

Inzulinu podobné a jiné růstové faktory a nádory

Insulin like and other growth factors and tumors

Disertační práce

Plzeň 2011

Mgr. Radek Kučera

Shrnutí

V posledních několika letech se velice často diskutuje vliv IGF a jejich vazebných proteinů na vznik a progresi nádorů. Již začátkem 80. let minulého století se objevily práce, které upozorňovaly na možnou spojitost zvýšené produkce inzulinu podobných růstových faktorů se zvýšeným výskytem nádorů.

Cílem mé práce bylo podívat se na vztah inzulinu podobných růstových faktorů popř. jejich vazebných proteinů a nádorů z několika různých pohledů, zhodnotit jejich význam a pokusit se určit místo IGF a IGFBP v současné nádorové diagnostice.

Práce samotná je rozdělena do dvou částí, do teoretické části a části praktické. V teoretické části jsem vysvětlil fungování systému IGF v našem organismu a dále se zaměřil na dosavadní zjištění role systému IGF u jednotlivých nádorových diagnóz. V praktické části, kterou jsem rozdělil na dva oddíly, jsem nejprve studoval velký soubor pacientů s různými nádorovými diagnózami, poté jsem se věnoval souboru žen s nádorem prsu.

Teoretická část

Inzulinu podobné růstové faktory (IGF, insulin-like growth factors) jsou peptidy, které se podílejí na řízení růstu, metabolismu, přežívání a diferenciaci buněk a jsou regulovány růstovým hormonem (GH). IGF jsou syntetizovány v játrech a vyskytují se v séru a dalších tělních tekutinách. Dále je známa jejich extrahepatální produkce a působení autokrinním a parakrinním mechanismem.

IGFBP (insulin-like growth factor binding proteins) se nacházejí v různých tělních tekutinách, jako je krevní sérum, plodová voda a mozkomíšní mok IGFBPů jsou syntetizovány v játrech anebo jsou syntetizovány i různými typy nádorových buněk. IGFBPů zvyšují poločas IGFů v séru a inhibují nebo podporují působení IGFů vazbou na receptory cílových buněk. Navíc tyto vazebné proteiny fungují jako zásobárna IGFů v mezibuněčném prostoru.

Účinek IGF1 na buňku se odehrává prostřednictvím receptorů. Po úspěšném navázání na receptor pokračuje přenos signálu uvnitř buňky po signální dráze, což je vlastně kaskáda enzymů a jejich substrátů.

Experimentální část

IGF1 a karcinom kolorekta, plic, prsu a prostaty

Tento soubor čítal celkem 681 pacientů. Jednalo se o vzorky patientských sér, které byly zpracovány v Imunoanalytické laboratoři ve FN v Plzni za období let 2000 – 2008. Podle histologického nálezu jsem pacienty rozdělil do 5 skupin. Hodnoty jsem porovnal s normálními hodnotami laboratoře a poté srovnal s trendy s literatury.

Nádorové markery, růstové faktory, IGFBP3 a nádory prsu

Porovnával jsem dva soubory pacientek. První soubor čítal 89 žen s maligním nádorem prsu. Druhý soubor obsahoval 21 žen s benigním nádorem prsu, většinou fibroadenomem. Vzorky patientských sér byly zpracovány v Imunoanalytické laboratoři ve FN v Plzni v období let 2008 – 2010. Především jsem se zaměřil na rozdíly mezi skupinami se zhoubným a nezhooubným nádorovým onemocněním. Dále jsem hodnotil změny hladin všech analytů ve skupině žen s maligním nádorem prsu rozděleným na podskupiny podle stadia onemocnění.

Závěr

- 1) Bylo vyšetřeno IGF1 u souboru 681 pacientů s následujícími typy nádorů: karcinom kolorekta, plic, prsu a prostaty.
- 2) Dále bylo vyšetřeno 100 žen s benigním a maligním nádorem prsu.
- 3) HGF je jediným růstovým faktorem který má statisticky významně vyšší sérové hladiny u maligních nádorových diagnóz než u benigních.
- 4) Růstový faktor HGF pozitivně koreluje se závažností nádorového onemocnění.
- 5) Při hodnocení IGF1 je nutné brát v úvahu věkové hledisko a při věkově odlišných skupinách získané výsledky adjustovat na věk. Pokud se věkové hledisko nevezme v úvahu může dojít k nesprávné interpretaci výsledků.
- 6) IGF1 u nádorů kolorekta má přibližně stejné procento zvýšených i snížených výsledků, což koreluje se závěry z literatury.
- 7) U nádorů prostaty jsem zjistil výraznou převahu zvýšených hodnot IGF1. Tento nález souhlasí se závěry z literatury.
- 8) U nádorů plic převažovaly výrazně vyšší hodnoty IGF1 což nekoresponduje s nálezy v literatuře.
- 9) U nádorů prsu lehce převažovaly vyšší hodnoty IGF1 nad nižšími. V dostupné literatuře byla převaha vysokých hodnot výrazně vyšší.
- 10) Sérová variabilita hladin IGF1 je značná a u každého typu nádoru se vyvíjí jiným způsobem.
- 11) Nádorové markery není možné použít k diferenciální diagnóze benigních a maligních nádorů.
- 12) Sérové hladiny růstových faktorů a IGFBP3 se po operaci signifikantně nemění.
- 13) Nádorové markery korelují se závažností onemocnění.
- 14) IGF1 společně s IGFBP3 dosahují vyšších hladin v časnějších stadiích nádoru prsu a ve vyšším stadiu onemocnění se jejich hladina snižuje.
- 15) Růstový faktor EGF pozitivně koreluje se závažností nádorového onemocnění, závislost však není tak lineární jako u HGF.
- 16) Sérové hladiny TGF α negativně korelují se závažností nádorového onemocnění.
- 17) Sérové hladiny VEGF nikterak nekorelují se závažností nádorového onemocnění.
- 18) Multiplexová analýza xMAP Luminex se ukazuje jako velice přínosná při sledování etiopatologie nádorových onemocnění. Umožňuje sledovat především vzájemné vztahy mezi jednotlivými markery biologické aktivity. Snižuje spotřebu biologického materiálu, je rychlá a finančně výhodná .

Závěry pro klinickou praxi

- 1) Sledování růstových faktorů není vhodné pro rutinní diagnostiku.
- 2) Pouze HGF se jeví perspektivním diagnostickým a prognostickým markerem.

3) Naprosto významnou a nezastupitelnou roli však mají růstové faktory a IGFBP3 ve zkoumání procesů v lidském těle na buněčné úrovni. Protože již známe fungování celých signální drah je možné použít růstové faktory též jako vhodné indikátory při ověřování zformulovaných teorií o působení různých látek přímo na buňku (fyziologické růstové a metabolické procesy, jejich poruchy, působení léku a jiných chemických látek apod.). Též je možné, že přes velké množství nashromážděných výsledků z mnoha studií, nám přece jen unikají určité souvislosti, které mohou být objeveny v budoucnu a růstové faktory nabydou vyššího významu i v každodenní klinické praxi.