiny, receptory, rozvoj nádoru.

SUMMARY

Kučera R., Topolčan O., Fiala O., Šimánek V.: Influence of IGF1 (insulin-like growth factor 1) signaling pathway to the development of cancer diseases

The influence of IGF1 (insulin-like growth factor 1) and its binding proteins to the cancer incidence and development have been discussed recently. Since the early 80's of the last century, many experiments and studies were carried out on this topic. These findings allow us to give an idea about the functioning of IGF1 and its role in the growth, differentiation and cell surviving. Our knowledge ultimately resulted in the development of the latest generation of oncological drugs. Despite of major achievements in research of IGF1, its place in tumor diagnosis is currently not so clear.

Keywords: Insulin-like growth factors, binding proteins, receptors, cancer development.

Úvod

Inzulinu podobný růstový faktor 1 (IGF1, insulin-like growth factor 1, somatomedin) společně též s inzulinu podobným růstovým faktorem 2 (IGF2, insulin-like growth factor 2) jsou peptidy, které se fyziologicky podílejí na řízení růstu, metabolismu, přežívání a diferenciaci buněk a jsou regulovány růstovým hormonem (GH, growth hormone). Spolu se svými vazebnými proteiny a specifickými receptory (IGF1R) se podílejí na fungování signální dráhy IGF1. V posledních letech se velice diskutuje vliv této dráhy na vznik a rozvoj nádorových onemocnění. V tomto článku přinášíme vysvětlení mechanismů působení signální dráhy IGF1 na vznik a vývoj nádorů a dále pak detailní přehled poznatků u vybraných nádorových onemocnění.

IGF1 a rizika nádorové transformace

Jak již bylo uvedeno výše, IGF1 a IGF2 spolu se svými vazebnými proteiny a specifickými receptory se podílejí na fungování signální dráhy IGF1.

Z mechanismu účinku IGF1 na buňky se usuzuje, že vysoké sérové hladiny IGF1 zvyšují riziko vzniku nádorů a svým dalším působením zvyšují proliferaci a riziko maligního zvratu. Naproti tomu vysoké hladiny IGF1BP3 by měly riziko snižovat a růst buněk omezovat. Přes vysoký počet provedených studií, není ale možné přímo zkorelovat sérové hladiny IGF1 či IGF1BP3 s rozvojem nádoru.

Nezávisle na hladinách IGF1 a IGF1BP3 je možné říci, že nádorová transformace buněk je možná pouze v případě přítomnosti funkčních IGF1R. Klíčovou úlohu IGF1R v onkogenní transformaci dokládají výsledky pokusů, které ukazují, že fibroblasty získané z myších embryí, zbavené IGF1R, nemohou být změněny působením některých z řady známých onkogenů. Znovuzavedení funkčního IGF1R činí buňky opět vnímavé k transformační činnosti onkogenů. Nadměrná exogenní exprese IGF1R ve fibroblastech vede ke vzniku vysoce transformovaného fenotypu, který způsobuje tvorbu nádorů u nahých myší. Na druhou stranu, zablokování IGF1R signální dráhy pomocí IGF1R protilátek vede ke značnému snížení progresu melanomu, karcinomu prsu, karcinomu tlustého střeva, neuroblastomu a jiných nádorových buněk.

Zajímavé je, že schopnost onkogenů způsobit transformaci závisí na jejich schopnosti fosforylace IGF1R. Neporušená tyrosin kinázová doména je zásadní podmínkou toho, aby IGF1R vykonával své silné antiapoptotické a transformační činnosti [1].

Základní podmínky přenosu signálu do buňky tedy jsou:

- přítomnost funkčních receptorů
- neporušená tyrosin kinázová (TK) doména
- fosforylace TK domény

Též jako velmi významná se ukázala autokrinní či parakrinní role IGF1 a IGF2. Zvýšení místní produkce IGF1 nebo IGF2 nebo jejich kombinace byly zjištěny u různých nádorových onemocnění a většinou pozitivně

korelovaly s progresí nádorů. Co se týče exprese IGF1R, je jejich prognostický význam pro riziko nádorových onemocnění prozatím nejasný v důsledku rozporných výsledků některých studií. Tyto rozpory mohou být způsobeny rozdílnými metodikami včetně techniky konzervace tkání, velikostí vzorků a způsobem analýzy dat.

Jiná situace nastává, hodnotíme-li vztah IGF1R k nádorovým metastázám. IGF1R signalizace hraje důležitou roli v klíčových fázích metastatického procesu, jako je buněčná adheze, migrace, angiogeneze a podpora růstu vzdálených metastáz. Další in vivo studie ukázaly, že funkční poruchy IGF1R přispívají jednak k potlačení růstu primárního nádoru, a především výrazně napomáhají poklesu nádorových metastáz. Buňky karcinomu tlustého střeva bez přítomného funkčního IGF1R na jejich cytoplasmatických membránách nevytvořily jaterní metastázy po přímém vstříkání do jater, což naznačuje, že IGF1R může regulovat vznik nádorových metastáz nezávisle na růstu nádoru [2].

Rizikové faktory nádorové transformace v souvislosti s produkcí a mechanismem účinku IGF1 tedy můžeme shrnout na:

Extracelulární rizikové faktory

- lokální extrahepatální produkce IGF1
- autokrinní a parakrinní funkce IGF1
- zvýšená sérová hladina IGF1

Intracelulární rizikové faktory

- mutace v signální dráze
- genové mutace

Systém IGF1 a vybrané nádorové diagnózy

Po dohledání a přečtení velkého množství studií jsme zjistili, že téměř u všech nádorových onemocnění byly sledovány jednotlivé složky signální dráhy IGF1, a to jak v séru, tak na buněčné úrovni. Vybranými nádory jsme se pak zabývali detailněji.

Nádory kolorekta

Celá řada studií se věnuje vztahu cirkulujícího IGF1 a kolorektálního adenomu. Poměrně rozsáhlá multicentrická studie měřila sérové hladiny IGF1 a jeho vazebných proteinů a současně hladiny C-peptidu jako markeru sekrece inzulinu u 554 nemocných pacientů s adenomem a 786 kontrol s normální endoskopií. Nízké hladiny IGFBP1 a vysoké sérové hladiny C-peptidu byly statisticky významně spojeny s rizikem kolorektálního adenomu. IGF1 nehrál v riziku dle této studie žádnou významnou roli. Tato studie naznačuje, že hyperinzulinémie působí jako etiologický faktor v kolorektální karcinogenezi [3]. Tento fakt není zas tak překvapující v souvislosti se zjištěním, že IGF1 se dokáže vázat na receptor pro inzulin (IR) a inzulin se váže na IGF1R. Heterologní ligand má samozřejmě k danému receptoru nižší afinitu. Dále se IGF1 a inzulin mohou vázat na hybridní receptory tvořené z poloviny IR a z poloviny IGF1R podjednotkou. Inzulin se tedy stává dalším významným prvkem vstupujícím do IGF1 signální dráhy.

Zajímavé výsledky přineslo sledování hladin IGF1 v závislosti na opakovaném výskytu kolorektálního adenomu. Sérové hladiny IGF1 byly měřeny při prvním záchytu adenomu u 299 mužů. Hladiny IGF1 byly významně pozitivně asociovány s přítomností adenomů. V kontrastu s tímto zjištěním byly koncentrace IGF1 nepřímo spojené s opakovaným nálezem kolorektálního adenomu. Autoři vyslovují teorii, že jakmile je odstraněn adenom, vyšší koncentrace IGF1 snižují pravděpodobnost vzniku nových lézí v konečniku. Jiní autoři prokázali u primárního adenomu zvýšení rizika u vysokého IGF1 a snížení rizika u vysokého IGFBP3. U opakovaného výskytu adenomu však zjistili autoři nejdelší intervaly relapsů u vysokých hladin IGFBP3 i IGF1 [4]. Správné fungování osy IGF1 bude tedy zřejmě nutné pro zachování odolnosti buněk tak, jak to bylo prokázáno v případě keratinocytů, což je podrobněji zmíněno v oddílu pojednávajícím o melanomech.

Autoři studie zabývající se hodnocením vztahu rizika vzniku adenomů a sérových hladin IGFBP3 a rizika vzniku adenomů a tkáňové exprese IGFBP3 mRNA nezjistili žádný významný vztah mezi sérovými hladinami IGFBP3 a rizikem adenomu, ale našli negativní korelaci mezi nižší tkáňovou expresí IGFBP3 mRNA a rizikem adenomů. Stejný tým zveřejnil nedávno práci o zvýšeném riziku kolorektálního adenomu u pacientů s hyperinzulinémií při snížení IGF1 mRNA a změnách poměru izoform inzulínového receptoru IR-A/IR-B ve tkáních [5].

Studie zabývající se expresí IGF1R jako základním prvkem pro fungování signální dráhy IGF1 přinesly zajímavá zjištění. Starší studie uvádí zvýšení exprese IGF1R během progresu z kolorektálního adenomu přes adenokarcinom a metastázy. IGF1R exprese korelovala se stadiem onemocnění. Novější studie na toto téma uvádí, že IGF1R je vyjádřen ve vysoké míře v časných stadiích nádorové aberace. U pokročilých nádorů s nízkou diferenciací byly nalezeny nízké exprese IGF1R [6].

U pacientů s kolorektálním karcinomem bylo zjištěno, že vyšší sérové hladiny IGFBP3 se nacházejí u pacientů s delším přežitím. Jiní autoři poukazují na spojitost vyšší plazmatické hladiny IGFBP1 a vyšší míry přežití, zatímco hladiny IGF1 a IGFBP3 neměly žádný vztah k délce přežití pacientů.

Samostatnou kapitolou jsou pacienti s akromegálií. Zvýšená produkce růstového hormonu u těchto pacientů způsobuje též zvýšení plazmatických hladin IGF1. U pacientů s akromegálií se vyskytují ve zvýšené míře adenomatózní polypy tlustého střeva. Pacienti s akromegálií mají dvojnásobně zvýšené riziko vzniku karcinomu tlustého střeva [7].

U pacientů léčených růstovým hormonem se vzhledem na mechanismus působení IGF1 uvažovalo o možném zvýšeném riziku nádorů střevní sliznice. Zvýšení rizika pro vznik nádorů tlustého střeva u pacientů léčených růstovým hormonem se však neprokázalo.

Nádory prsu

Nádory prsu patří k těm nádorům, u kterých je fungování IGF1 systému nejvíce prostudováno. Pokud porovnáme celou signální soustavu IGF1 u pacientek

s karcinomem prsu a u zdravých žen, tak vidíme, že mnoho součástí osy IGF1 vykazuje změny, a to jak v krevním oběhu pacientek s nádory, tak i v nádorové tkáni samotné.

V posledních letech bylo provedeno množství studií s velkými počty nemocných i zdravých žen nebo se někteří autoři zaměřili na souhrnné hodnocení výsledků z více studií.

Někteří autoři nacházejí pozitivní korelaci mezi zvýšenými hladinami IGF1 a IGFBP3 a rizikem karcinomu prsu u žen před menopauzou.

Studie provedená v Austrálii, která zahrnovala 423 případů rakoviny prsu a 1901 kontrol, ukázala, že zvýšená hladina IGF1 a IGFBP3 byla pozitivně spojena s rizikem rakoviny prsu u pacientek starších než 50 let, ale ne u mladších žen [8]. Evropská studie The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), která analyzovala data od 1081 pacientek s rakovinou prsu a 2098 zdravých žen, došla k závěru, že vysoké hladiny IGF1 nebo IGFBP3 jsou spojeny se 40% zvýšením rizika rakoviny prsu u žen starších než 50 let, ale ne u mladších žen [9].

Studie provedená na populaci žen v různých oblastech Japonska ukázala nevýznamnou roli IGF1 v riziku karcinomu prsu. Vyšší hladiny IGFBP3 snižovaly riziko u žen před menopauzou, u žen po menopauze se žádný vztah k diagnóze prokázat nepodařilo [10].

Čínští autoři provedli hodnocení dat z téměř stovky studií. Na základě tohoto zhodnocení došli k závěru, že zvýšené sérové hladiny IGF1 pozitivně korelují se zvýšeným rizikem karcinomu prsu [11]. Americká studie populace žen do 45 let zkoumala závislost hladin IGF1, IGFBP1, IGFBP3, GH a rizika rakoviny prsu, ale žádné statisticky významné závislosti nalezeny nebyly [12].

Kromě epidemiologických dat se experimentální důkazy též dotýkají role IGF systému v etiologii rakoviny prsu. Aktivace IGF1R chrání buňky rakoviny prsu před apoptózou. Gen IGF1R je vysoce vyjádřený v buňkách karcinomu prsu. Přesný biologický význam však není úplně jasný. Nižší výskyt IGF1R nacházíme v benigních lézích a normální prsní tkáni v porovnání s maligní tkání. Nicméně ve vysokých koncentracích byl nalezen IGF1R v tkáních dobře a středně diferencovaných karcinomů prsu, ale v mnohem nižších koncentracích u špatně diferencovaných karcinomů. Někteří autoři se domnívají, že vysoké hladiny IGF1R zhoršují prognózu, zatímco jiní považují vysokou úroveň IGF1R za příznivý prognostický ukazatel. Hladiny IGF1R byly signifikantně vyšší u nádorů s genetickou mutací supresorového genu BRCA1 (Breast Cancer 1) ve srovnání s nádory bez této mutace [13]. Hladiny některých komponent signální kaskády IGF, včetně IGF1R, byly častěji zvýšené v normální a nádorové tkáni u žen se silnou rodinnou anamnézou rakoviny prsu než u žen bez této anamnézy.

Zajímavým zjištěním je, že v buňkách získaných z biopsií nádorů prsu je možné vysledovat expresi určitých genů jako výsledek působení signální kaskády IGF1. Expresie IGF1 indukovaných genů významně

koreluje s agresivitou nádoru. Nádorové buňky bylo možno rozdělit do dvou skupin. Ve skupině s vyšší expresí IGF indukovaných genů bylo přežití významně kratší než ve skupině s expresí nižší. Tato zjištění podporují teorii, kterou vyslovují někteří autoři i v souvislosti s nádory kolorekta.

ER (estrogen receptor) pozitivní klonů buněk měly zvýšenou úroveň IGF1R, klonů ER negativní měly úroveň sníženou. Vysoké hladiny IGF1R vedly k recidivě karcinomu prsu po radioterapii a mohou též přispívat k rozvoji resistance na léčbu Herceptinem (trastuzumab - monoklonální protilátka proti HER2 receptoru).

Zablokování IGF1R vede ke snížení proliferace nádorových buněk karcinomu prsu. Sledování výchozích hladin IGF1 a IGFBP3 a jejich změn v závislosti na různých léčebných strategiích karcinomu prsu však neprokázalo jednoznačný vztah mezi délkou přežití a výchozími hodnotami či jejich změnami v průběhu terapie [14].

Karcinom prostaty

Množství údajů naznačuje, že signální systém IGF1 hraje důležitou roli při vzniku a progresi karcinomu prostaty. Vyšší hladiny IGF1 v oběhu zvyšují riziko karcinomu prostaty, zatímco vyšší koncentrace IGFBP3 riziko snižují [15]. Další studie ukázala, že cirkulující hladiny IGF1 a IGFBP3 byly signifikantně vyšší u pacientů s karcinomem prostaty oproti zdravým mužům. Zajímavým zjištěním je, že poměr IGF1/PSA měl lepší výpovědní hodnotu ohledně predikce rizika karcinomu prostaty než samotné měření hladin PSA nebo IGF1 [16]. Rozsáhlá britská studie uvádí, že u pacientů s karcinomem prostaty byly spolu se zvýšeným PSA nalezeny snížené hladiny IGF2 a IGFBP3. U IGF1 nebyly zjištěny žádné změny hladin při porovnání se zdravými muži [17].

Studie zaměřené na mechanismus vzniku karcinomu prostaty poukazují na významnou roli autokrinní produkce IGF1. Karcinom prostaty vyvolaný vysokými dávkami testosteronu u potkanů byl podporován zvýšenou autokrinní produkcí IGF1. Expresie IGF1 u transgenních myši vedla k aktivaci IGF1R a spontánní tvorbě tumorů prostaty. Studie 54 biopsií vzorků prostaty našla výraznou upregulaci IGF1R na úrovni proteinů i mRNA v primárním karcinomu prostaty v porovnání s benigním tumorem prostaty. Též byla nalezena zvýšená expresie inzulin receptorového substrátu 1 (IRS1) v maligních biopsiích. Ve 12 spárovaných biopsiích primárního karcinomu prostaty a následně kostní metastázy byla zjišťována expresie IGF1R, IRS1 a PTEN. Ve čtyřech případech byla úroveň exprese IGF1R a IRS1 nižší u metastáz než v primárním nádoru. Ve třech těchto metastázách nebyla prokázána přítomnost PTEN. Tento nálezy byl poměrně neobvyklý, protože v 8 z 12 případů byla zjištěna nadměrná expresie IGF1R a IRS1 v primární i metastatické biopsii [18]. Studie zaměřená na hledání IGF1R ve zmrazených tkáňových řezech prostaty našla zvýšený výskyt IGF1R v normální prostatické tkáni, ve tkáni karcinomu prostaty a metastáz, ale nenalezla téměř žádné IGF1R ve tkáni benigních tumorů prostaty [19].

Nádory plic

Ve studii provedené v Luisianě v roce 1999 byla sledována sérová hladina IGF1, IGF2 a IGFBP3 u 204 pacientů s nově diagnostikovanou rakovinou plic a u 218 kontrolních osob. Vysoké hladiny IGF1 byly spojeny se zvýšeným rizikem rakoviny. Izolované hodnocení hladin IGFBP3 neukázalo žádnou spojitost s rizikem rakoviny plic. Pokud bylo IGFBP3 hodnoceno společně s IGF1, byly vysoké hladiny IGFBP3 spojeny s nižším rizikem rakoviny plic. Hladiny IGF2 neměly žádnou souvislost s rizikem rakoviny plic. Novější studie zabývající se sérovými hladinami IGF1 a IGFBP3 ve vztahu k riziku nádorů plic zjistila, že zvýšené hladiny IGF1 riziko významně nemění, ale vyšší hladiny IGFBP3 riziko snižují [20].

U rizika plicních nádorů hraje významnou roli autokrinní a parakrinní působení IGF1. Při zkoumání vzorků bronchiální tkáně bylo zjištěno, že hladiny IGF1 a IGF2 byly výrazně vyšší ve vzorcích tkáně s vysokým obsahem dysplazií než v těch, které obsahovaly pouze běžný epitel. Tento nálezn ještě umocňuje zvýšená exprese IGF1R na buňkách dysplazií. Transformaci buněk výrazně potlačuje inaktivace IGF1R, a tím inhibice účinku IGF1.

Zajímavé výsledky poskytla studie, kdy se autoři zaměřili na zkoumání role IGF1R při vzniku a rozvoji plicního nádoru. Na zvířecím modelu transgenních myší se autorům podařilo zvýšenou expresí IGF1R vyvolat změny v plicní tkáni, které vedly k rozvoji nádorů. Při blokaci IGF1R nedošlo k pozitivní odpovědi u všech nádorů, ale menší část pokračovala nadále v růstu. Tyto nálezy naznačují, že některé nádory, které jsou iniciovány nadměrnou expresí IGF1R mohou dalšími mutacemi získat nezávislost na IGF1R signalizaci [21].

K podobným závěrům dospěla studie prognostického významu exprese IGF1R u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic [22].

Melanomy

Sérové hladiny IGF1 a IGFBP3 u maligních melanomů byly zkoumány v poměrně malém počtu studií. U pacientů s melanomy byly nalezeny jak snížené hladiny IGF1, tak i zvýšené hladiny. Hladiny IGFBP3 jsou u melanomů popisovány převážně zvýšené, nicméně jako efektivnější se jeví zkoumání exprese jednotlivých součástí IGF1 systému přímo ve tkáních.

Podle studií prováděných na buněčných kulturách buňky melanomů reagují v časném nádorovém stadiu na stimulaci pomocí IGF1 zvýšeným přežitím, migrací a růstem. V pozdně primárních nebo metastatických lézích již není reakce na stimulaci IGF1 příliš výrazná. Ve studii zkoumající 36 biopsií melanomů byla vysoká exprese IGF1R spojena se zvýšeným počtem metastáz a kratším přežitím pacientů. Hladina sérového IGF1 též pozitivně koreluje s metastatickým postižením lymfatických uzlin [23]. Tato korelace však není tak silná, jako když zkoumáme expresi IGF1R přímo ve tkáních.

Pomocí zkoumání signální dráhy IGF1 v klonech melanomových buněk byly vysvětleny antiapoptotické účinky IGF1 a vliv na ochranu mitochondrií před jejich funkčním poškozením, což zaručilo melanomovým buňkám odolnost a úspěšné přežívání.

Signální dráha IGF1 má však zásadní význam pro zachování správné odolnosti keratinocytů na ultrafialové záření. Tato odolnost je důležitá pro potlačení onkogenních transformací v kůži. U stárnoucí kůže nacházíme sníženou expresi IGF1R, což koreluje s faktem, že 80 % rakoviny kůže se vyskytuje u pacientů starších 60 let. Pokud je IGF1R neaktivní v době UV ozáření, keratinocyty mají menší šanci na přežití a velké procento z keratinocytů projde apoptózou. Nicméně některé přežívající keratinocyty s poškozenou DNA se můžou i nadále množit s možností karcinogenních mutací [24].

Ovariální karcinom

Část autorů uvádí, že zvýšené hladiny IGF1 zvyšují riziko ovariálního karcinomu, zatímco vyšší hladiny IGFBP3 toto riziko mírně snižují. Určitým předělem se zdá být věk cca 55 let. Hodnocení hladin IGF1 u žen starších než 55 let nepřineslo žádné změny rizika v závislosti na hladinách IGF1 a IGFBP3. Na druhou stranu, v několika retrospektivních studiích byly koncentrace IGF1 v séru u žen s maligním nádorem vaječnicků nižší než u kontrolní skupiny [25].

Při experimentech zaměřených na chování signální dráhy IGF1 in vitro se poměrně často používají klony ovariálních nádorů. Na buněčných klonech nádorových linií karcinomu vaječnicků byla prokázána autokrinní produkce IGF1 a IGF2 a tvorba IGF1R, čímž se prokázal vznik tzv. autokrinní růstové smyčky. RNA analýzy odhalily přítomnost IGF1 a IGF1R mRNA ve 100 % čerstvě izolovaných nádorových vzorků. Studie mapující úlohu IGF2 zjistila výrazně vyšší IGF2 mRNA ve 109 vzorcích nádorové tkáně vaječnicků ve srovnání s osmi vzorky normální tkáně. Kromě toho byla vysoká IGF2 genové exprese spojena s pokročilým stadiem onemocnění a kratším přežitím. Zablokování IGF1R vede ke snížení proliferace buněk karcinomu ovarií [26].

Karcinom děložního čípku

U karcinomu děložního čípku byly nalezeny zvýšené hladiny IGF2 a normální hladiny IGF1. Zvýšené hladiny IGF2 může blokovat IGFBP5. Autoři též popisují zvýšenou expresi mRNA po stimulaci linií nádorových buněk epidermálním růstovým faktorem (EGF). Na základě těchto výsledků autoři vyslovili teorii zkříženého působení systémů IGF a EGF. Autokrinní produkce IGF2 může zprostředkovat mitogenní účinek EGF v buňkách rakoviny děložního čípku [27].

Významnou roli autokrinní produkce IGF2 v patogenezi karcinomu děložního čípku potvrzuje studie bioptických vzorků nádorové a normální tkáně. Ve tkáni karcinomu děložního čípku byly nalezeny významně zvýšené hladiny oproti normální tkáni. Autoři také našli významný vztah mezi IGF2 hladinami u nádorů a metastáz v pánevních lymfatických uzlinách. Koncentrace IGFBP3 vykazovaly výrazný pokles v pokročilém stadiu onemocnění [28].

Karcinom žaludku

U pacientů s karcinomem žaludku byly hodnoceny sérové hladiny v čase zjištění diagnózy. Hladiny IGF1 byly snížené, hladiny IGF2 lehce zvýšené a hladiny IG-

BP3 nevykazovaly žádný rozdíl ve srovnání s kontrolní skupinou [29]. V novější studii 210 případů rakoviny žaludku nepřineslo hodnocení sérových hladin IGF1, IGF2, a IGFBP3 zjištění žádných významných závislostí co se týče rizika karcinomu žaludku.

Při hodnocení role signální dráhy IGF1 v souvislosti s karcinomem žaludku bylo zjištěno, že IGF1 signalizace podporuje růst a přežití buněk karcinomu žaludku. Xenotransplantát lidských buněk karcinomu žaludku do peritonea myši byl sledován po aplikaci rekombinantního adenoviru, který způsobí expresi okleštěného IGF1R, který nepřenáší signál do buňky. Zablokováním signální dráhy IGF1 došlo u myši k výraznému zvýšení apoptózy indukované radioterapií a chemoterapií. Zvýšená exprese IGF1R ve tkáních karcinomu žaludku je negativním prognostickým faktorem.

Nádory jater

Téměř všechny hepatocelulární karcinomy se objevují v souvislosti s chronickým poškozením jater, zánětem a zvýšeným dělením hepatocytů. Následující regenerační procesy a fibróza vedou k cirhóze jater, při níž se zvyšuje frekvence mutací v hepatocytech a případně vzniká maligní bujení. Rozvoj hepatocelulárního karcinomu (HCC) na základě hyperaktivace signální dráhy IGF1 byl jasně prokázán studiemi na zvířecím modelu.

Jaterní buňky produkují IGF1, někteří autoři spojují schopnost jaterních buněk produkovat IGF1 a tedy měření jeho sérových hladin s mírou jaterního poškození nádorovým procesem. Studie zaměřená na produkci IGF1 jako parametru poškození jaterních buněk a prognostického ukazatele u pacientů s HCC prokázala snižování hladiny IGF1 spolu se závažností onemocnění [30]. Studie, která porovnávala hladiny sérového IGF1 u pacientů s HCC a u pacientů s hepatitidou typu B a C, odhalila výrazně nižší sérové koncentrace IGF1 u pacientů s HCC. Další studie porovnávala hladiny IGF1 u 65 pacientů s HCC a skupinou zdravých osob. Výrazně nižší sérové hladiny IGF1 byly zjištěny u pacientů trpících HCC [31].

Ve studii biotických vzorků pacientů s HCC byla nalezena snížená exprese IGFBP1, IGFBP3 a IGFBP4. V další studii 11 pacientů s hepatoblastomem byla zjištěna snížená exprese IGFBP1 v nádorové tkáni oproti normální jaterní tkáni. V této studii bylo dále zjištěno snížení IGFBP2 v nádorové tkáni. Autoři formulovali teorii, že z důvodu snížené exprese vazebných proteinů je zvýšená nabídka biologicky aktivních IGF1 a IGF2 a tyto pak potencují proliferační účinky [32].

Karcinom pankreatu

Ve čtyřech amerických prospektivních studiích bylo zhodnoceno 144 případů rakoviny slinivky břišní. Byly hodnoceny sérové hladiny IGF1, IGFBP1, IGFBP3 a C-peptidu jako ukazatele produkce inzulinu. Nízké sérové hladiny IGFBP1 byly významně spojeny se zvýšeným rizikem rakoviny slinivky [33]. Ve finské studii hodnotili autoři vztah IGF1 a IGFBP3 k rakovině pankreatu u mužů kuřáků [34]. Bylo hodnoceno 93 případů adenokarcinomu u finských mužů - kuřáků ve věku 50-69 let. Sérové hladiny IGF1 a IGFBP3 byly srovnávány s hladinami u 400

náhodně vybraných kontrol. Sérové koncentrace IGF1 a IGFBP3 ani poměr IGF1/IGFBP3 nebyl významně spojen s adenokarcinomem pankreatu.

Při studiu IGF1R a jeho signální dráhy ve vztahu k rakovině slinivky byly do tkáňových kultur buněk karcinomu pankreatu přidány specifické inhibitory IGF1R a PI3K. Došlo tím k zablokování přenosu signálu v kaskádě PI3K/PKB. Oba inhibitory způsobily apoptózu v rakovinných buňkách.

Nádory štítné žlázy

U adenomů štítné žlázy jsou popisovány nižší sérové hladiny IGF1 ve srovnání se zdravou populací.

Zvýšená exprese IGF1R koreluje u nádorů štítné žlázy se špatnou prognózou. U IGF1R nacházíme zjevnou souvislost mezi jejich expresí a diferenciací nádorových buněk. U dobře a středně diferencovaných karcinomů nacházíme významnou expresi těchto receptorů, zatímco u anaplastických karcinomů již exprese chybí. Tento jev autoři vysvětlují tím, že u anaplastických buněk je aktivováno dostatečné množství signálních prorůstových drah a dráha zprostředkovaná IGF1R již není zapotřebí [35].

Závěr

Přes významné úspěchy ve výzkumu fungování systému IGF1 není význam stanovení IGF1 pro nádorovou diagnostiku příliš jasný. Avšak v oblasti medicínského výzkumu je IGF1 naprosto nezbytný pro zkoumání procesů v lidském těle na buněčné úrovni. V posledních letech byly prozkoumány a detailně popsány funkce signální dráhy IGF1. Byly také popsány mnohé interakce s dalšími signálními drahami. Přímo na klonech nádorových buněk byly demonstrovány prorůstové a antiapoptotické účinky IGF1. Na základě těchto poznatků bylo možné vyvinout inhibitory IGF1R, které jsou dalším možným nástrojem onkologické léčby.

Zatím jedinou indikací pro vyšetřování IGF1 v rutinní laboratorní praxi zůstává diagnostika a monitorace léčby růstových poruch.

Literatura

1. **Peterson, J. E., Kulik, G., Jelinek, T., Reuter, C. W., Shannon, J. A., Weber, M. J.** Src phosphorylates the insulin-like growth factor type I receptor on the autophosphorylation sites. Requirement for transformation by src. *J Biol. Chem.*, 1996, Dec 6, 271(49), p. 31562–31571.
2. **Schnarr, B., Strunz, K., Ohsam, J., Benner, A., Wacker, J., Mayer, D.** Down-regulation of insulin-like growth factor-I receptor and insulin receptor substrate-1 expression in advanced human breast cancer. *Int. J. Cancer.*, 2000, 89, p. 506–513.
3. **Le Marchand, L., Wang, H., Rinaldi, S., Kaaks, R., Vogt, T. M., Yokochi, L., Decker, R.** Associations of plasma C-peptide and IGFBP-1 levels with risk of colorectal adenoma in a multiethnic population. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2010, 19(6), p. 1471-7.
4. **Flood, A., Mai, V., Pfeiffer, R., Kahle, L., Remaley, A. T., Rosen, C. J., Lanza, E., Schatzkin, A.** The effects

- of a high-fruit and -vegetable, high-fiber, low-fat dietary intervention on serum concentrations of insulin, glucose, IGF-I and IGFBP-3., *Eur. J Clin. Nutr.*, 2008, Feb 62(2), p. 186-196.
5. **Santoro, M. A., Andres, S. F., Galanko, J. A., Sandler, R. S., Keku, T. O., Lund, P. K.** Reduced insulin-like growth factor I receptor and altered insulin receptor isoform mRNAs in normal mucosa predict colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2014, 23(10), p. 2093-100.
 6. **Allison, A. S., McIntyre, M. A., McArdle, C., Habib, F. K.** The insulin-like growth factor type 1 receptor and colorectal *Neoplasia*: insights into invasion, *Hum. Pathol.*, 2007, Nov 38(11), p. 1590-602.
 7. **Rehnan, A. G., Brennan, B. M.** Acromegaly, growth hormone and cancer risk., *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 22(4), p. 639-57.
 8. **Baglietto, L., English, D. R., Hopper, J. L., Morris, H. A., Tilley, W. D., Giles, G. G.** Circulating insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers*, 2007, 16(4), p. 763-8.
 9. **Rinaldi, S. et al.** IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr. Relat. Cancer*, 2006,13(2), p. 593-605.
 10. **Sakauchi, F., Nojima, M., Mori, M., Wakai, K., Suzuki, S., Tamakoshi, A., Ito, Y., Watanabe, Y., Inaba, Y., Tajima, K., Nakachi, K.** Serum insulin-like growth factors I and II, insulin-like growth factor binding protein-3 and risk of breast cancer in the Japan Collaborative Cohort study. *Asian Pac. J Cancer.*, 2009, 10 Suppl, p. 51-5.
 11. **Chen, W., Wang, S., Tian, T., Bai, J., Hu, Z., Xu, Y., Dong, J., Chen, F., Wang, X., Shen, H.** Phenotypes and genotypes of insulin-like growth factor 1, IGF-binding protein-3 and cancer risk: evidence from 96 studies. *Eur. J Hum. Genet.*, 2009 Dec 17(12), p. 1668-75.
 12. **Schernhammer, E. S., Holly, J. M., Hunter, D. J., Pollak, M. N., Hankinson, S. E.** Insulin-like growth factor-I, its binding proteins (IGFBP-1 and IGFBP-3), and growth hormone and breast cancer risk in The Nurses Health Study II. *Endocr. Relat. Cancer.*, 2006, 13(2), p. 583-92.
 13. **Maor, S., Yosepovich, A. et al.** Elevated insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) levels in primary breast cancer tumours associated with BSCA1 mutations., *Cancer Lett.*, 2007, 257, p. 236-43.
 14. **Chapman, J. A., Pritchard, K. I., Goss, P. E., Ingle, J. N., Muss, H. B., Dent, S. F., Vandenberg, T. A., Findlay, B., Gelmon, K. A., Wilson, C. F., Shepherd, L. E., Pollak, M. N.** Competing risks of death in younger and older postmenopausal breast cancer patients. *World J Clin. Oncol.*, 2014, Dec 10, 5(5), p. 1088-96.
 15. **Monti, S., Proietti-Pannunzi, L., Sciarra, A., Lolli, F., Falasca, P., Poggi, M., Celi, F. S., Toscano, V.** The IGF axis in prostate cancer., *Curr. Pharm. Des.*, 2007, 13, p. 719-27
 16. **Djavan, B., Bursa, B., Seitz, C., Soeregi, G., Remzi, M., Basharkhah, A., Wolfram, R., Marberger, M.** Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), IGF-1 density, and IGF-1/PSA ratio for prostate cancer detection., *Urology*, 1999, 54(4), p. 603-6.
 17. **Rowlands, M. A., Gunnell, D., Harris, R., Vatten, L. J., Holly, J. M., Martin, R. M.** Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int. J Cancer.*, 2009, 124(10), p. 2416-29.
 18. **Nickerson, T., Chang, F., Lorimer, D., Smeekens, S. P., Sawyers, C. L., Pollak, M.** In vivo progression of LAPC-9 and LNCaP prostate cancer models to androgen independence is associated with increased expression of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-I receptor (IGF-IR). *Cancer Res.*, 2001, 61(16), p. 6276-6280.
 19. **Ryan, C. J., Haqq, C. M., Simko, J., Nonaka, D. F., Chan, J. M., Weinberg, V., Small, E. J., Goldfine, I. D.** Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in local and metastatic prostate cancer. *Urol. Oncol.*, 2007, 25(2), p. 134-40.
 20. **Chen, B., Liu, S., Xu, W., Wang, X., Zhao, W., Wu, J.** IGF-I and IGFBP-3 and the risk of lung cancer: a meta-analysis based on nested case-control studies. *J Exp. Clin. Cancer Res.*, 2009, 24, p. 28-89.
 21. **Linnerth, N. M., Siwicky, M. D., Campbell, C. I., Watson, K. L., Petrik, J. J., Whitsett, J. A., Moorehead, R. A.** Type I insulin-like growth factor receptor induces pulmonary tumorigenesis. *Neoplasia*, 2009, 11(7), p. 672-82.
 22. **Dilli, U. D., Yildirim, M., Suren, D., Alikanoglu, A., Kaya, V., Goktas, S., Yildiz, M., Sezer, C., Gunduz, S.** Lack of any prognostic role of insulin-like growth factor-1 receptor in non-small cell lung cancer. *Asian Pac. J Cancer Prev.*, 2014, 15(14), p. 5753-7.
 23. **Kucera, R., Treskova, I., Vrzalova, J., Svobodova, S., Topolcan, O., Fuchsova, R., Rousarova, M., Treska, V., Kydlicek, T.** Evaluation of IGF1 serum levels in malignant melanoma and healthy subjects. *AntiCancer Res.*, 2014, Sep 34(9), p. 5217-20.
 24. **Lewis, D. A., Travers, J. B., Somani, A. K., Spandau, D. F.** The IGF-1/IGF-1R signaling axis in the skin: a new role for the dermis in aging-associated skin cancer. *Oncogene*, 2010, 29(10), p. 1475-85.
 25. **Peeters, P. H., Lukanova, A., Allen, N., Berrino, F., Key, T. et al.** Serum IGF-I, its major binding protein (IGFBP-3) and epithelial ovarian cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr. Relat. Cancer.*, 2007, 14(1), p. 81-90.
 26. **Gotlieb, W. H., Bruchim, I., Gu, J., Shi, Y., Camirand, A., Blouin, M. J., Zhao, Y., Pollak, M. N.** Insulin-like growth factor receptor I targeting in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2006, 100(2), p. 389-96.
 27. **Steller, M. A., Delgado, C. H., Bartels, C. J., Woodworth, C. D., Zou, Z.** Overexpression of the insulin-like growth factor-1 receptor and autocrine stimulation in human cervical cancer cells. *Cancer Res.*, 1996, 56(8), p. 1761-5.
 28. **Mathur, S. P., Mathur, R. S., Gray, E. A., Lane, D., Underwood, P. G., Kohler, M., Creasman, W. T.** Serum vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) as a specific biomarker for advanced cervical cancer: Relationship to insulin-like growth factor II (IGF-II), IGF binding protein 3 (IGF-BP3) and VEGF-A. *Gynecol. Oncol.*, 2005, 98(3), p. 467-83.
 29. **Yi, H. K., Hwang, P. H., Yang, D. H., Kang, C. W., Lee, D. Y.** Expression of the insulin-like growth factors (IGFs) and the IGF-binding proteins (IGFBPs) in human gastric cancer cells. *Eur J Cancer.*, 2001, 37, p. 2257-2263.
 30. **Kaseb, A. O., Abbruzzese, J. L., Vauthey, J. N., Aloia, T. A., Abdalla, E. K., Hassan, M. M., Lin, E., Xiao, L., El-Deeb, A. S., Rashid, A., Morris, J. S.** I-CLIP: improved stratification of advanced hepatocellular carcinoma patients by integrating plasma IGF-1 into CLIP score. *Oncology*, 2011, 80(5-6), p. 373-81.

31. **Su, W. W., Lee, K. T., Yeh, Y. T., Soon, M. S., Wang, C. L., Yu, M. L., Wang, S. N.** Association of circulating insulin-like growth factor 1 with hepatocellular carcinoma: one cross-sectional correlation study. *J Clin. Lab. Anal.*, 2010, 24, p. 195–200.
32. **Gray, S. G., Eriksson, T., Ekström, C., Holm, S., von Schweinitz, D., Kogner, P., Sandstedt, B., Pietsch, T., Ekström, T. J.** Altered expression of members of the IGF-axis in hepatoblastomas. *Br. J Cancer.*, 2009, 82(9), p. 1561-7.
33. **Wolpin, B. M., Michaud, D. S., Giovannucci, E. L., Schernhammer, E. S., Stampfer, M. J., Manson, J. E., Cochrane, B. B., Rohan, T. E., Ma, J., Pollak, M. N., Fuchs, C. S.** Circulating insulin-like growth factor axis and the risk of pancreatic cancer in four prospective cohorts. *Br. J Cancer.*, 2007, Jul 2, 97(1), p. 98-104.
34. **Stolzenberg-Solomon, R. Z., Limburg, P., Pollak, M., Taylor, P. R., Virtamo, J., Albanes, D.** Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-binding protein-3, and pancreatic cancer in male smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2004, Mar 13 (3), p. 438-44.
35. **Chakravarty, G., Santillan, A. A., Galer, C., Adams, H. P., El-Naggar, A. K., Jasser, S. A., Mohsin, S., Mondal, D., Clayman, G. L., Myers, J. N.** Phosphorylated insulin like growth factor-I receptor expression and its clinico-pathological significance in histologic subtypes of human thyroid cancer. *Exp. Biol. Med.*, 2009, 234(4), p. 372-83.

Tato studie byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00669806 - FN Plzeň a Projektem Ministerstva školství OP VK CZ (1.07/2.3.00/20.0040).

Do redakce došlo 4. 1. 2016

*Adresa pro korespondenci:
PharmDr. Radek Kučera, Ph.D.
Imunoanalytická laboratoř,
Oddělení nukleární medicíny, FN Plzeň
Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: kucerar@fnplzen.cz*