

Опухоли костей и система инсулиноподобных факторов роста

Н.Е. Кушлинский, Ю.Н. Соловьев, Ю.С. Тимофеев, И.В. Бабкина, О.И. Костылева, И.В. Булычева, И.Н. Кузнецов, М.Д. Алиев

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Ключевые слова: инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1, ИФР-2), ИФР-связывающие белки (ИФРСБ-1, ИФРСБ-3), опухоли кости

Иммуноферментными методами исследовали содержание ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3 в сыворотке крови 113 больных новообразованиями костей. Выявлено достоверное повышение ИФР-1, -2, ИФРСБ-1, -3 при новообразованиях кости по сравнению с контролем; достоверное повышение ИФР-1, ИФР-2 по сравнению с доброкачественными новообразованиями, а также достоверное повышение уровня ИФРСБ-3 при доброкачественных новообразованиях в сравнении со злокачественными и контролем. Обнаружены различия уровней исследуемых веществ в зависимости от гистологического варианта злокачественных опухолей.

Опухоли костей являются достаточно редкой, но трудной в диагностике и лечении группой онкологических заболеваний. Исследование различных внутриклеточных сигнальных путей, вовлеченных в развитие опухолей костей, является актуальной задачей современной клинической биохимии, в ходе решения которой появляется возможность выявления потенциальных диагностических и прогностических маркеров, а также возможность более точного выбора таргетной химиотерапии.

Система инсулиноподобных факторов роста, включающая ИФР-1 [1], ИФР-2 [2], связывающие их белки и клеточные рецепторы [3], играет важную роль в туморогенезе различных вариантов сарком и других солидных опухолей [4–6]. В зарубежных работах описана повышенная экспрессия ИФР-1 и ИФР-2 в тканях остеогенной саркомы и ее клеточных линиях [7]. Также при остеогенных саркомах обнаружена потеря импринтинга (LOI) ИФР-2 [8]. Имеются данные о том, что трансформированные клетки саркомы Юинга зависят от ИФР-ИР сигнализации [9]. В патогенезе злокачественной фиброзной гистиоцитомы ИФР-система играет важную роль, индуцируя NITCN – ассоциированную с опухолью гипогликемию [10]. При хондросаркоме ИФР-1 и ИФР-2 усиливают синтез протеогликанов хрящевого типа, что было изучено на клеточных линиях хондросаркомы человека HCS-2/8. Таким образом, компоненты ИФР-сигнальной системы, по-видимому, играют важную роль в процессах

опухолеобразования в костной и хрящевой тканях, и, следовательно, изучение ИФР-сигнального пути может оказаться полезным в диагностике и прогнозировании течения данной группы опухолей и перспективным как возможная мишень для таргетной терапии [11].

Цель настоящего исследования – изучение содержания инсулиноподобного фактора роста 1- и 2-го типа (ИФР-1, ИФР-2), а также ИФР-связывающих белков (ИФРСБ-1, ИФРСБ-3) в сыворотке крови больных первичными злокачественными, пограничными и доброкачественными новообразованиями костей и их взаимосвязи с основными клиничко-морфологическими характеристиками опухолей.

Материалы и методы

Обследовали 113 пациентов с первичными новообразованиями костей и 49 практически здоровых людей в возрасте от 14 до 69 лет. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Определение уровней ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3 в сыворотке крови проводили с помощью прямого иммуноферментного анализа реактивами фирмы DSLabs (США) при использовании автоматического ридера «Elx 800» («Biotek Instruments Inc.», США). Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica-7.

Результаты исследования

ИФР-1. Среди больных злокачественными и пограничными новообразованиями костей среднее значение уровня ИФР-1 в сыворотке крови оказалось с высокой достоверностью ($p < 0,001$) выше

Адрес для корреспонденции

Кушлинский Н.Е.
E-mail: biochimia@mtv-net.ru

Таблица 1. Характеристика обследованных больных опухолями костей и практически здоровых людей

Критерий	Группы	Число наблюдений
Всего обследовали		162 (14–69 лет)
Пол	Мужской	82
	Женский	80
Норма/патология	Больные новообразованиями кости	113
	Контрольная группа (практически здоровые люди)	49
Группы новообразований кости	Злокачественные опухоли	69
	Пограничные опухоли (гигантоклеточная опухоль кости)	14
	Доброкачественные новообразования	30
Гистологический вариант опухоли	Остеогенная саркома	25
	Хондросаркома	21
	Саркома Юинга	18
	Злокачественная фиброзная гистиоцитома	5
	Гигантоклеточная опухоль	14

такового показателя у пациентов с доброкачественными новообразованиями костей и в контрольной группе. Достоверных различий между средним значением ИФР-1 при злокачественных и пограничных новообразованиях не обнаружено. Вместе с тем содержание ИФР-1 при остеогенной саркоме и саркоме Юинга достоверно ($p < 0,05$) выше, уровня ИФР-1 при хондросаркоме и доброкачественных новообразованиях. Среднее значение уровня ИФР-1 при всех гистологических вариантах новообразований костей достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,001$). При сравнении групп опухолей по критерию Т и типам пораженных костей достоверных различий не обнаружено. Достоверных различий в среднем уровне ИФР-1 в зависимости от типа пораженной кости (трубчатая или плоская) также не выявлено.

ИФР-2. Среди больных злокачественными и пограничными новообразованиями костей средние уровни ИФР-2 в сыворотке крови оказались с высокой достоверностью ($p < 0,001$) выше уровней ИФР-2 у пациентов с доброкачественными новообразованиями костей и в контрольной группе. Уровни ИФР-2 при злокачественных и пограничных опухолях достоверно не различались. Также близки средние значения ИФР-2 сыворотки крови при доброкачественных заболеваниях и в контроле. Проводили сравнение уровней ИФР-2 у пациентов с учетом гистологического строения опухоли. Уровни ИФР-2 в сыворотке крови при остеогенной саркоме превышали средние показатели ИФР-2 при доброкачественных новообразованиях и в контроле, а ИФР-2 при хондросаркоме был достоверно выше, чем при доброкачественных заболеваниях и в контроле, а также превышал среднее значение этого маркера при злокачественной фиброзной гистиоци-

томе. Уровень ИФР-2 при саркоме Юинга также был достоверно выше, чем при доброкачественных новообразованиях и в контроле. При злокачественной фиброзной гистиоцитоме среднее значение ИФР-2 было достоверно ниже уровня этого маркера при гигантоклеточной опухоли кости. При гигантоклеточной опухоли кости значение ИФР-2 достоверно превышало его показатель при доброкачественных заболеваниях. Не отмечено достоверных различий в уровнях ИФР-2 между группами опухолей в зависимости от критериев T_1 и T_2 . Не обнаружено достоверных различий в среднем уровне сывороточного ИФР-2 у больных опухолями трубчатых и плоских костей.

ИФРСБ-1. Уровни ИФРСБ-1 в сыворотке крови больных новообразованиями костей достоверно выше, чем у практически здоровых людей. Распределение уровней ИФРСБ-1 в сыворотке крови в зависимости от злокачественности процесса отображено в табл. 2. Достоверные различия уровней ИФРСБ-1 обнаружены между группами больных саркомами костей и практически здоровыми людьми. При сравнении показателей ИФРСБ-1 в сыворотке крови больных различными гистологическими вариантами опухолей костей достоверные различия выявлены только между больными остеогенной саркомой и практически здоровыми людьми. Других достоверных различий в показателях ИФРСБ-1 при учете гистологического варианта опухоли не выявлено. Также не выявлено различий в показателях ИФРСБ-1 по критерию Т, как и между группами пациентов с опухолями плоских и трубчатых костей.

ИФРСБ-3. При доброкачественных опухолях костей уровень сывороточного ИФРСБ-3 достоверно выше ($p < 0,01$), чем при злокачественных и пограничных опухолях, а также значительно выше,

Таблица 2. Инсулиноподобные факторы роста и их связывающие белки в сыворотке крови больных опухолями костей и практически здоровых людей

Группы	ИФР-1, нг/мл		ИФР-2, нг/мл		ИФРСБ-1, нг/мл		ИФРСБ-3, нг/мл	
	M±m	Медиана	M±m	Медиана	M±m	Медиана	M±m	Медиана
Злокачественные опухоли	260,04±13,06	253,16	2009,8±61,5	1925,3	33,21±2,6	31,86	5093,5±137	4982,1
Пограничные опухоли (ГКО)	243,59±31,9	220,99	1991,0±86,4	1892,6	32,61±4,8	32,85	4894,8±259	4748,3
Доброкачественные опухоли	196,39±19,7	137,9	1575,3±55,5	1526,1	33,47±4,7	28,4	6029,6±309	5913,2
Остеогенная саркома	289,78±25,8	274,63	2101,5±120,1	2039,8	40,18±5,4	39,01	5317,9±292	5116,8
Хондросаркома	211,99±17,4	217,39	2017,9±88,1	1923,64	31,20±3,6	31,56	4967,8±179	4987,4
Саркома Юинга	282,69±22,8	291,34	1979,3±123,0	1892,51	28,98±4,2	31,19	4924,0±255	4839,2
ЗФГ	231,7±38,2	235,47	1626,1±99,6	1582,01	22,95±5,6	25,07	5154,5±403	5254,5
T ₁	238,16±16,8	230,85	1972,9±106,6	1880,92	28,29±3,6	28,18	5234,9±223	5254,5
T ₂	251,17±16,8	243,28	2025,4±67,8	1909,72	35,09±3,07	33,90	4994,9±159,3	4897,7
Трубчатые кости	250,22±13,3	235,02	1917,8±58,1	1855,64	33,72±2,37	32,91	5293,0±154,7	4976,8
Плоские кости	221,71±17,2	281,58	1833,9±71,4	1859,32	32,90±4,18	26,10	5284,3±221,6	5364,3
Контроль	153,84±6,5	142,35	1457,4±38,1	1452,2	23,91±3,2	16,62	4106,0±105	4710,9

чем в группе контроля. При злокачественных и пограничных опухолях костей уровни ИФРСБ-3 в сыворотке крови были достоверно выше, чем уровни этого белка у практически здоровых людей. Содержание ИФРСБ-3 в сыворотке крови между группами пограничных и злокачественных опухолей костей не отличалось достоверно. Содержание ИФРСБ-3 в сыворотке крови пациентов с остеогенной саркомой и злокачественной фиброзной гистиоцитомой кости достоверно превышало его показатель у практически здоровых людей. Средние показатели ИФРСБ-3 у больных хондросаркомой кости достоверно выше, чем в контроле, и достоверно ниже в группе доброкачественных новообразований кости. Подобную закономерность наблюдали при саркоме Юинга и гигантоклеточной опухоли кости, у которых уровни ИФРСБ-3 достоверно превышали соответствующее значение в группе практически здоровых людей и были достоверно ниже, чем в группе больных доброкачественными новообразованиями кости. Между собой различные гистологические варианты злокачественных и пограничных новообразований костей достоверно не различались при учете показателя ИФРСБ-3. Достоверного различия по критерию Т также не отмечено при поражении плоских и трубчатых костей. Средние значения и медианы ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1, ИФРСБ-3 приведены в табл. 2.

Повышенный уровень ИФР-1 и ИФР-2 при злокачественных и пограничных опухолях костей позволяет предполагать влияние данной сигнальной системы на бластогенез злокачественных и пограничных опухолей костей, что подтверждается данными литературы [12]. Интересным представляется факт выявления более низких значений ИФР-1 в

сыворотке больных хондросаркомой и более высокие показатели маркера при остеогенной саркоме и саркоме Юинга, что позволяет предположить существование связи высокого метастатического потенциала остеогенной саркомы и саркомы Юинга с чрезмерной активностью системы ИФР [13]. Интересно, что средний уровень ИФРСБ-3 с высокой степенью достоверности достигает наиболее высоких значений при доброкачественных новообразованиях, а при пограничных и злокачественных опухолях костей его уровни ниже, что может свидетельствовать о протективном действии ИФРСБ-3, которое может быть обусловлено связыванием этим белком ИФР-1 и ИФР-2, что предотвращает активацию ИФР-сигнальной системы [14].

Выводы

Уровень ИФР-1 в сыворотке крови при злокачественных и пограничных опухолях костей выше, чем при доброкачественных, отличий в уровне между злокачественными и пограничными новообразованиями не выявлено, показатель ИФР-1 при доброкачественных новообразованиях костей достоверно превышает среднюю норму.

Уровни ИФР-1 в сыворотке крови при саркоме Юинга и остеогенной саркоме достоверно превышают показатели ИФР-1 при хондросаркоме.

Сывороточные показатели ИФР-2 при злокачественных и пограничных опухолях костей достоверно превышают его содержание как при доброкачественных новообразованиях, так и у практически здоровых людей.

Уровни ИФРСБ-1 в сыворотке крови в норме и при патологии кости практически не отличались, за

исключением повышенного значения этого белка у больных остеогенной саркомой относительно группы практически здоровых людей.

Показатели сывороточного уровня ИФРСБ-3 достигали наиболее высокого значения при доброкачественных новообразованиях костей, при пограничных и злокачественных опухолях он был ниже, а наиболее низкое среднее значение маркера наблюдали у практически здоровых людей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clemmons D.R. Value of insulin-like growth factor system markers in the assessment of growth hormone status. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2007, v. 36, p. 109-129.
2. Frystyk J. Free insulin-like growth factors – Measurements and relationships to growth hormone secretion and glucose homeostasis. *Growth Horm. IGF Res.* 2004, v. 14, p. 337-375.
3. George Vardatsikos, Anita Sahu, Ashok K. Srivastava. The Insulin-Like Growth Factor Family: Molecular Mechanisms, Redox Regulation, and Clinical Implications, antioxidants & redoxsignaling. Volume 11, Number 5, 2009, 1165. Mary Ann Liebert, Inc.
4. Dupont J., Pierre A., Froment P., Moreau C. The insulin-like growth factor axis in cell cycle progression. *Horm. Metab. Res.* 2003, v. 35, p. 740-750.
5. Zhuang D., Ceacareanu A.C., Lin Y. et al. Nitric oxide attenuate insulin-or IGF-I-stimulated aortic smooth muscle cell motility by decreasing H_2O_2 levels: Essential role of cGMP. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004, v. 286, p. 2103-2112.
6. Fukuda R., Hirota K., Fan F., Jung Y.D., Ellis L.M., Semenza G.L. Insulin-like growth factor 1 induces hypoxia-inducible factor1-mediated vascular endothelial growth factor expression, which is dependent on MAP kinase and

phosphatidylinositol 3-kinase signaling in colon cancer cells. *J. Biol. Chem.* 2002, v. 277, p. 38205-38211.

7. Conover C.A. Insulin-like growth factor-binding proteins and bone metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008, v. 294, p. 10-14.
8. Ulaner G.A., Vu T.H., Li T., Hu J.F., Yao X.M., Yang Y. Loss of imprinting of IGF2 and H19 in osteosarcoma is accompanied by reciprocal methylation changes of a CTCF-binding site. *Hum. Mol. Genet.* 2003, v. 12, p. 535-549.
9. Riggi N., Cironi L., Provero P., Suva M.L., Kaloulis K., Garcia-Echeverria C. Development of Ewing's sarcoma from primary bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *Cancer Res.* 2005, v. 65, p. 11459-11468.
10. Kageyama K., Moriyama T., Hizuka N. et al. Hypoglycemia Associated with Big Insulin-Like Growth Factor II Produced during Development of Malignant Fibrous Histiocytoma. *End. J.* 2003, v. 50, No. 6, p. 753-758.
11. Rikhs B., de Jong S., Suurmeijer A.J., Meijer C., van der Graaf W.T. The insulin-like growth factor system and sarcomas. *J. Pathol.* 2009, v. 217, p. 469-482.
12. Samani A.A., Yakar S., Le Roith D., Brodt P. The Role of the IGF System in Cancer Growth and Metastasis: Overview and Recent Insights. *Endocrine Reviews.* 2007, v. 28, No. 1, p. 20-47.
13. Tang Y., Zhang D., Fallavollita L., Brodt P. Vascular endothelial growth factor C expression and lymph node metastasis are regulated by the type I insulin-like growth factor receptor. *Cancer Res.* 2003, v. 63, p. 1166-1171.
14. Suem Firth, Robert Baxter. Cellular Actions of the Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins. *Endocrine Reviews.* 2002, v. 23, p. 824-854.

Статья поступила 30.09.2012 г., принята к печати 20.10.2012 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS 1 AND 2, AND INSULINE-LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEINS 1 AND 3 IN BONE TUMORS

Kushlinskii N.E., Soloviev Yu.N., Timofeev Yu.S., Babkina I.V., Kostyleva O.I., Boulytcheva I.V., Kuznetsov I.N., Aliev M.D.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Key words: insulin-like growth factors (IGF-1, IGF-2), insuline-like growth factor binding proteins (IGFBP-1, IGFBP-3), bone tumors

Insulin-like growth factors 1 and 2 (IGF-1 and IGF-2) and insulin-like growth factor binding proteins IGFBP-1, IGFBP-3 were measured by ELISA techniques in blood serum of patients with 113 primary bone tumors. It was found a significant increase of IGF-1, 2 and IGFBP-1, 3 levels in bone tumors, compared to control group; significant increase of IGF-1, 2 levels in malignant bone tumors, compared to benign neoplasms of bones, and significant increase of IGFBP-3 levels in benign neoplasms compared to the malignant bone tumors and control group. Were found a significant differences of levels of these substances, depending on the histological type of cancer.