

УДК 616.345:616.351]-006:575.117.2:577.17

ЭКСПРЕССИЯ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 6 ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: СВЯЗЬ С РЕЦЕПТОРОМ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА, АДИПОНЕКТИНОМ И ЕГО РЕЦЕПТОРАМИ

Юнусова Н.В.^{1,2}, Спирина Л.В.^{1,2}, Афанасьев С.Г.¹, Кондакова И.В.¹¹ Томский НИИ онкологии, г. Томск² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить экспрессию белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 6 (IGFBP-6), в ткани колоректального рака и проанализировать взаимосвязи с основными клинико-морфологическими параметрами, уровнем рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), уровнем адипонектина и его рецепторов (AdipoR1, AdipoR2).

Материал и методы. В исследование были включены 31 пациент с колоректальным раком и распространенностью опухолевого процесса T₂₋₄N₀₋₂M₀. Экспрессия IGFBP-6 анализировалась методом Вестерн блоттинг. Сывороточный уровень адипонектина, экспрессия AdipoR1, AdipoR2 в опухолевой ткани была оценена с помощью ELISA, экспрессию IGF-IR – методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Обнаружена зависимость экспрессии IGFBP-6, а также AdipoR1, AdipoR2 от опухолевой инвазии и наличия лимфогенного метастазирования. У больных колоректальным раком не выявлена взаимосвязь экспрессии IGFBP-6, уровня сывороточного адипонектина, экспрессии рецепторов адипонектина AdipoR1, AdipoR2 с метаболическим синдромом.

Заключение. Положительные корреляционные взаимосвязи между экспрессией IGFBP-6 и уровнем рецептора адипонектина AdipoR1, экспрессией IGFBP-6 и AdipoR2, а также между экспрессией IGF-IR и AdipoR1 свидетельствуют о перекресте IGF-IR-опосредованного и адипонектин-опосредованных сигнальных путей в колоректальных карциномах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: IGFBP-6, IGF-IR, адипонектин, рецепторы адипонектина, колоректальный рак.

Введение

Колоректальный рак занимает ведущее место в структуре онкологической патологии и характеризуется чрезвычайно высокими темпами прироста заболеваемости за последние 10 лет (до 29,96%) у лиц обоего пола. Несмотря на определенные достижения в хирургическом и комплексном лечении, а также применение таргетных препаратов при данной локализации рак ободочной кишки и рак прямой кишки в структуре смертности от злокачественных новообразований занимают в России 5–6-е место у мужчин и 3–4-е – у женщин) [2].

Выявление различных молекулярных механизмов опухолевой прогрессии является одним из перспективных подходов для улучшения прогноза при коло-

ректальном раке. Известно, что большое количество клеточных процессов и молекулярных механизмов вовлечено в развитие рака. Среди наиболее важных механизмов обсуждается система инсулиноподобных факторов роста (ИФР-система), включающая инсулиноподобные факторы роста (IGF-I, IGF-II), шесть белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (IGFBPs), и тирозинкиназный рецептор IGF-IR [1, 10]. Известно, что IGF-I и IGF-II стимулируют пролиферацию, клеточную подвижность, дифференциацию и выживаемость во многих типах опухолевых клеток. Обсуждается роль белков системы IGFs в таких сложных процессах как опухолевая инвазия и метастазирование [5, 16]. Для ряда злокачественных опухолей IGF-II действует как аутокринный фактор роста. Повышенная экспрессия IGF-II по сравнению с нетрансформированной тканью выявлена во многих солидных опухолях, экспрессия IGF-II выявлялась чаще во многих злокачественных новообразованиях,

✉ Юнусова Наталья Валерьевна, тел.: 8 (3822) 51-45-98, 8-923-423-9879; e-mail: BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru

чем IGF-I, и уровень экспрессии IGF-II был значительно выше [5, 14, 18]. В настоящее время IGFBP-6 позиционируется как уникальный среди других IGFBP-белок, имеющий в 20–100 раз более высокую аффинность к IGF-II, чем к IGF-I. Кроме того, у этого белка выявлены IGFs-независимые эффекты, такие как ингибирование неоангиогенеза и активация клеточной миграции [8, 12]. На экспериментальной модели колоректального рака было показано, что сниженная продукция IGFBP-6 ассоциировалась с активацией клеточной пролиферации [11].

Возникновение и прогрессирование рака ободочной кишки часто происходит на фоне метаболического синдрома (МС) [3, 4, 23]. Имеются литературные данные, позволяющие полагать, что влияние МС на опухолевые клетки опосредуется через гормоны жировой ткани (адипонектин, лептин, резистин) и их рецепторы, что обуславливает напрямую или посредством влияния на экспрессию или активацию ростовых и транскрипционных факторов активацию множества сигнальных путей, ответственных за процессы пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза, клеточную подвижность, формирование инвазивного потенциала [13, 15, 19]. В данном аспекте перспективным является изучение взаимосвязей между экспрессией белков, связывающих ростовые факторы, и в частности IGFBP-6, с гормонами жировой ткани и их рецепторами.

Существуют определенные данные о перекресте IGF-IR-опосредованного и адипонектин-опосредованных сигнальных путей при раке молочной железы, причем эти пути различны в эстроген-позитивных и эстроген-негативных опухолях [13]. Однако в отношении колоректального рака такие сведения отсутствуют. Снижение сывороточного уровня важнейшего гормона жировой ткани адипонектина часто связаны с высоким риском развития колоректального рака [7]. Показано, что ассоциированное с ожирением снижение уровня адипонектина в сыворотке крови ведет к снижению уровня рецепторов адипонектина (AdipoR1 и AdipoR2), снижению чувствительности к адипонектину, и в конечном счете – к инсулинорезистентности и сахарному диабету 2-го типа [17, 23]. На модели колоректального рака было показано, что лептин индуцирует экспрессию IGF-I и IGFBP-6, в то время как экспрессия других IGFBP-белков ингибировалась лептином [9]. Наряду с некоторыми внутриклеточными мишенями-белками (субстрат инсулинового рецептора IRS-1, адапторный протеин (APPL-1) [13] исследование внеклеточных IGFBP-белков, в том числе IGFBP-6, может быть достаточно перспективно в плане выявления возможных взаимосвязей адипокин-опосредованных и IGF-IR-опосредованных сигнальных путей, вовлеченных в важнейшие процессы канцерогенеза.

Цель исследования – изучить экспрессию IGFBP-6 в ткани колоректального рака во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами, а также с внутриопухолевой экспрессией IGF-IR, уровнем сывороточного адипонектина и его рецепторами.

Материал и методы

В исследование был включен 31 пациент (15 мужчин и 16 женщин) с колоректальным раком с распространенностью опухолевого процесса $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ (табл. 1). Все больные получали лечение в 2013–2015 гг. в торако-абдоминальном отделении Томского НИИ онкологии. Из исследования были исключены больные с первично-множественными опухолями. Больным колоректальным раком на первом этапе проводили радикальное хирургическое вмешательство с периколярной лимфодиссекцией, далее больным с метастатическим поражением лимфатических узлов (N_{1-2}) назначалась стандартная адьювантная химиотерапия. Основные клинико-морфологические параметры больных представлены в табл. 1. Распределение больных по распространенности опухолевого процесса, согласно классификации TNM (ВОЗ, 2009): $T_2N_0M_0$ – 9; $T_3N_0M_0$ – 4; $T_4aN_0M_0$ – 6; $T_2N_1M_0$ – 3; $T_3N_1M_0$ – 3; $T_4aN_1M_0$ – 3; $T_4N_2M_0$ – 3. Без лимфогенных метастазов (N_0) было 19 больных, с лимфогенными метастазами (N_{1-2}) – 12 больных.

Таблица 1

Половозрастная характеристика и основные клинико-морфологические параметры больных колоректальным раком	
Показатель	$M \pm m$, абс. (%)
Средний возраст, лет	$59,9 \pm 1,89$
Распределение по полу:	
мужчины	15 (48)
женщины	16 (52)
Локализация опухолевого процесса:	
ободочная кишка	20 (64)
ректосигмоидное сочленение и верхнеампулярный отдел прямой кишки	11 (36)
Степень дифференцировки опухоли:	
G1	4 (12,9)
G2	24 (77,4)
G3	3 (9,7)

В зависимости от наличия метаболических нарушений больные были разделены на две подгруппы: с МС и без МС. Критериями включения в группу с МС с учетом рекомендаций International Diabetes Federation (2005) являлся абдоминальный тип ожирения (окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см – у женщин – для представителей европеоидной расы) в сочетании, как минимум, с двумя из 4 дополнительных критериев: повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л или проводимое ранее лечение дислипидемии; снижение уровня липопротеидов высокой

плотности (ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л для мужчин и 1,29 ммоль/л – для женщин; повышение артериального давления (систолического более 130 мм рт. ст., или диастолического более 85 мм рт. ст., или проводимая терапия артериальной гипертензии); повышение уровня глюкозы крови натощак более 5,6 ммоль/л или нарушение толерантности к глюкозе, или выявленный сахарный диабет 2-го типа [1, 3].

Исследование антропометрических показателей включало: измерение роста, массы тела, окружности талии и бедер. Оценка степени ожирения проводилась на основании расчета индекса массы тела по стандартной формуле. Оценка состояния углеводного и липидного обмена включала определение уровня глюкозы глюкозооксидазным методом, общего холестерина, ЛПВП и триглицеридов с использованием реактивов фирмы Human (Германия) и ThermoScientific (Финляндия).

Уровень экспрессии IGFBP-6 в ткани рака и прилегающей нормальной ткани оценен с помощью метода Вестерн блоттинг с использованием коммерческих антител (Abscam, Великобритания) со стандартизацией результатов относительно содержания белка и экспрессии бета-актина (Santa Cruz, США). Анализ уровня экспрессии IGF-IR проводился методом проточной цитометрии на цитофлюориметре FACS Canto II (Becton Dickinson (BD), США). Хирургически удаленные образцы опухолей были дезинтегрированы. Суспензия клеток была получена на дезагрегирующем устройстве Medimachine (BD, США) по стандартной методике. Аликвоты подготовленных суспензий были проинкубированы с соответствующими первичными конъюгированными антителами (anti-CD221 (IGF-IR) PE и anti-cytokeratin 18 FITC (BD, Santa Cruze, США). Оценка результатов проводилась с помощью программы FACS Diva 6.1, результаты представлены как процент цитокератин 20-позитивных клеток, экспрессирующий IGF-IR. Исследование уровня сывороточного адипонектина, а также его рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 выполнялось методом ELISA с использованием наборов Human Total Adiponectin (R&D, США), Human AdipoR1 и Human AdipoR2 (Cusabio, Китай). Определение уровня AdipoR1 и AdipoR2 проводилось в осветленных гомогенатах опухолей по ранее описанной методике [6]. Белок в гомогенатах определялся по Лоури.

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи пакета программ Statistica 10.0. Все количественные данные представлены в таблицах в виде $M \pm m$ или Me (25%–75%), где M – среднее выборочное; m – ошибка среднего; Me – медиана выборки; (25%–75%) – квартили. Статистическую значимость различий проверяли при помощи U -критерия Вилкоксона–Манна–Уитни (в случае независимых совокупно-

стей). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Корреляционный анализ данных выполнен с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена R , анализировались только значимые корреляционные связи ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Уровень экспрессии IGFBP-6 во взаимосвязи с основными клинико-морфологическими параметрами представлен в табл. 2.

При определении IGFBP-6 на представленной в табл. 2 выборке видно, что экспрессия IGFBP-6 существенно колебалась в колоректальных карциномах. В большинстве случаев уровень IGFBP-6 в опухоли был выше, чем в нетрансформированной прилегающей ткани, однако в части опухолей он оказался ниже, чем в нетрансформированной ткани (табл. 2). На примере карцином желудка ранее было показано, что в 68% случаев экспрессия IGFBP-6, оцененная с помощью метода Вестерн блоттинг, была ниже, чем в нетрансформированной ткани [4]. По-видимому, необходим больший объем выборки для определения тренда в экспрессии IGFBP-6 в колоректальных карциномах. На данной выборке нами обнаружена связь экспрессии IGFBP-6 в колоректальных карциномах с поражением лимфатических узлов. При наличии лимфогенных метастазов уровень белка в опухоли снижался.

Таблица 2

Экспрессия IGFBP-6 в опухолевой ткани по отношению к нетрансформированной ткани, % (Me (25%–75%))	
Показатель	IGFBP-6
Наличие MC ($n = 15$)	139 (67–310)
Отсутствие MC ($n = 16$)	103 (47–144)
Размер опухоли (опухолевая инвазия):	
T_2 ($n = 12$)	109 (63–141)
$T_3 + T_4$ ($n = 19$)	160,0 (47,5–299,0)
Вовлеченность лимфатических узлов:	
N_0 ($n = 19$)	141 (66–305)
N_{1-2} ($n = 12$)	63 (27–134)
	$p < 0,05$

Примечание. За 100% был взят уровень экспрессии в прилегающей нетрансформированной ткани.

Средний уровень экспрессии IGF-IR в ткани колоректального рака составил 73,8 (69,01–79,0) % статистически значимые различия в экспрессии данного белка в опухолевой ткани больных с MC и без MC отсутствовали, однако у больных с MC отмечалась тенденция к повышению экспрессии рецептора (табл. 3).

Таблица 3

Содержание цитокератин 20-позитивных клеток, экспрессирующих IGF-RI, в ткани колоректального рака, % от всех цитокератин-позитивных клеток (Me (25%–75%))	
С метаболическим синдромом	Без метаболического синдрома
75,8 (71,0–87,0)	67,0 (59,5–79,0)

Уровень сывороточного адипонектина и внутриопухолевая экспрессия его рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 представлены в табл. 4.

Уровень рецепторов адипонектина AdipoR1 и AdipoR2 не зависел от МС, однако существенно зависел от наличия лимфогенных метастазов, а AdipoR1 – и от размера опухоли. Уровень обоих видов рецепторов снижался в ткани рака при наличии лимфогенных метастазов, уровень AdipoR1 снижался при увеличении размера опухоли. В отношении адипонектина и его рецепторов при колоректальном раке получены противоречивые данные, с одной стороны, о снижении сывороточного уровня адипонектина и, с другой стороны, повышении экспрессии как гена, так и самого протеина AdipoR1 в малигнизированной ткани по сравнению с нетрансформированной тканью [20–22].

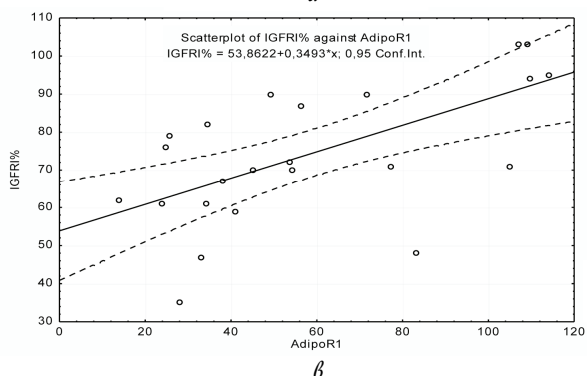
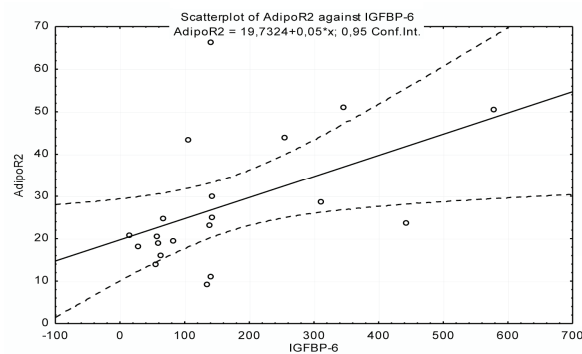
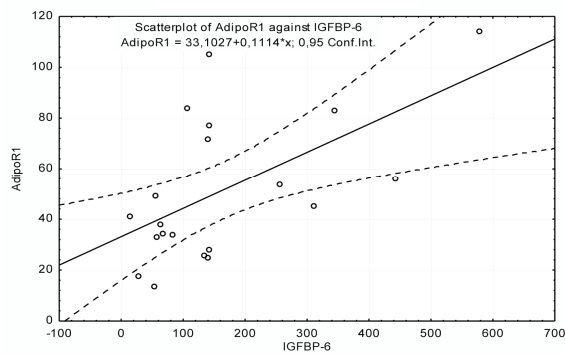
Данные об экспрессии адипонектина и его рецепторов во взаимосвязи с опухолевой инвазией и лимфогенным метастазированием отсутствуют.

Ранее в наших исследованиях было показано, что у больных колоректальным раком в отличие, например, от больных раком эндометрия уровень основных гормонов жировой ткани лептина и адипонектина не ассоциировался с наличием МС [3, 4]. В настоящем исследовании показано, что уровень экспрессии всех трех видов рецепторов в опухолевой ткани больных колоректальным раком также не был связан с наличием МС, поэтому при проведении корреляционного анализа мы не выделяли подгруппы больных с МС и без МС. Данные корреляционного анализа в виде графиков рассеяния экспрессии IGFBP-6 от уровня AdipoR1 и AdipoR2, а также экспрессии IGF-IR от уровня AdipoR1 представлены на рисунке.

Таблица 4

Уровень сывороточного адипонектина и его рецепторов в ткани колоректального рака во взаимосвязи с наличием МС, размером опухоли и наличием лимфогенных метастазов (Me (25%–75%))			
Параметр	Адипонектин, мкг/мл	AdipoR1, нг/мг белка	AdipoR2, нг/мг белка
Наличие МС	9,1 (5,0–12,9)	56,4 (34,3–83,9)	26,6 (20,7–44,1)
Отсутствие МС	11,9 (9,8–12,9)	46,8 (38,1–79,0)	19,1 (17,2–45,0)
Размер опухоли (опухолевая инвазия):			
T ₂	10,05 (9,1–10,9)	71,7 (50,1–90,0)	30,9 (18,1–54,3)
T ₃ + T ₄	8,6 (5,0–13,0)	48,9 (34,2–53,7) <i>p</i> < 0,05	26,6 (17,5–44,0)
Вовлеченность лимфатических узлов:			
N ₀	10,6 (5,5–12,2)	64,3 (50,0–90,0)	35,0 (29,7–50,0)
N _{1–2}	9,1 (5,6–12,2)	47,0 (34,0–59,8) <i>p</i> < 0,05	20,7 (14,3–31,6) <i>p</i> < 0,05

Примечание. AdipoR1 – рецептор адипонектина I, AdipoR2 – рецептор адипонектина II.



Графики рассеяния экспрессии IGFBP-6 от экспрессии AdipoR1 (а), экспрессии IGFBP-6 от экспрессии AdipoR2 (б), экспрессии IGF-IR от экспрессии AdipoR1 (в). Сплошная линия – линия тренда, пунктирные линии – границы 95%-го доверительного интервала

Выявлены положительные корреляционные связи между экспрессией IGFBP-6 и уровнем рецептора адипонектина AdipoR1 ($r = 0,57$, $p < 0,05$), экспрессией IGFBP-6 и AdipoR2 ($r = 0,64$, $p < 0,05$), а также между экспрессией IGF-IR и AdipoR1 ($r = 0,64$, $p < 0,05$).

Заключение

У больных колоректальным раком не обнаружена взаимосвязь экспрессии IGFBP-6, рецепторов адипонектина AdipoR1 и AdipoR2 с МС. Полученные результаты демонстрируют потенциальную вовлеченность IGFBP-6, рецепторов адипонектина AdipoR1 и AdipoR2 в процессы опухолевой инвазии и лимфогенного метастазирования. Выявленные положительные корреляционные взаимосвязи между экспрессией IGFBP-6 и уровнем рецептора адипонектина AdipoR1, экспрессией IGFBP-6 и AdipoR2, а также между экспрессией IGF-IR и AdipoR1 свидетельствуют о перекресте IGF-IR-опосредованного и адипонектин-опосредованных сигнальных путей в колоректальных карциномах.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-04-91150 ГФЕН_а).

Литература

1. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Мунтян А.Б. Инсулиноподобные факторы роста в патогенезе и прогнозе рака яичников. // Сиб. онколог. журнал. 2011. № 3. С. 74–81.
2. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. 260 с.
3. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Афанасьев С.Г., Шатохина О.В., Ковалева Н.П., Фролова А.Е., Колегова Е.С. Адипокины сыворотки крови и рецепторы адипокинов у больных раком ободочной кишки на фоне метаболического синдрома // Сиб. онколог. журнал. 2014. № 5. С. 24–28.
4. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Афанасьев С.Г., Чернышова А.А., Шатохина О.В., Фролова А.Е., Zhiwei Zhou, Wei Wang. Адипокины и их рецепторы у больных раком эндометрия и ободочной кишки: связь с инвазией и метастазированием // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61 (4). С. 619–623.
5. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б. Система инсулиноподобных факторов роста при метастазировании рака яичников: связь с p45 SER β-катенином // Молекулярная медицина. 2015. № 4. С. 17–22.
6. Юнусова Н.В., Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.А., Коваль В.Д., Недосеков В.В., Савенкова О.В. Связь экспрессии металлопротеиназы PARP-A с экспрессией ростовых и транскрипционных факторов при раке эндометрия // Известия РАН. Сер. Биологическая. 2013. № 3. С. 284–291.
7. Ayyildiz T., Dolar E., Ugras N., Adim S.B., Yerci O. Association of adiponectin receptor (Adipo-R1/-R2) expression and colorectal cancer // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014. V. 15 (21). P. 9385–9390.
8. Bach L.A., Fu P., Yang Z. Insulin-like growth factor-binding protein-6 and cancer // Clin. Sci. (Lond.). 2013. V. 124 (4). P. 215–229.
9. Fenton J.I., Lavigne J.A., Perkins S.N., Liu H., Chandramouli G.V., Shib J.H., Hord N.G., Hursting S.D. Microarray analysis reveals that leptin induces autocrine/paracrine cascades to promote survival and proliferation of colon epithelial cells in an Apc genotype-dependent fashion // Mol. Carcinog. 2008. V. 47 (1). P. 9–21.
10. Firth S.M., Baxter R.C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins // Endocr. Rev. 2002. V. 23. P. 824–854.
11. Kim E.J., Schaffer B.S., Kang Y.H., Macdonald R.G., Park J.H. Decreased production of insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)-6 by transfection of colon cancer cells with an antisense IGFBP-6 cDNA construct leads to stimulation of cell proliferation // J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. V. 17 (5). P. 563–570.
12. Leng S.L., Leeding K.S., Whitehead R.H., Bach L.A. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-6 inhibits IGF-II-induced but not basal proliferation and adhesion of LIM 1215 colon cancer cells. Mol. Cell. Endocrinol. 2001. Mar. 28. 174 (1–2). P. 121–127.
13. Mauro L., Naimo G.D., Riccio E., Panno M.L., Ando S. Cross-talk between adiponectin and IGF-RI in breast cancer // Frontiers in Oncology. 2015. V. 5. P. 1–8.
14. Minniti C.P., Luan D., O'Grady C., Rosenfeld R.G., Oh Y., Helman L.J. Insulin-like growth factor II overexpression in myoblasts induces phenotypic changes typical of the malignant phenotype // Cell Growth Differ. 1995. V. 6. P. 263–269.
15. Ogunwobi O.O., Beales I.L. The anti-apoptotic and growth stimulatory actions of leptin in human colon cancer cells involves activation of JNK mitogen activated protein kinase, JAK2 and PI3kinase/Akt // Int. J. Colorectal. Dis. 2007. V. 22(4). P. 401–409.
16. Samani A.A., Yakar S., Leroith D. et al. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insight // Endocrine Reviews. 2007. V. 28 (1). P. 20–47.
17. Sandhu S.M., Dunger D.B., Giovannucci E.L. Insulin, Insulin-like growth factor I, GF binding proteins, their biological interaction and colorectal cancer // J. of National Cancer Inst. 2002. V. 94 (13). P. 972–980.
18. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Koval V.D., Kolomiets L.A. Association of growth factors, HIF-1 and NF-κB expression with proteasome in endometrial cancer // Molecular Biology Reports. 2012. V. 39 (9). P. 8655–8662.
19. Sugiyama M., Takahashi H., Hosono K., Endo H., Kato S., Yoneda K., Nozaki Y., Fujita K., Yoneda M., Wada K., Nakagama H., Nakajima A. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway // Int. J. Oncol. 2009. Feb. 34 (2). P. 339–344.
20. Tae C.H., Kim S.E., Jung S.A., Joo Y.H., Shim K.N., Jung H.K., Kim T.H., Cho M.S., Kim K.H., Kim J.S. Involvement of adiponectin in early stage of colorectal carcinogenesis BMC // Cancer. 2014. Nov 5. 14:811. doi: 10.1186/1471-2407-14-811.
21. Williams C., Nicholas M., Sozopoulos E. et al. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors // Endocr. Relat. Cancer. 2008. V. 15(1). P. 289–299.

22. Yoneda K., Tomimoto A., Endo H. et al. Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in normal colon epithelium and colon cancer tissue // *Oncol. Rep.* 2008. V. 20 (3). P. 479–483.

23. Zhou J.-R., Blackburn G.L., Walker W.A. Symposium introduction: metabolic syndrome and the onset of cancer // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. V. 86 (3). P. 817S–819S.

Поступила в редакцию 02.10.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Юнусова Наталья Валерьевна (✉) – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории биохимии опухолей Томского НИИ онкологии (г. Томск).

Спирина Людмила Викторовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории биохимии опухолей Томского НИИ онкологии (г. Томск).

Афанасьев Сергей Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник торако-абдоминального отделения Томского НИИ онкологии (г. Томск).

Кондакова Ирина Викторовна – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией биохимии опухолей Томского НИИ онкологии (г. Томск).

✉ Юнусова Наталья Валерьевна, тел.: 8 (3822) 51-45-98, 8-923-423-9879; e-mail: BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru

EXPRESSION OF IGFBP-6 IN COLORECTAL CANCER: THE RELATION WITH INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR RECEPTOR, ADIPONECTIN LEVEL AND ITS RECEPTORS

Yunusova N.V.^{1,2}, Spirina L.V.^{1,2}, Afanasiev S.G.¹, Kondakova I.V.¹

¹ Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to investigate the expression of insulin-like growth factor binding protein 6 (IGFBP-6) in cancer tissues in relation with clinical and morphological parameters, IGF-IR expression, serum adiponectin level and its receptors (AdipoR1, AdipoR2) in patients with colorectal cancer.

Material and Methods. The study included 31 patients with colorectal cancer (T₂₋₄N₀₋₂M₀). Serum adiponectin level, AdipoR1 and AdipoR2 expression were evaluated with ELISA. IGF-IR expression was evaluated in tumor tissue by flow cytometry. IGFBP-6 expression was evaluated with Western blotting.

Results. The dependence of IGFBP-6 expression, AdipoR1, AdipoR2 on tumor invasion and lymph nodes status were revealed. There is no association IGFBP-6 expression, AdipoR1 and AdipoR2 expression and serum adiponectin level with metabolic syndrome. The revealed positive relationships between IGFBP-6 expression and AdipoR1 expression, between IGFBP-6 expression and AdipoR2 expression, between IGF-IR and AdipoR1 expression show cross-talk between IGF-IR and adiponectin/AdipoR1 pathways in colorectal carcinomas.

KEY WORDS: IGFBP-6, IGF-IR, adiponectin, adiponectin receptors, colorectal cancer.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 87–93

References

1. Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Muntyan A.B. Insulinopodobnye faktory rosta v patogeneze i prognoze raka yaichnikov [The system of insulin-like growth factors in pathogenesis and prognosis of epithelial ovarian cancer]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2011, no. 3, pp. 74–81 (in Russian).
2. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2010 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality)]. Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2012. 260 p. (in Russian).
3. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Afanasiev S.G., Shatokhina O.V., Kovaleva N.P., Frolova A.Ye., Kolegova Ye.S. Adipokiny syvorotki krovi i receptory adipokinov u bol'nyh rakom obodochnoy kishki na fone metabolicheskogo sindroma [Serum adipokines and adipokine receptors in colon cancer patients with metabolic syndrome]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2014, no. 5, pp. 24–28 (in Russian).

4. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanas'ev S.G., Chernyshova A.L., Shatokhina O.V., Frolova A.Ye., Zhiwei Zhou, Wei Wang. Adipokiny i ih receptory u bol'nyh rakom endometriya i obodochnoy kishki: svyaz' s in-vaziey i metastazirovaniem [Adipokines and their receptors in patients with endometrial cancer and colon cancer: relation to invasion and metastasis]. *Voprosy onkologii – Problems of Oncology*, 2015, vol. 61 (4), pp. 619–623 (in Russian).
5. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Villert A.B. Sistema insulinopodobnykh faktorov rosta pri metastazirovani raka yaichnikov: svyaz' s p45 SER β -kateninom [The insulin-like growth factor system in ovarian cancer metastasis: the relation with p45 ser β -catenin]. *Molekulyarnaya Meditsina – Molecular medicine*, 2015, no. 4, pp. 17–22 (in Russian).
6. Yunusova N.V., Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Koval' V.D., Nedosekov V.V., Savenkova O.V. Svyaz' ekspressii metalloproteinazy PAPP-A s ekspres-siey rostovyyh i transkripcionnykh faktorov pri rake endometriya [The relationship of the expression of the metalloproteinase PAPP-A and expression of growth and transcription factors in cancer of the endometrium]. *Izvestiya RAN. Ser. Biologicheskaya*, 2013, no. 3, pp. 284–291 (in Russian).
7. Ayyildiz T., Dolar E., Ugras N., Adim S.B., Yerci O. Association of adiponectin receptor (AdipoR1/-R2) expression and colorectal cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2014, vol. 15 (21), pp. 9385–9390.
8. Bach L.A., Fu P., Yang Z. Insulin-like growth factor-binding protein-6 and cancer. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2013, vol. 124 (4), pp. 215–229.
9. Fenton J.I., Lavigne J.A., Perkins S.N., Liu H., Chandramouli G.V., Shih J.H., Hord N.G., Hursting S.D. Microarray analysis reveals that leptin induces autocrine/paracrine cascades to promote survival and proliferation of colon epithelial cells in an Apc genotype-dependent fashion. *Mol. Carcinog.*, 2008, vol. 47 (1). P. 9–21.
10. Firth S.M., Baxter R.C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr. Rev.*, 2002, vol. 23, pp. 824–854.
11. Kim E.J., Schaffer B.S., Kang Y.H., Macdonald R.G., Park J.H. Decreased production of insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)-6 by transfection of colon cancer cells with an antisense IGFBP-6 cDNA construct leads to stimulation of cell proliferation. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2002, vol. 17 (5), pp. 563–570.
12. Leng S.L., Leeding K.S., Whitehead R.H., Bach L.A. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-6 inhibits IGF-II-induced but not basal proliferation and adhesion of LIM 1215 colon cancer cells. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2001, Mar. 28, 174 (1–2), pp. 121–127.
13. Mauro L., Naimo G.D., Riccio E., Panno M.L., Ando S. Cross-talk between adiponectin and IGF-RI in breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 2015, vol. 5, pp. 1–8.
14. Minniti C.P., Luan D., O'Grady C., Rosenfeld R.G., Oh Y., Helman L.J. Insulin-like growth factor II overexpression in myoblasts induces phenotypic changes typical of the malignant phenotype. *Cell Growth Differ.*, 1995, vol. 6, pp. 263–269.
15. Ogunwobi O.O., Beales I.L. The anti-apoptotic and growth stimulatory actions of leptin in human colon cancer cells involves activation of JNK mitogen activated protein kinase, JAK2 and PI3kinase/Akt. *Int. J. Colorectal. Dis.*, 2007, vol. 22(4), pp. 401–409.
16. Samani A.A., Yakar S., Leroith D. et al. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insight. *Endocrine Reviews*, 2007, vol. 28 (1), pp. 20–47.
17. Sandhu S.M., Dunger D.B., Giovannucci E.L. Insulin, Insulin-like growth factor I, GF binding proteins, their biological interaction and colorectal cancer. *J. of National Cancer Inst.*, 2002, vol. 94 (13), pp. 972–980.
18. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Koval V.D., Kolomiets L.A. Association of growth factors, HIF-1 and NF- κ B expression with proteasome in endometrial cancer. *Molecular Biology Reports*, 2012, vol. 39 (9), pp. 8655–8662.
19. Sugiyama M., Takahashi H., Hosono K., Endo H., Kato S., Yoneda K., Nozaki Y., Fujita K., Yoneda M., Wada K., Nakagama H., Nakajima A. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. *Int. J. Oncol.*, 2009, Feb. 34 (2), pp. 339–344.
20. Tae C.H., Kim S.E., Jung S.A., Joo Y.H., Shim K.N., Jung H.K., Kim T.H., Cho M.S., Kim K.H., Kim J.S. Involvement of adiponectin in early stage of colorectal carcinogenesis BMC. *Cancer*, 2014, Nov 5, 14, pp. 811. doi: 10.1186/1471-2407-14-811.
21. Williams C., Nicholas M., Sozopoulos E. et al. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors. *Endocr. Relat. Cancer*, 2008, vol. 15(1), pp. 289–299.
22. Yoneda K., Tomimoto A., Endo H. et al. Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in normal colon epithelium and colon cancer tissue. *Oncol. Rep.*, 2008, vol. 20 (3), pp. 479–483.
23. Zhou J.-R., Blackburn G.L., Walker W.A. Symposium introduction: metabolic syndrome and the onset of cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, vol. 86 (3), pp. 817S–819S.

Yunusova Natalia V. (✉), Tomsk Cancer Research Institute, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Spirina Lyudmila V., Tomsk Cancer Research Institute, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Afanasiev Sergey G., Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

Kondakova Irina V., Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

✉ Yunusova Natalia V., Ph.: +7 (3822) 51-45-98, +7-923-423-9879; e-mail: BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru