

## INZULÍN A ADIPOKINY – JEJICH ÚLOHA PŘI VZNIKU A ROZVOJI NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

M. Roušarová, Š. Svobodová, R. Kučera, O. Topolčan, J. Kinkorová

Imunoanalytická laboratoř, FN a LF UK v Plzni

Je jednoznačně prokázáno, že inzulin přímo působí na střevní sliznici a je jedním z etiopatogenetických činitelů vedoucích k malignímu zvratu kolorektálního adenomu (1). Rovněž inzulinová rezistence a s ní související systémová onemocnění jsou významným rizikovým faktorem vzniku a rozvoje nádorů trávicího ústrojí (2).

Obdobná situace je i u celé řady dalších nádorů, kde kromě inzulinu je diskutována i otázka C-peptidu, jako markeru inzulinové rezistence a v neposlední řadě i IGF1. IGF1 se stal v posledních letech cílem mnoha studií zejména proto, že IGF1 dokáže ke svému prorůstovému, proliferačnímu a antiapoptotickému působení na buňky využívat jak svůj vlastní receptor (IGF1R) tak i receptor inzulinový (IR), i když s daleko nižší afinitou (3). Propojení signální dráhy IGF1 s dalšími prorůstovými a antiapoptotickými drahami, které bylo v posledních letech prokázáno (4), staví IGF1 právem do centra zájmu v případě objasnění mechanismu vzniku nádorových onemocnění na buněčné úrovni (5). Současně s IGF1 jsou zkoumány další biomarkery, jejichž vliv na fungování signální dráhy IGF1 se ukazuje též jako velmi zásadní co se týká přenosu signálu a prorůstové a antiapoptotické podpory, či opačně podporou proapoptotických mechanismů.

### CHARAKTERISTIKA INZULÍNU, LEPTINU A ADIPONEKTINU A MECHANIZMUS PŮSOBENÍ NA RŮSTOVÉ DRÁHY

V této kapitole stručně zmíníme pohled na riziko kancerogeneze z pohledu produkce a využití inzulinu a dalších dvou působků – leptinu a adiponektinu, které s níže diskutovanou problematikou souvisí.

Inzulin je produktem  $\beta$ -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Je to dimer tvořený řetězci A a B, které jsou spojeny dvěma disulfidickými můstky. Inzulin je generován proteolytickým štěpením z jeho prekurzoru – proinzulinu. Vzniká tak inzulin a C-peptid, který je využívám diagnosticky, protože jeho biologický poločas (30 minut) je delší než biologický poločas inzulinu (5–10 minut). V reakci na stimulaci  $\beta$ -buňky uvolňují inzulin a C-peptid v ekvimolárním množství do krve s malými množstvími proinzulinu. Inzulin je sekretován primárně v závislosti na zvýšené koncentraci glukózy v krvi. Hlavní funkcí inzulinu je regulovat energetický metabolismus stimulující buněčnou proliferaci a anaboličké pochody v organismu (6).

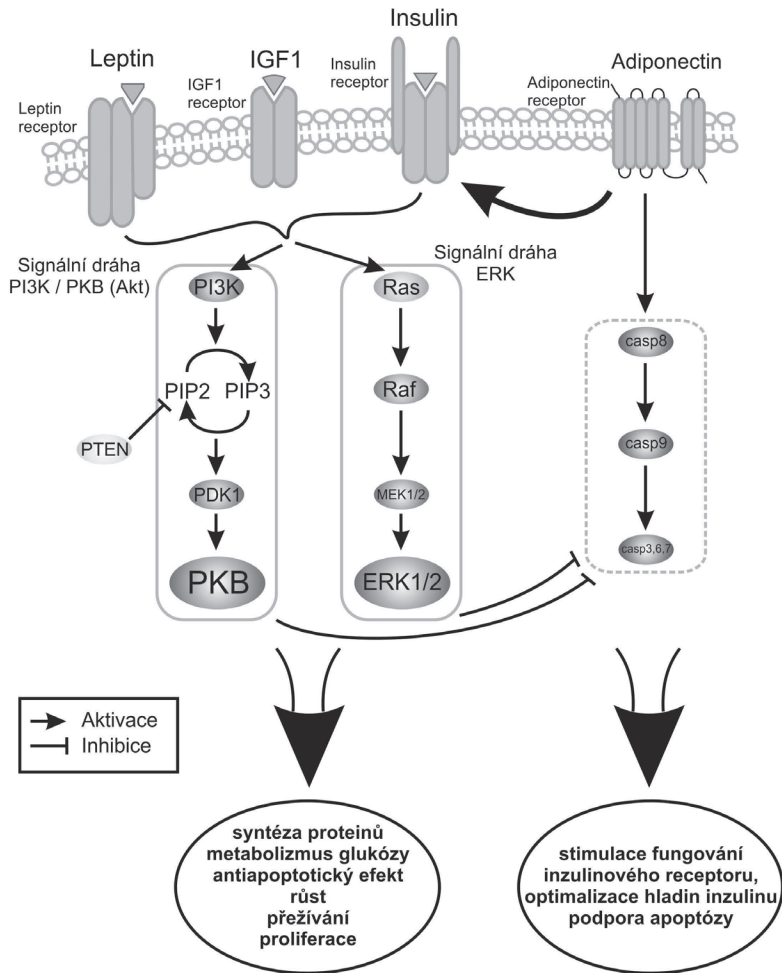
Vztah růstové signální dráhy IGF1 a zvýšené hladiny inzulínu je v současné době předmětem zájmu řady studií. Hyperinzulinizmus a následně diabetes, dále obezita, hypertenze a kardiovaskulární onemocnění jsou atributy metabolického syndromu, který je v současnosti stále rostoucím zdravotním problémem v celosvětovém měřítku (7). V poslední době je metabolický syndrom dáván do souvislosti se zvýšeným rizikem některých druhů nádorových onemocnění. Hledání takové souvislosti má racionální základ. V současnosti víme, že inzulín a IGF1 dokáží navzájem využívat své receptory. Je tedy předpoklad, že zvýšené hladiny inzulínu budou ovlivňovat růstové dráhy v buňce podobným mechanismem jako IGF1. Různé signální dráhy se v buňce vzájemně ovlivňují, proto se v současné době zaměřuje pozornost na „styčné body“ (enzymy a substráty) těchto signálních drah (8). V této kapitole bychom chtěli stručně zmínit pohled na riziko kancerogeneze z pohledu produkce a využití inzulínu a dalších dvou působků – leptinu a adiponektinu, které s níže diskutovanou problematikou souvisí.

Leptin je protein tvořený v adipocytech v tukové tkáni. Patří mezi tzv. adipokiny – takto se souhrnně nazývají látky, které jsou tvořeny tukovými buňkami. Leptin je prvním objeveným adipokinem. Jeho hlavní funkcí je udržování energetické rovnováhy. Omezuje příjem potravy a zvyšuje energetický výdej. Sérové hladiny leptinu korelují se zásobami tuku v organismu (9). Zvýšené hladiny leptinu začaly být dávány do souvislosti s rozvojem nádorových onemocnění po zjištění, že leptin stimuluje buněčnou proliferaci a potlačuje apoptózu stimulací stejných signálních drah jako IGF1. Leptin je též produkován lokálně ve tkáních a působí též svým autokrinním a parakrinním efektem. Jako další účinek leptinu bylo popsáno zprostředkování efektu některých cytokinů a up-regulace signální dráhy VEGF v některých typech nádorů (10).

Adiponektin je další protein ze skupiny adipokinů. Adiponektin tvoří největší procento působků tvořených v tukové tkáni. Adiponektin chrání před rozvojem aterosklerotických změn, potlačuje produkci kyslíkových radikálů při zvýšených hladinách glukózy, zlepšuje inzulínovou rezistenci ve svalích, snižuje hladinu adhezivních molekul, má protizánětlivý efekt (11). Adiponektin má antikarcinogenní účinek. Tento účinek je vysvětlován inhibicí proliferace endoteliálních buněk a indukci kaspázou zprostředkované apoptózy, což bylo prokázáno studiemi *in-vitro* (12). Stručná charakteristika výše uvedených biomarkerů uvádí (Tab. 1).

**Tab. 1** Základní charakteristika jednotlivých biomarkerů

| Biomarker   | Molekulová hmotnost | Počet aminokyselin | Fyziologická funkce   |
|-------------|---------------------|--------------------|---|
| IGF1        | 7 464               | 70                 | Řízení růstu, metabolismu, přežívání a diferenciace buněk   |
| Inzulín     | 5 800               | 51                 | Ve svalích aktivace transportu glukózy do buněk, v játrech podpora tvorby glykogenu, v tukové tkáni podpora tvorby tuků |
| Leptin      | 16 200              | 146                | Regulace tukových zásob v organismu, prorůstový, antiapoptotický efekt  |
| Adiponektin | 180 000             | 244                | Regulace metabolismu glukózy a procesu oxidaci mastných   |



**Schéma 1** Biologický účinek leptinu, IGF1, inzulínu a adiponektinu je zprostředkován receptory. Leptin, IGF1 a inzulín aktivují dvě hlavní prorůstové signální dráhy. Signální dráhu PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) / PKB (proteinkinase B) a signální dráhu ERK (extracellular signal regulated kinases), což je jedna z MAP kinázových drah (MAPK mitogen activated protein kinases). Adiponektin zvyšuje využití inzulínu v buňkách podporou účinnosti inzulínového receptoru

Biologický účinek leptinu, IGF1, inzulínu a adiponektinu je zprostředkován receptory. Mechanismus biologického účinku znázorňuje Schéma 1.

Leptin, IGF1 a inzulín aktivují dvě hlavní prorůstové signální dráhy. Signální dráhu PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) / PKB (proteinkinase B) a signální dráhu ERK (extracellular signal regulated kinases), což je jedna z MAP kinázových drah (MAPK mitogen activated protein kinases) (13).

IGF1 je hlavní aktivátor těchto signálních drah. Mechanismus fungování signální dráhy PI3K/PKB a signální dráhy ERK (extracellular signal regulated kinases) byl již detailně popsán. Obě dráhy je možné aktivovat též pomocí inzulínového receptoru a receptoru pro leptin, který je přítomen v centrálním nervovém systému, ale také v periferních tkáních (14).

Adiponektin zvyšuje využití inzulínu v buňkách podporou účinnosti inzulínového receptoru. Snížené hladiny adiponektinu vedou k rozvoji inzulínové rezistence a k chronické hyperinzulinémii. Zvýšené hladiny inzulínu působí společně s IGF1 zvýšenou stimulací prorůstových drah, kdy hlavní úlohu hraje receptor pro IGF1. Adiponektin snižuje též expresi receptoru pro leptin v neoplastických buňkách. Adiponektin podporuje apoptózu indukci enzymu kaspázy. Signální dráhy PI3K/PKB a ERK naopak kaspázu inhibují a apoptózu tím blokují (15).

## INZULÍN A VYBRANÉ TYPY NÁDORŮ

Inzulín je po IGF1 druhým nejvýznamnějším faktorem, který je dáván do spojitosti s rizikem vzniku nádorových onemocnění. Zvýšené hladiny inzulínu byly sledovány v řadě studií u různých typů nádorů. Níže uvádíme přehled poznatků u vybraných typů nádorů.

### **Inzulín a karcinom prsu**

Dle současných zjištění se usuzuje, že diabetes II. typu může být spojen se zvýšením rizika rakoviny prsu o 10–20 % oproti zdravé populaci (16). Údaje ze studie provedené v USA se skupinou 1600 žen ukazují, že ženy s rakovinou prsu měly vyšší BMI a měli významně vyšší plazmatické hladiny IGF1 a C-peptidu než kontrolní skupina. Výsledky této studie potvrzují, že rezistence na inzulín se zvýšenými sérovými hladinami inzulínu (detekované v tomto případě pomocí C-peptidu) a IGF1 můžou synergicky zvyšovat riziko karcinomu prsu (17).

### **Inzulín a endometriální karcinom**

Inzulínová rezistence a hyperinzulinémie představují velmi významný rizikový faktor pro rozvoj rakoviny endometria v důsledku vysokých hladin inzulínu v séru. Inzulín působí přímo v endometriální tkáni jako mitogenní a antiapoptický faktor. V prospektivní studii provedené na velkém souboru 93 676 žen po menopauze bylo zjištěno, že vyšší hladiny inzulínu pozitivně korelovaly s výskytem endometriálního adenokarcinomu (18).

### **Inzulín a karcinom prostaty**

Souvislost mezi vysokým obsahem glukózy a snížení rizika rakoviny prostaty je diskutována již řadu let. Někteří autoři uvádějí ochranný účinek diabetu před rakovinou prostaty. Nicméně, klinická zjištění ohledně tohoto ochranného účinku jsou velmi kontroverzní.

V multicentrické studii, ve které bylo hodnoceno 86 000 mužů, měli diabetici signifikantně nižší riziko karcinomu prostaty a signifikantně nižší sérové hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) v porovnání se skupinou zdravých mužů (19). Další studie,

kteřá zkoumala, zda diagnóza diabetu signifikantně ovlivňuje riziko rakoviny prostaty ve skupině 72 000 mužů, zjistila zvýšení rizika u mužů s diagnostikovaným diabetem do 4 let před objevením karcinomu prostaty a snížení rizika u mužů s diabetem diagnostikovaným déle než 4 roky před objevením tumoru prostaty (20). Toto zjištění koreluje s přirozeným vývojem diabetu 2. typu. Zvýšené hladiny glukózy v počáteční fázi vedou ke zvýšení hladin inzulínu a nakonec k inzulínové rezistenci. Vyčerpáním buněk pankreatu se během následujícího období vyvíjí diabetes mellitus. Zvýšené hladiny inzulínu ve fázi inzulino-rezistence mohou být zapojeny do růstu nádorů, včetně nádorů prostaty, nízké hladiny inzulínu, mohou mít před rakovinou prostaty spíše ochranný charakter (21).

Možnosti predikce protektivního účinku diabetu ve vztahu k rakovině prostaty zůstávají nejasné. Diabetici mají nižší hladiny PSA než zdraví muži. Díky nižším hodnotám PSA dosahují diabetici cut-off hodnot PSA, při kterých je indikována biopsie později než u zdravých mužů, což vede k pozdějšímu záchytu nádorového onemocnění a k horší prognóze. Studie zkoumající skupinu mužů, kteří podstoupili biopsii prostaty bez ohledu na hodnotu PSA, zjistila sníženou přítomnost rakoviny prostaty u diabetiků v porovnání s nediabetiky. Klíčové pro diagnostiku jsou tedy sérové hladiny PSA, které jsou u diabetiků nižší, což je vystavuje vyššímu riziku pozdní diagnózy rakoviny prostaty. Nicméně, otázka, čím je toto snížení PSA způsobeno, zůstává nedoriešena (22).

### **Inzulín a kolorektální karcinom**

Inzulín experimentálně funguje jako růstový a mitogenní faktor pro mnoho typů rakovinných buněk. Nejbližší epidemiologický vztah byl nalezen u rakoviny tlustého střeva. Nedávné studie podporují teorii, že synergický účinek zvýšené hladiny inzulínu a IGF1 hraje klíčovou roli v kolorektální karcinogenezi (23, 24).

### **Inzulín a karcinom pankreatu**

Poruchy metabolismu glukózy a významně vyšší indexy rezistence vůči inzulínu jsou popsány u 70 % pacientů s rakovinou pankreatu ve srovnání se zdravou populací. Pankreas je místem produkce inzulínu. Ze závěrů současných studií však není úplně zřejmé, zda zvýšené sérové hladiny inzulínu jsou potenciální rizikové faktory rozvoje karcinomu pankreatu nebo hyperinzulinémie následovaná rozvojem diabetu je až sekundární následek poškození pankreatu, ke kterému dochází v důsledku destruktivních změn způsobených progresí nádoru (25).

### **Inzulín a karcinom štítné žlázy**

Pacienti s inzulínovou rezistencí a zvýšenými sérovými hladiny inzulínu mají vyšší míru prevalence nádorů štítné žlázy. Bylo zjištěno, že 50 % pacientů s dobře diferencovaným karcinomem štítné žlázy trpí inzulínovou rezistencí. V případě současné přítomnosti obezity (BMI nad 25 kg/m<sup>2</sup>) byla inzulínová rezistence nalezena u 75 % případů v hodnocené skupině pacientů s rakoviny štítné žlázy. Předpokládá se, že zvýšené hladiny inzulínu v séru a obezita jsou významné rizikové faktory pro vznik rakoviny štítné žlázy (26, 27).

## ZÁVĚR

V poslední době se ukazuje, že do aktivace či inhibice prorůstových drah v buňce je zapojeno více biomarkerů, než se původně předpokládalo. Mechanismus rizikového působení spočívá zejména v tom, že hyperaktivovaná dráha spouští kaskádu buněčných dějů, které ve svém důsledku vedou ke zvýšené proliferaci a snížené apoptóze.

Detailněji jsme se zaměřili na roli inzulínu. Pochopení role inzulínové rezistence a zvýšených hladin inzulínu jako rizikového faktoru nádorových onemocnění se zdá být do budoucna velmi důležité. Lidská populace celosvětově stárne a se zvýšeným věkem přibývá pacientů s civilizačními chorobami jako je obezita, diabetes nebo plně rozvinutý metabolický syndromem. Zvýšené hladiny inzulínu jako rizikový faktor vzniku nádorových onemocnění se tak budou uplatňovat ve stále širším měřítku.

## SOUHRN

V našem článku jsme se zaměřili především na mechanismus působení inzulínu a dále pak na spolupůsobení leptinu a adiponektinu na fungování signální dráhy IGF1. Vztah mezi IGF1 a rizikem vzniku nádoru je diskutován velmi často. Méně často je zmíněn vztah dalších působků, které podle nedávných poznatků bezprostředně ovlivňují funkci inzulínového receptoru, který je též zapojen do prorůstové dráhy IGF1 a je schopen kromě samotného receptoru pro IGF1 převádět signál a aktivovat prorůstové dráhy v buňce. Mnohé studie potvrdily vztah mezi inzulínovou rezistencí s vysokými hladinami inzulínu a vyšším rizikem vzniku nádorů. Vysoké sérové hladiny inzulínu vedou k aktivaci prorůstových a antiapoptických signálních drah v buňkách a podporují vyšší syntézu IGF1 v játrech. Tento proces může vést ke zvýšenému riziku vzniku nádorů. Leptin působí podobně jako IGF1 a inzulín – aktivuje prorůstové dráhy. Adiponectin podporuje funkci inzulínového receptoru a má také přímý proapoptický. Působení jednotlivých biomarkerů shrnuje přehledné schéma.

### *Insuline and adipokines – their role in the development of cancer diseases*

## SUMMARY

In this article, we focused on the mechanism of action of insulin and also on the interaction between insulin, leptin and adiponectin on the functioning of the IGF1 signaling pathway. The relationship between IGF1 and risk of cancer is often discussed. Less often it is mentioned relationship of other biomarkers which according to recent findings directly affect the function of the insulin receptor, which is also involved in functioning of IGF1 pathway. Insulin receptor is able to transduce the signal and activate IGF1 pathways, which means cell growth, proliferation etc. Many studies have confirmed the relationship between insulin resistance with high insulin levels and increased risk of cancer. High serum levels of

insulin lead to activation of pro-growth and anti-apoptotic signaling pathways in cells and promote increased synthesis of IGF1 in the liver. This process can lead to an increased risk of developing tumors. Leptin acts like IGF1 and insulin – activates pro-growth pathways. Adiponectin promotes insulin receptor function, and also has direct pro-apoptotic effect. Effects of individual biomarkers summarizes the general scheme.

## PODĚKOVÁNÍ

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

## LITERATURA

1. Sikalidis A. K., Varamini B.: Roles of hormones and signaling molecules in describing the relationship between obesity and colon cancer. *Pathol. Oncol. Res.* Dec 17 (4), 2011: 785–790. – 2. Fair A. M., Dai Q., Shu X. O. et al.: Energy balance, insulin resistance biomarkers, and breast cancer risk. *Cancer Detect Prev.* 31 (3), 2007: 214–219. – 3. Renehan A. G., Zwahlen M., Minder C. et al.: Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 363, 2004: 1346–1353. – 4. Dupont J., LeRoith D.: Insulin and insulin-like growth factor I receptors: similarities and differences in signal transduction, *Horm. Res.* 55, Suppl. 2, 2001: 22–26. – 5. Nakae J., Kido Y., Accili D.: Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors, *Endocrine Rev.* 22, 2011: 818–835. – 6. Rhodes Ch. J., Shoelson S., Halban P. A.: Insulin biosynthesis, processing, and chemistry. In: Kahn C. R. et al. (Eds.), *Joslin's Diabetes mellitus*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 66–82. – 7. Calle E. E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K. et al.: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults. *N. Engl. J. Med.* Apr 24, 348 (17), 2003: 1625–1638. – 8. Harish K., Dharmalingam M., Himanshu M.: Study Protocol: insulin and its role in cancer. *BMC Endocr. Disord.* Oct 22, 2007: 7–10. – 9. Ambati S., Kim H. K., Yang J. Y.: Effects of leptin on apoptosis and adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Pharmacol.* 73, 2007: 378–384. – 10. Gonzalez-Perez R. R., Xu Y., Guo S. et al.: Leptin upregulates VEGF in breast cancer via canonic and non-canonical signalling pathways and NFkappaB/HIF-1alpha activation. *Cell Signal.* 22, 2010: 1350–62. – 11. Gable D. R., Hurel S. J., Humphries S. E.: Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 188, 2006: 231–244. – 12. Brakenhielm E., Veitonmaki N., Cao R. et al.: Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 2004: 2476–2481. – 13. Sutherland B. W., Knoblauch S. E., Kaplan-Lefko P. J. et al.: Conditional deletion of insulin-like growth factor-I receptor in prostate epithelium, *Cancer Res.* 68 (9), 2008: 3495–3504. – 14. Endo H., Hosono K., Uchiyama T. et al.: Leptin acts as a growth factor for colorectal tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. *Gut.* 60 (10), 2011: 1363–1371. – 15. Nishida M., Funahashi T., Shimomura I.: Pathophysiological significance of adiponectin. *Med. Mol. Morphol.* 40, 2007: 55–67. – 16. Wolf I., Sadetzki S., Gluck I. et al.: Association between diabetes mellitus and adverse characteristics of breast cancer at presentation. *Eur. J. Cancer* 42, 2006: 1077–1082. – 17. Fair A. M., Dai Q., Shu X. O. et al.: Energy balance, insulin resistance biomarkers, and breast cancer risk. *Cancer Detect. Prev.* 31 (3), 2007: 214–219. – 18. Gunter M. J., Hoover D. R., Yu H. et al.: A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* Apr. 17 (4), 2008: 921–929. – 19. Waters K. M., Henderson B. E., Stram D. O. et al.: Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Am. J. Epidemiol.* 169 (8), 2009: 937–945. – 20. Giovannucci E., Michaud D.: The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterol.* 132, 2007: 2208–22025. – 21. Calle E. E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K. et al.:

Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults. *N. Engl. J. Med.* Apr 24, 348 (17), 2003: 1625–1638. – 22. Harish K., Dharmalingam M., Himanshu M.: Study Protocol: insulin and its role in cancer. *BMC Endocr. Disord.* Oct 22, 2007: 7–10. – 23. Ambati S., Kim H. K., Yang J. Y.: Effects of leptin on apoptosis and adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Pharmacol.* 73, 2007: 378–384. – 24. Gonzalez-Perez R. R., Xu Y., Guo S. et al.: Leptin upregulates VEGF in breast cancer via canonic and non-canonical signalling pathways and NFkappaB/HIF-1alpha activation. *Cell Signal.* 22, 2010: 1350–62. – 25. Gable D. R., Hurel S. J., Humphries S. E.: Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 188, 2006: 231–244. – 26. Brakenhielm E., Veitonmaki N., Cao R. et al.: Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 2004: 2476–2481. – 27. Knoblaugh S. E., Kaplan-Lefko P. J., Wang F. et al.: Conditional deletion of insulin-like growth factor-I receptor in prostate epithelium, *Cancer Res.* 68 (9), 2008: 3495–3504.

Adresa autora: R. K., Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň