

## Insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1) – budowa i rola w organizmie człowieka

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) – structure and the role in the human body

<sup>1</sup>Alicja Filus, <sup>2</sup>Zygmunt Zdrojewicz

<sup>1</sup>Poradnia Endokrynologiczna, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

### Streszczenie

W ciągu ostatnich lat udało się szerzej poznać budowę i rolę insulinopodobnych czynników wzrostu typu 1 i 2 (IGF 1 i 2). Należą one do hormonów polipeptydowych o strukturze homologicznej zbliżonej do proinsuliny. Odznaczają się szerokim zakresem działań. IGF-1 jest najważniejszym mediatorem większości efektów tkankowych hormonu wzrostu (GH). Poza wpływem na procesy wzrostowe organizmu stanowi także istotny czynnik homeostazy komórek, podlegający zarówno endokrynej, jak i tkankowo specyficznej auto- i parakrynej regulacji. W pracy przedstawiono ogólny stan wiedzy na temat budowy, funkcji oraz mechanizmu biologicznego działania IGF-1 w ustroju człowieka. Zwrócono również uwagę na kierunki rozwoju zastosowań IGF-1 w terapii innych schorzeń niż choroby układu podwzgórzowo-przysadkowego i zaburzenia wzrostu u dzieci

### Słowa kluczowe

IGF-1, GH, IGFBP, receptor, diagnostyka, terapia

### Abstract

In the recent years, managed to broadly explore the structure and role of insulin-like growth factors type 1 and 2 (IGF1 I 2). They belong to the structure of polypeptide hormones homologous to proinsulin. They are characterized by a wide range of activities. IGF-1 is a key mediator of most tissue effects of growth hormone (GH). In addition to effects on growth processes of the body, is also an important factor for cell homeostasis, is subject to both endocrine and tissue-specific auto- and paracrine regulation. In this paper, the current, general knowledge on the structure, function and mechanism of biological effects of IGF-1 in the human body was presented. Attention was also drawn to the directions of use of IGF-1 in the treatment of other diseases than the diseases of the hypothalamic-pituitary and growth disorders in children.

### Key words

IGF-1, GH, IGFBP, receptor, diagnosis, therapy

### Wstęp

Insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1, ang. *Insulin-like growth factor*) znany jest już od lat pięćdziesiątych XX wieku. Wówczas pojawiły się pierwsze doniesienia o istnieniu czynników wzrostowych. Jednak dopiero jako cząsteczka IGF-1 został opisany w roku 1978, kiedy to Rinderknecht i Humbel wyizolowali z ludzkiego osocza dwie aktywne somatomedyny, których struktura okazała się bardzo zbliżona do proinsuliny [1,2]. Ze względu na podobieństwo w budowie oraz powinowactwo do receptora insulinowego peptydy te nazwano insu-

linopodobnymi czynnikami wzrostu – IGF-1 i 2, a ich szerokie działanie metaboliczne i mitogenne pozostało przedmiotem wielu badań intensywnie prowadzonych do dziś.

### Insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1)

#### Budowa

IGF-1 początkowo opisywany w literaturze jako sulfation factor, następnie jako somatomedyna C, jest peptydem zasadowym zbudowanym z 70 aminokwasów, natomiast IGF-2 pep-

tydem nieznacznie kwasowym zbudowanym z 67 aminokwasów. Oba charakteryzują się strukturalnym podobieństwem do insuliny, co wyjaśnia zdolność do łączenia się tych związków z receptorami insulinowymi i ich działanie insulinopodobne [1–3]. IGF-1 i 2, podobnie jak insulina, zbudowane są z dwóch łańcuchów A i B połączonych ze sobą za pomocą mostków dwusiarczkowych. IGF-1 wykazuje w 48% strukturalne podobieństwo do proinsuliny i w 70% do IGF-2. Różnice w budowie między IGF-1 a insuliną dotyczą ich części hydrofilnych. Powinowactwo insuliny i somatomedyn zarówno do receptora insulinowego, jak i receptora typu 1 dla IGF tłumaczone jest dużą homologią w budowie ich regionów hydrofobowych [2–4]. Gen kodujący *IGF-1* w genomie człowieka zlokalizowany jest na chromosomie 12. Składa się z 6 eksonów przedzielonych 5 intronami. Jego transkrypcja zachodzi z dwóch miejsc promotorowych (P1 i P2) umiejscowionych na końcu 5' dwóch eksonów liderowych. Obecność różnych miejsc inicjacji transkrypcji oraz alternatywny splicing pre-mRNA prowadzi do powstania zróżnicowanych form transkryptów genu *IGF-1* w komórkach poszczególnych tkanek [3–5].

#### **Białka wiążące**

W przeciwieństwie do insuliny IGF krążą w osoczu jako kompleksy związane ze specyficznymi białkami wiążącymi (IGFBP, ang. *insulin-like growth factor-binding protein*). Ilość wolnego IGF-1 nie przekracza 5%. Zidentyfikowano 6 białek wiążących (od IGFBP-1 do IGFBP-6) [3,5]. Stężenie każdego z nich jest różne w zależności od płynu biologicznego, w którym występują. IGFBP-1 jest głównym białkiem wiążącym IGF w płynie owodniowym człowieka, IGFBP-2 w płynie mózgowo-rdzeniowym i nasieniu, a IGFBP-3 w surowicy krwi [3,5–7]. IGFBP-3 stanowi najważniejsze białko odpowiadające za zdolność wiązania IGF-1. Jest ono silnie zależne od hormonu wzrostu (GH, ang. *growth hormone*).

Białka wiążące, poza przechowywaniem czynników wzrostowych w osoczu i przedłużaniem okresu ich półtrwania w krążeniu, spełniają jeszcze inne istotne funkcje. Zapobiegają hipoglikemii indukowanej przez IGF-1. Uczestniczą w transporcie tych peptydów do komórek docelowych oraz zapewniają łączenie się z powierzchniowymi receptorami błonowymi, tym samym modulują wpływ parakryny IGF-1 [3–5]. Białka IGFBP-3, IGFBP-5 krążą we krwi zdrowych osób w trójskładnikowym kompleksie o masie molekularnej 150 kD, złożonym z wymienionych białek, peptydu IGF oraz glikoproteiny, tzw. kwasolabilnej podjednostki ALS (ang. *acid labile subunit*) [3,5]. Podjednostka ALS znajduje się wyłącznie w przestrzeni wewnątrznaczyniowej. Stabilizuje kompleks IGF-IGFBP3, redukuje pasaż IGF-1 do przestrzeni wewnątrznaczyniowej i tym samym przedłuża okres półtrwania zarówno białka wiążącego IGFBP-3, jak i IGF-1. Okres półtrwania wolnego, niezwiązanego z białkami IGF-1 wynosi około 10 min. Po związaniu z IGFBP-3 czas ten wydłuża się do dwóch, a nawet czterech godzin. Kompleks IGF-1, IGFBP-3 i ALS, w którym zawarte jest ok. 80% krążącego IGF-1, przedłuża okres jego półtrwania do około 12–15 godzin [4,5]. Wszystkie trzy składniki potrójnego kompleksu wytwarzane są w wątro-

bie, a ich synteza stymulowana jest przez GH na poziomie transkrypcji. Dlatego pomiar stężenia tych białek w surowicy krwi posiada dużą wartość kliniczną w diagnostyce niedoboru tego hormonu. W tkankach dominuje kompleks niezawierający białka ALS. Uwolnienie IGF-1 z kompleksu następuje po uprzedniej proteolizie IGFBP przy udziale specyficznych proteaz [3,5]. Mechanizmy molekularne odpowiedzialne za regulację proteolizy IGFBP są słabo poznane. Ekspresja IGFBP zależy od czynników komórkowych. Może być także regulowana przez hormony, tj: estrogeny, glikokortykosteroidy, FSH, insulinę, hormony tarczycy i przytarczyc, witaminę D oraz kortyzol. Wpływają na nią również FGF, EGF, TGF-alfa i beta i, PDGF, kwas retinowy oraz interleukina 1 [5].

#### **Receptor IGF-1 oraz transdukcja sygnału zależnego od IGF-1**

IGF swoje działania wywierają poprzez swoiste receptory zlokalizowane na błonach komórkowych. Zidentyfikowano dwa receptory dla IGF: typ I albo receptor dla IGF-1, homologiczny z receptorem dla insuliny, oraz typ II albo receptor dla IGF-II, zwany również receptorem mannozo-6-fosforanu [3,4]. Tylko postać wolna IGF-1 ma zdolność wiązania się ze specyficznym receptorem (IGF-IR, ang. *insulin-like growth factor-1* i 2 receptors), za pośrednictwem którego indukuje wzrost komórki, wpływa na długość ich przeżycia poprzez zapobieganie zjawisku apoptozy oraz pobudza różnicowanie komórkowe. W komórkach IGF-1 łączy się głównie z receptorem typu 1, w mniejszym stopniu z receptorem typu 2. Posiada również pewne powinowactwo do receptora insulinowego [3]. Receptor IGF-1 należy do klasy II receptorów tyrozynowych. Jest tetrametrem zbudowanym z dwóch przezbłonowych podjednostek alfa oraz dwóch wewnątrzkomórkowych podjednostek beta o aktywności kinazy tyrozynowej. Podjednostki alfa są miejscem wiązania IGF-1 za pomocą połączeń dwusiarczkowych. Podjednostka beta stanowi domenę transbłonową, która odpowiada za transdukcję sygnału do wnętrza komórki [3–5]. Gen dla receptora IGF-1 zlokalizowany jest na ramieniu dłuższym chromosomu 15. Regulacja jego transkrypcji odbywa się przy udziale tzw. palców cynkowych [8]. Zdolność do wiązania z IGF-IR posiadają również białka wiążące IGF, co może prowadzić do zmiany powinowactwa tego czynnika do komórki.

Mitogenne działania IGF-1 i 2 przekazywane są prawie wyłącznie przez IGF-IR w mechanizmie kaskadowej transdukcji sygnału. Połączenie ligandu z receptorem w rejonie bogatym w reszty cysteinowe podjednostki alfa prowadzi do fosforylacji reszty tyrozyny i aktywacji kinazy tyrozynowej zlokalizowanej w śródbłonowej podjednostce beta. W następnym etapie dochodzi do fosforylacji białka IRS-1 zwanego substratem receptora insuliny 1 i uruchamiana jest kaskada reakcji cząsteczek sygnałowych, za pośrednictwem których sygnał jest przesyłany do jądra komórkowego, co prowadzi w efekcie do transkrypcji określonych genów [5,9]. Niewiele wiadomo na temat interakcji i skutków wiązania IGF-2 ze swoim receptorem. Nie wydaje się jednak, aby przez to wiązanie był przekazywany efekt biologiczny, tak jak dzieje się to za pośrednictwem receptora dla IGF-1.

## Czynniki wpływające na wydzielanie IGF-1

Produkcja IGF-1 uzależniona jest od wielu czynników takich jak: wiek, płeć, rytm dobowy, czynniki genetyczne czy choroby przewlekłe [3,4]. W pierwszych dniach życia stężenie IGF-1 jest jeszcze stosunkowo niskie. Najniższy poziom tego peptydu we krwi odnotowano u dzieci poniżej piątego roku życia. W dalszych latach jego stężenie wzrasta, osiągając swoje maksimum w środku okresu pokwitania, po czym zmniejsza się, najbardziej w trzeciej dekadzie, i stabilizuje po około 40 roku życia. Każda kolejna dekada pociąga za sobą obniżenie poziomu IGF-1, prowadząc w efekcie do tego, iż około 70 roku życia jego stężenie jest o 30–50% niższe w porównaniu do wieku 20–30 lat. W okresie pokwitania stężenia IGF-1 są większe u dziewcząt niż u chłopców. Podczas dojrzewania płciowego wzrastający poziom IGF-1 koreluje ze stadium pokwitania oraz wiekiem kostnym, lepiej aniżeli z wiekiem chronologicznym [4,10]. Wysokie stężenie IGF-1 stwierdza się w przypadku akromegalii. Koreluje ono z zaawansowaniem choroby i służy do monitorowania efektów jej leczenia [11].

W przewlekłych chorobach wątroby produkcja IGF-1 jest obniżona. Przewlekła niewydolność nerek prowadzi zaś do zmniejszenia biodostępności IGF-1, mimo prawidłowego lub nawet w wielu przypadkach także podwyższonego stężenia tego peptydu we krwi [4,12,13]. U chorych ze źle kontrolowaną cukrzycą typu 1 oraz z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną stwierdza się obniżone stężenie IGF-1 we krwi, spowodowane zmniejszoną produkcją wątrobową. Jego niski poziom jest wówczas niezależny od wartości GH [14]. Niedobór insuliny powoduje obniżenie stężenia IGF-1 we krwi [3].

Aktywacja układu immunologicznego w ostrych stanach chorobowych, takich jak np.: sepsa, uszkodzenia wielonarządowe, uogólnione przewlekłe choroby zapalne czy stany krytyczne, powoduje, że poziom krążącego we krwi IGF-1 pozostaje niski wtórnie do stanu oporności tkankowej (zwłaszcza wątroby) na GH i inne hormony anaboliczne [14,15]. Stężenia krążących białek wiążących IGF-1 są także zmienione. W ostrym stanie krytycznym obserwuje się niski poziom IGF-1 i IGF-1. Natomiast stężenia w surowicy innych białek nośnikowych dla IGF (IGFBP-1, -2, -4 i -6) są podwyższone. Wzrost ten prawdopodobnie sugeruje redystrybucję IGF z formy trójskładnikowej, która jako duży kompleks pozostaje w krążeniu, do formy dwuskładnikowej łatwo przechodzącej do tkanek, dzięki czemu zwiększa się biodostępność IGF-1. Dodatkowo na poprawę dostępności tego peptydu dla tkanek wpływa także wzrost proteolizy IGF-1 obserwowany w stanach krytycznych. Powrót do zdrowia poprzedzony jest szybką normalizacją wymienionych zaburzeń. Obserwuje się wzrost osoczowych stężeń IGF-1, IGF-1 i IGF-1 oraz obniżenie stężenia IGF-1 i spadek aktywności proteaz [16]. Na stężenie IGF-1 ma również wpływ ilość i jakość pożywienia. Wzrasta ono pod wpływem diety wysokobiałkowej i wysokotłuszczowej, a spada po zastosowaniu diety bogatej w węglowodany. W przypadku niedożywienia obserwuje się obniżenie poziomu IGF-1 nieodpowiadające na stymulację GH i wynikające ze zmniejszonej produkcji wątrobowej [3,5,10,17]. Istnieją badania wskazują-

ce na odwrotnie proporcjonalną korelacją pomiędzy stężeniem IGF-1 a wskaźnikiem masy ciała (BMI) [4]. Zaobserwowano, że u osób otyłych stężenie całkowitego IGF-1 we krwi jest zmniejszone, lecz poziom jego wolnej frakcji, niezwiązanej z białkami, jest podwyższony, co może wynikać z hiperinsulinemii. Istnieją również dane potwierdzające, iż osoby z trzewnym typem otyłości mogą mieć mniejsze stężenie IGF-1 w porównaniu z typem gynoidalnym [18].

GH jest najważniejszym stymulatorem sekrecji IGF-1. Pobudza także wytwarzanie IGF-1. Poza wpływem GH w innych tkankach IGF-1 pozostaje pod kontrolą także takich hormonów, jak estradiol, gonadotropiny, TSH [4,5]. Estradiol wywiera w sposób niezależny od GH wpływ na syntezę i wydzielanie IGF-1 z wątroby. W przysadce zwiększa stężenie mRNA dla IGF-1 oraz reguluje stężenie somatostatyny. Badania na zwierzętach potwierdziły rolę estradiolu jako mediatora ekspresji genu *IGF-1* przez wzmacniacz transkrypcji AP-1, który wiąże się ze specyficznym elementem sekwencji DNA znajdującym się w rejonie paromotorowym-P1 genu *IGF-1* [5]. Podany egzogennie wywiera różny wpływ na stężenie IGF-1 w surowicy w zależności od zastosowanej dawki, rodzaju preparatu oraz drogi jego podania. Doustna podaż estrogenów wykazuje efekt pierwszego przejścia przez wątrobę i prowadzi do obniżenia syntezy IGF-1 w wątrobie i w konsekwencji do spadku jego stężenia w surowicy. Progestagenne pochodne 19-nortestosteronu i w mniejszym stopniu octan medroksyprogesteronu mają zdolność odwracania indukowanego podażą doustnych estrogenów spadku IGF-1 w surowicy [5,19].

U chorych dorosłych z niedoczynnością tarczycy odnotowano obniżone stężenia IGF-1, które ulegały zwiększeniu po zastosowaniu terapii L-tyroksyną. W nadczynności tarczycy wykazano prawidłowy lub podwyższony poziom tego peptydu we krwi, zmniejszający się pod wpływem tyreostatyków lub po tyreoidektomii [4,14]. Stężenie IGF-1 mogą zwiększać parathormon i prostaglandyna E<sub>2</sub>, natomiast obniżają glikokortykosteroidy [20]. Udowodniono, że terapia dużymi (ponadfizjologicznymi) dawkami glikokortykosteroidów podnosi poziom IGF-1 we krwi, ale biodostępność tego hormonu ulega zmniejszeniu [21].

Wydzielanie IGF-1 jest bardziej stabilne niż GH. Nie podlega krótkotrwałym fluktuacjom. Niemniej należy pamiętać, że parametr ten charakteryzuje się dużą zmiennością międzyosobniczą, uwarunkowaną wieloma czynnikami. Dlatego badając jego stężenie wynik interpretuje się w oparciu o normy, różne w poszczególnych przedziałach wiekowych i zależnie od płci osób badanych.

## Działanie biologiczne IGF-1

IGF-1 charakteryzuje plejotropowość działania. Peptyd ten wykazuje cechy charakterystyczne nie tylko dla klasycznego hormonu. Jako czynnik wzrostu produkowany lokalnie odznacza się także działaniem para- i autokrynnym w wielu tkankach [3,5]. IGF-1 obecny jest w komórce już we wczesnym stadium rozwoju embrionalnego. Wydaje się on kluczowym czynnikiem

wpływającym na różnicowanie i dojrzewanie tkanek, podczas gdy inne czynniki wzrostu często oddziałują na komórki przez regulację ekspresji IGF-1 [3,5]. Pobudza układy enzymatyczne komórek, stymulując ich podziały kariokinetyczne warunkujące rozrost tkanek miękkich i kości. IGF-1 stanowi główny czynnik pośredniczący w działaniu hormonu wzrostu (GH) na komórki docelowe, a przede wszystkim chondrocyty, osteoblasty i komórki gruczołów dokrewnych. Odgrywa istotną rolę w zwiększeniu masy kostnej. Syntetyzowany w osteoblastach ma znaczenie w utrzymaniu odpowiedniej gęstości tkanki kostnej. Udowodniono, iż IGFBP3 zwiększa aktywność IGF-1 w jego działaniu mitogennym na osteoblasty i w wytwarzaniu przez te komórki kolagenu typu 1 [3,5].

W świetle uzyskanych do tej pory danych klinicznych wzrost szkieletu w chrząstkach nasadowych rosnącej kości jest bezpośrednio stymulowany zarówno przez GH, jak i przez IGF-1. Istnieją dwie hipotezy wyjaśniające sposób tego działania. Greek i wsp. stworzyli tzw. teorię podwójnego efektoru. GH stymuluje różnicowanie komórek prekursorowych, tj. prechondrocytów, a IGF, wydzielane przez komórki zróżnicowane i inne sąsiednie komórki tkanki chrzęstnej, działają mitogennie i stymulują rozwój klonalny na zasadzie auto- i parakrynej [22]. Według alternatywnej hipotezy GH wpływa pośrednio na tkanki docelowe przez stymulację wątrobowej produkcji IGF-1, który następnie działa endokrynnie jak klasyczny hormon. Zarówno IGF-1, jak i IGF-2 są niezbędne w rozwoju prenatalnym. W łożysku można wyizolować wiele czynników wzrostu, w tym także IGF-1 i 2 oraz odpowiadające im białka wiążące. W życiu wewnątrzmacicznym kompleks IGFBP1 pochodzenia płodowego i matczynego kontroluje wzrost płodu. Stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem somatomedyny a masą urodzeniową noworodków oraz ciężarem ich łożyska [3,4,23]. Po urodzeniu IGF-1 przejmuje dominującą rolę w regulacji wzrastania organizmu przez zwiększenie liczby komórek i rozrost macierzy międzykomórkowej. Po ukończeniu wzrastania odpowiada zaś za zastępowanie obumarłych komórek nowymi oraz zmianę starej matryks na nową. Przez to odgrywa kluczową rolę w regeneracji tkanki łącznej.

Liczni autorzy wykazali wielokierunkowy i korzystny wpływ IGF-1 na ośrodkowy układ nerwowy, obejmujący między innymi działanie neurotroficzne, neuroprotektoryjne i metaboliczne. Odbywa się to w wielu mechanizmach, na przykład poprzez utrzymanie naczyń krwionośnych w dobrej kondycji oraz poprzez promocję mielinizacji włókien nerwowych. Udowodniono znaczącą rolę IGF-1 jako neuroregulatora i czynnika wpływającego na wzrost i rozwój mózgu (neurogeneza) [4,5,24].

IGF-1 wpływa na metabolizm węglowodanów, kwasów tłuszczowych i aminokwasów. Dzięki podobieństwu budowy do insuliny IGF-1 wykazuje działanie hipoglikemizujące, choć słabsze niż insulina. Silny efekt obniżający stężenie glukozy we krwi odnotowano w przypadku IGF-2 [3]. IGF-1 hamuje „wytwarzanie” glukozy w wątrobie, zwiększa glikolizę, zmniejsza lipolizę i wpływa stymulująco na układ immunologiczny [20]. W powiązaniu z insuliną powoduje pulsacyjne wydzielanie GnRH przez zmiany stężeń leptyny w surowicy i neuropeptydu Y. IGF-1, pośrednio przez wazoaktywny peptyd jelitowy

(VIP), może oddziaływać także na wytwarzanie prolaktyny [3]. Analiza danych z literatury potwierdziła istotną rolę czynników wzrostowych w prawidłowym działaniu cyklu jajnikowego [3]. Ich obecność stwierdzono w płynie pęcherzykowym. Udowodniono, iż w jajniku IGF-1 pełni funkcję parakrynnego modulatora wpływu hormonów gonadotropowych. Nasila aromatyzację androstendionu i testosteronu z komórek theca do estradiolu. Pobudza proliferację komórek warstwy ziarnistej we wczesnej fazie wzrostowej synergistycznie z FSH, a w pęcherzykach przedowulacyjnych z LH. Współdziałając z LH nasila wytwarzanie progesteronu w komórkach warstwy ziarnistej i jest regulatorem syntezy estradiolu w komórkach lutealnych. IGF-2, który jest również produkowany przez komórki tekalne i złuteinizowane komórki ziarniste, podobnie jak IGF-1 wzmacnia działanie gonadotropin oraz pobudza wzrost komórek ziarnistych, aktywność aromatazy i syntezę progesteronu [3,25].

## Niedobór IGF-1

Przyczyny niedoboru IGF-1 mogą mieć podłoże genetyczne jak również wynikać z procesów niezwiązanych z dziedziczeniem. Mogą mieć zarówno charakter pierwotny jak i wtórny. Nie opracowano jednolitej klasyfikacji, w literaturze podawane są odmienne definicje tych zaburzeń [4]. Pierwotny niedobór IGF-1 (PIGFD, ang. *primary insulin-like growth factor deficiency*) rozpoznawany jest znacznie rzadziej niż wtórny. Nie ustalono jednak dokładnej częstości jego występowania, ponieważ wydzielanie IGF-1 jest w populacji zróżnicowane. Różnorodnie mechanizmy patogenetyczne tego zaburzenia mogą być uwarunkowane mutacją genu receptora GH, obecnością przeciwciał przeciw receptorowi GH, zaburzeniami pozareceptorowej drogi przekazywania (transdukcji) sygnału inicjowanego przez GH w wewnątrzkomórkowej części kaskady sygnałowej, np. defektem genu (*STAT5B*, *JAK*, *I-kB*) lub mutacją genu kodującego *IGF-1*, a także promotora tego genu, powodujących defekt syntezy samego IGF-1 [4,26,27]. Niedobór wtórny stanowi konsekwencję schorzeń ogólnoustrojowych, takich jak np: niedokrwistość, choroby upośledzające czynność wątroby, zaburzenia wchłaniania jelitowego, niedoczynność tarczycy, przewlekłe niedożywienie [4,26]. Dochodzi wówczas do zmniejszonej produkcji tego czynnika lub zmniejszonej biodostępności [4]. Deficyt IGF-1 może być także wtórny do niedoboru endogennego GH, stymulującego w sposób niewystarczający syntezę i sekrecję IGF-1 [4]. Zmniejszenie stężenia GH wynika z kolei ze zmniejszonej produkcji w przysadce w przebiegu wielu wrodzonych i nabytych patologii rozwijających się w obrębie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej. Obniżoną produkcję IGF-1 obserwowano również w przypadku zmniejszonej aktywności biologicznej lub zaburzeń sekrecji GH-RH (ang. *growth hormone – releasing hormone*).

Wtórnie poziom IGF-1 obniżyć może także defekt genetyczny prowadzący do upośledzenia produkcji ALS (Acid Labile Subunit). Mimo że produkcja IGF-1 w tkankach obwodowych jest wtedy prawidłowa, to niski poziom IGF-1 w krążeniu wynika wyłącznie ze zwiększonego klirensu tego hormonu przy nie-

dobrze ALS [28]. Bez względu na przyczynę niedobór IGF-1, a także oporność na ten czynnik prowadzą w konsekwencji do zespołu wrodzonej lub nabytej niewrażliwości (oporności) na GH. Zespół niewrażliwości na GH (GHIS, ang. *growth hormone insensitivity syndrome*) jest heterogennym zespołem, którego rozpoznanie laboratoryjne opiera się na teście generacji IGF-1 [26,27]. Definiuje się go jako niewrażliwość na GH, której towarzyszą typowe cechy dysmorficzne opisywane przez Larona i wsp. W roku 1966 Zvi Laron przedstawił po raz pierwszy kliniczny fenotyp GHIS, stąd nazwa zespół Larona (karłowatość typu Larona) [26,29]. Wynikał on z defektu genu kodującego zewnątrzkomórkową domenę GHR i cechował się wysokim stężeniem GH, niskim stężeniem IGF-1 i IGFBP3. Większość opisanych przypadków pochodziła z regionu Morza Śródziemnego i Ekwadoru. W większości przypadków zespół dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. W piśmiennictwie z ostatnich lat poświęconym temu zagadnieniu opisano także możliwość dziedziczenia autosomalnie dominującego. Na typowy fenotyp zespołu Larona składają się oprócz niskorosłości także charakterystyczny wygląd twarzy, małe prącie oraz otyłość centralna z towarzyszącą hiperlipidemią i insulinoopornością, będącą rezultatem ciężkiej oporności receptorów obwodowych na GH, co prowadzi do braku produkcji IGF-1, IGFBP-3 i ALS [6,29]. Wraz z rozwojem metod molekularnych wykryto inne genetyczne przyczyny prowadzące do zespołu oporności na GH [4]. Dalsza kontynuacja badań nad przyczynami pierwotnego niedoboru IGF-1 jest konieczna. Postęp wiedzy, jaki dokonał się w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat, umożliwił leczenie ludzkim rekombinowanym IGF-1 (rhIGF-1) dzieci z niskorosłością spowodowaną niedoborem IGF-1. Mekaserminę (Increlex) uzyskuje się za pomocą technologii rekombinacji DNA. Lek posiada sekwencję aminokwasów identyczną z sekwencją ludzkiego, endogennego IGF-1 [4,26,27,28,30]. rhIGF-1 został po raz pierwszy wytworzony metodą biotechnologii w roku 1984. Wstępne wyniki eksperymentalnego leczenia dzieci o niskim wzroście tym czynnikiem opublikowano w latach 90. ub. wieku (między innymi pierwszego polskiego pacjenta). W Polsce od roku 2009 wprowadzono terapeutyczny program zdrowotny leczenia dzieci z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF-1. Zastosowanie rhIGF-1 w leczeniu niskorosłości powodowanej pierwotnym niedoborem IGF-1 wpływa znacząco na tempo wzrastania. Jest to bardzo istotne dla prawidłowego rozwoju somatycznego i psychicznego dziecka i korzystnie rzutuje na jego jakość życia [26,27].

### Zastosowanie IGF-1 w klinice i terapii z innych przyczyn niż leczenie niskorosłości u dzieci

Analiza piśmiennictwa zajmująca się zagadnieniem genetyki nowotworzenia pozwala na przytoczenie szeregu danych przemawiających za udziałem IGF-1 w powstawaniu i rozwoju nowotworów złośliwych wielu narządów [5,31]. Peptyd ten silnie wpływa zarówno na inicjację, jak i progresję karcynogenezy. Jego obecność stwierdzono w komórkach blisko 20 różnych typów nowotworów [5,31,32]. W niektórych chorobach nowo-

tworowych poziom IGF-1 w surowicy jest potencjalnym markerem procesu nowotworowego lub świadczy o zagrożeniu takim procesem. Uważa się, iż sprzyja temu zwiększona aktywność kompleksu IGF-1/IGF-IR oraz obniżona IGFBP [5,33]. Rozwój niektórych guzów centralnego układu nerwowego, w tym gliomów, jest dodatnio skorelowany z miejscową nadprodukcją IGF-1 [31,34]. Nadekspresję genu *IGF-1* zaobserwowano także w niektórych schorzeniach ginekologicznych, takich jak zespół PCO, endometrioza i mięśniaki macicy [5,35]. Potwierdzono pozytywną korelację pomiędzy krążącym IGF-1 a ryzykiem zachorowania na raka piersi u kobiet w okresie przed i po menopauzie [5,36]. Badania wykazały także wzrost o 7–8% poziomu surowiczego IGF-1 u pacjentów z rakiem prostaty w stosunku do grupy kontrolnej [5,31]. Odnotowano również zależność między ryzykiem zachorowania na raka odbytu, trzustki, przelyku, wątroby a poziomem IGF-1 i IGFBP-3 w surowicy [5,31,37]. Te same obserwacje dotyczą nowotworów płuc [38]. Wykazano pozytywną korelację między stężeniem IGF-1 a ryzykiem ujawnienia się zróżnicowanego raka tarczycy [39]. W wielu doświadczeniach *in vitro* potwierdzono, iż czynniki wzrostowe są dobrze udokumentowanymi cytokinami regulującymi proliferację komórek pęcherzykowych tarczycy [40].

Postulowany jest również udział IGF-1 w tworzeniu mikrośrodowiska sprzyjającego inicjacji, progresji lub powstawaniu przerzutów [5,31,38]. Na przykład komórki raka piersi dostarczane do szpiku są pobudzane do wzrostu przez IGF-1 [5,31]. Blokada ekspresji IGF-1 w modelach doświadczalnych nowotworów złośliwych prowadzi do zniesienia zdolności ich rozprzestrzeniania. IGF-1 i 2 wywierają silny efekt mitogenny na komórki różnych typów, w tym także mięsaków i białaczek [41,42]. Podkreśla się również udział IGF-1 w patogenezie szpiczaka mnogiego. Umiejscowione w środowisku szpiku kostnego komórki nowotworowe, poza czynnikiem martwicy nowotworów-alfa (TNF-alfa), transformującym czynnikiem wzrostu-beta (TGF-beta), czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) i czynnikiem pochodzącym z komórek zrębowych (SDF-1 alfa), wydzielają także IGF-1. Wymienione cytokiny zwiększają wytwarzanie IL-6 w komórkach zrębu szpiku kostnego, stanowiącej najważniejszy czynnik pośredniczący we wzroście i przeżyciu komórek szpiczaka mnogiego [43]. Literatura dostarcza danych przemawiających za rolą IGF-1 jako mediatora kancerogennego działania wirusów. Udowodniono, że wirusy zapalenia wątroby typu B i C stymulują ekspresję IGF-IR oraz transkrypcję genu IGF-2 [44,45]. Jako sprzyjające rozwojowi raka nadnercza również bierze się pod uwagę czynnik wzrostu, w tym IGF-2 [46].

Patomechanizm działania IGF-1 w karcynogenezie jest złożony. Peptyd ten oddziałuje na wszystkie stadia cyklu komórkowego. Aktywuje ekspresję białek serii erbB (receptorów komórkowych dla czynników wzrostu), uczestniczy w fosforylacji onkogenu c-Jun oraz w fosforylacji inhibitora ontogenezy p53. Ponadto aktywuje kinazy serynowe, czynnik transkrypcyjny Nf kappa, aktywujący regiony promotorowe niektórych onkogenów, oraz białka grupy cyklin [5,31]. W wielu częstych typach nowotworów występuje zwiększona ekspresja IGF-1R, która odgrywa istotną rolę w neogenezie nowotworu [5]. Receptory

dla czynników wzrostu, obecne na powierzchni komórek nowotworowych, umożliwiają odbiór i transdukcję sygnału pośredniczonego przez białko G, odpowiedzialnego za wystąpienie efektu biologicznego właściwego dla danego czynnika [31]. IGF-1 poza wspomnianym już wcześniej działaniem endokrynnym na inicjację i progresję procesu nowotworowego, bezpośrednio wydzielany przez komórki nowotworowe oddziałuje także miejscowo w mechanizmie auto- i parakrynnym [5,31]. W ostatnich latach trwają intensywne prace nad terapią genową nowotworów. Kaskady sygnałowe pośredniczące w działaniach IGF-1 stanowią cele nowych strategii terapeutycznych. Sugeruje się na przykład, iż blokowanie działania IGF-IR z wykorzystaniem antysensownych nukleotydów lub specyficznych przeciwciał może być czynnikiem w terapii nowotworów złośliwych. Ekspresję IGF-1 w komórkach nowotworowych można zablokować transfekując je wektorami zawierającymi odcinek komplementarny do mRNA dla IGF1, tzw. antysens-IGF-1. Wydajniejsza okazała się metoda polegająca na wprowadzeniu do komórek docelowych komplementarnych oligodeoksynukleotydów blokujących ekspresję IGF-1 na poziomie transkrypcji. Opiera się ona na tym, że jednoniciowy RNA wiąże się swoiście z odcinkiem promotorowym genu dla *IGF-1* i tworzy formację potrójnej helisy z genomem komórki. Stąd nazwa technika triple-helix (czyli tripleksu) RNA-DNA anty IGF-1. Transferowane komórki nowotworowe wykazały wzrost ekspresji powierzchniowej antygenów MHC klasy I i cząsteczek kostymulujących B7, co prowadziło do indukcji odpowiedzi immunologicznej [31,43,47]. Obiecujące wyniki wykazano stosując tę metodę w genoterapii glejaków i raka wątroby [31,48,49]. Technika tripleksu zastosowano również w roku 2001 w Polsce w Collegium Medium Uniwersytetu Jagiellońskiego i w AM w Bydgoszczy do opracowania szczepionek genowych w terapii nowotworów przewodu pokarmowego i raka gruczołu krokowego [31]. Inhibitory IGF-IR dostarczają podstaw do wykorzystania ich w przyszłych protokołach klinicznych.

Doniesienia naukowe z ostatnich lat podkreślają wpływ IGF-1 na przebieg procesów poznawczych i rozwój chorób neurodegeneracyjnych [24]. Wiele przekrojowych badań dowiodło, że dzieci z zespołem niedoboru GH, a więc z niskim stężeniem IGF-1, mają większe w porównaniu do zdrowych rówieśników trudności z koncentracją, pamięcią, cechują się niedostatkami odpowiednich umiejętności społecznych i wykazują szereg problemów behawioralnych [24,50]. Objawy te ustępowały sukcesywnie w czasie leczenia GH. Obserwacje dotyczące zależności między stężeniem IGF-1 a przebiegiem procesów poznawczych potwierdzają także prace prowadzone wśród osób starszych [24]. IGF-1 podobnie jak GH może przekraczać barierę krew-mózg. Jest również lokalnie syntetyzowany w ośrodkowym układzie nerwowym. Posiada liczne receptory, między innymi w hipokampie i w strukturach parahipokampalnych [51]. Ta okolica mózgu jest zasadnicza dla przebiegu procesu pamięci i szczególnie podatna na zmiany prowadzące do wystąpienia i rozwoju demencji. Wśród potencjalnych mechanizmów odpowiedzialnych za związek pomiędzy niskim stężeniem IGF-1 a obserwowanymi zaburzeniami behawioralnymi leżeć może hamujący wpływ tego czynnika

na akumulację w strukturach starzejącego się ośrodkowego układu nerwowego depozytów amyloidu oraz na zwyrodnienie włóknikowate jak również stymulowanie angiogenezy poprawiającej przepływ krwi przez struktury ośrodkowego układu nerwowego [24]. W oparciu o dostępną wiedzę należy sądzić, że utrzymanie prawidłowego stężenia GH-IGF-1 w każdym wieku przyczynia się do optymalnego przebiegu procesów poznawczych. U ludzi starszych pozwala ponadto zapobiegać występowaniu lub opóźniać postęp chorób neurodegeneracyjnych.

IGF-1 jest silnym induktorem rozwoju oligodendrocytów i wytwarzania mieliny. Udowodniono, iż podanie tego czynnika w kompleksie z IGFBP3 opóźnia występowanie eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia, przypuszczalnie poprzez hamowanie infiltracji komórek zapalnych do ośrodkowego układu nerwowego [52]. Niskie stężenia IGF-1 i IGFBP3 mogą być związane z wystąpieniem choroby Alzheimera u mężczyzn, choć nie u kobiet. Wyniki te potwierdzają badania opisane na łamach „Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism” [53]. Badacze francuscy analizowali związek między poziomem IGF-1 i IGFBP-3 w surowicy krwi kobiet i mężczyzn w podeszłym wieku a upośledzeniem funkcji poznawczych (od łagodnych zaburzeń aż po chorobę Alzheimera). Okazało się, że stężenia obu białek w surowicy krwi mężczyzn były obniżone. Natomiast u kobiet takich nieprawidłowości nie obserwowano. Wyniki przedstawionych badań wykazują ewentualną przydatność IGF-1 w leczeniu choroby Alzheimera, zwłaszcza w jej początkowej fazie. Nie dowiedziono jednak jeszcze prostego związku przyczynowo-skutkowego. Konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań, żeby zagadnienie wahań stężeń IGF-1 i IGFBP-3, predysponujące do osłabienia funkcji poznawczych w zależności od płci, przeanalizować dokładniej. Sekrecja GH i IGF-1 wydaje się odgrywać bardzo ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu szkieletu. Wykładnikiem działania IGF-1 w kościach jest wzrost zarówno proliferacji, jak i dojrzewania osteoblastów, nasilenie syntezy kolagenu typu I, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej oraz wzrost produkcji osteokalcyny.

Istnieją obserwacje wskazujące, że niskie stężenie IGF-1 i jego białka wiążącego może być odpowiedzialne za obniżenie gęstości mineralnej kości, co może prowadzić do rozwoju osteoporozy [54]. Ponieważ u kobiet po menopauzie wykazano niezależny od obniżenia BMD związek między niskim stężeniem IGF-1 w surowicy a zwiększonym ryzykiem złamań, można oczekiwać wykorzystania IGF-1 we wczesnej diagnostyce osteoporozy i ocenie stopnia ryzyka złamań lub w terapii – bezpośrednio lub za pośrednictwem GH [54]. U starszych mężczyzn z niskim stężeniem IGF-1 również obserwowano niższą gęstość mineralną kości i większe ryzyko złamań [55]. Sugeruje się, że podobnie jak inne czynniki wzrostu, również IGF odgrywają istotną rolę w procesie aterogenezy, choć badania w tym zakresie nie są do końca jednoznaczne. Receptory dla IGF-1 wykryto w komórkach zapalnych, śródbłonna oraz komórkach mięśni gładkich zlokalizowanych w blaszkach miażdżycowych. IGF-1 syntetyzowany przez pobudzone komórki mięśni gładkich wzmacnia ich proliferację i migrację. IGF-1 wy-

tworzony przez ludzkie makrofagi sprzyja chemotaksji monocytów oraz uwalnianiu pozapalnych cytokin, co leży u podstaw procesu powstawania blaszki miażdżycowej. Ponadto makrofagi pod wpływem IGF-1 zwiększają zdolność do pochłaniania LDL oraz do syntezy cytokin i innych czynników chemotaktycznych [56]. Większość badań wydaje się potwierdzać istotny udział IGF-1 w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [57]. Przeważająca liczba autorów potwierdziła ujemną korelację pomiędzy wartością IGF-1 a stężeniem fibrynogenu i homocysteiny w surowicy, które stanowią niezależne czynniki odpowiedzialne za rozwój choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu [57–59]. Odnotowano również, iż poziom IGF-1 we krwi krążącej nie musi być odzwierciedleniem jego miejscowego działania w tętnicach. Wykazano, że poziom IGF-1 jest niski u osób starszych oraz u osób z niedoborem GH, znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Istotną rolę może odgrywać w tym wypadku poziom IGFBP3, ponieważ osoby bez rozpoznanej choroby wieńcowej, ale z niskim stężeniem IGF-1, a wysokim poziomem IGFBP3 w osoczu, są bardziej zagrożone występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych. Wiedza w tym zakresie wymaga jednak jeszcze pogłębienia. Konieczne jest dokładne zbadanie, czy IGF-1 jest tylko markerem ryzyka miażdżycy, czy może stanowić również cel interwencji terapeutycznych mających na celu zahamowanie procesu aterosklerozy. W dostępnym piśmiennictwie postuluje się także udział IGFBP3 w etiopatogenezie cukrzycy oraz jej powikłaniach [3]. Udowodniono, iż nieprawidłowości w zakresie funkcjonowania osi GH-IGF-1 powodują zaburzenia wzrastania u dzieci ze źle kontrolowaną metabolicznie cukrzycą typu 1 [3]. Ponadto czyni się je odpowiedzialnymi za insulinooporność, zjawisko brzasku i zaburzenia gospodarki lipidowej. IGF-1 uważany jest za jeden z podstawowych czynników odpowiedzialnych za wystąpienie u pacjentów z cukrzycą powikłań pod postacią nefropatii [3,60]. Pobudza on proliferację komórek śródbłonka naczyń oraz wpływa na rozplamienie komórek mezangium i podścieliska w nerkach, prowadząc do glomerulopatii. W związku z promowaniem angiogenezy niezaprzeczalny jest również udział IGF-1 w patogenezie retinopatii cukrzycowej [61]. Wydaje się więc, że leki hamujące oś GH/IGF-1 mogłyby znaleźć zastosowanie w leczeniu powikłań cukrzycy. Podjęto już pierwsze próby leczenia retinopatii cukrzycowej analogiem somatostatyny u myszy laboratoryjnych. Wstępne wyniki są obiecujące, choć wiedza w tym zakresie wymaga dalszych badań.

Trwają również prace nad zastosowaniem IGF-1 w leczeniu niepłodności. GH wraz z hormonem go uwalniającym GHRH

przy pomocy IGF-1 zwiększają wrażliwość jajników na stymulację gonadotropinami i wpływają pośrednio na wzrost pęcherzyków jajnikowych oraz dojrzewanie oocytów. GH zwiększa również aktywność aromatazy i 3-beta-dehydrogenazy, ułatwiając konwersję androgenów do estrogenów w jajnikach. Hamuje ponadto proces apoptozy przebiegający w pęcherzykach jajnikowych, mogąc prawdopodobnie wpływać na proces folikulogenezy i prawidłowy rozwój komórek jajowych [3,62]. IGF-1 może też wpływać na regulację długości życia. Badania na zwierzętach wykazały, że mutacje genetyczne zmniejszające wydajność IGF-1 i współpracujących z nim białek, poza ograniczeniem wzrostu, przedłużają zarazem życie. Dowiedziono również, że obniżone stężenie GH i IGF-1 może przyczynić się do inwolucji grasicy i zmniejszenia produkcji tymuliny oraz do upośledzenia funkcji limfocytów T i B [63]. GH i IGF-1 są wykorzystywane często przez sportowców w celach dopingowych [20]. Związki te powodują bowiem bardzo silny rozrost mięśni nawet przy małym wysiłku fizycznym. Efekt ten utrzymuje się długo po zakończeniu podawania IGF-1. Aplikuje się je również zwierzętom startującym w zawodach w celu poprawy wydolności fizycznej i przyspieszenia gojenia się ran. Dostępne dane z piśmiennictwa nie potwierdzają jednak wpływu tych polipeptydowych środków dopingujących na poprawę wyników sportowych. Istnieją natomiast dowody wielu działań niepożądanych po zastosowaniu IGF-1 są bardzo liczne. Należą do nich między innymi hipoglikemia, przerost grasicy, migdałków podniebiennych, wzrost ciśnienia śródgałkowego, nieostre widzenie, ból i zawroty głowy, osłabienie słuchu, przerost tkanek w miejscu wstrzyknięcia. Opisywano również duszność, nudności, zmęczenie, depresję oraz reakcje uczuleniowe [20].

## Podsumowanie

IGF-1 wpływa niewątpliwie na wiele procesów życiowych. Jego zarówno zbyt wysokie, jak i zbyt niskie stężenie jest zjawiskiem niepożądanym w organizmie człowieka.

Proces odkrywania nowych działań biologicznych IGF-1 nie jest bynajmniej zakończony. Badania nad dokładnym zrozumieniem molekularnego mechanizmu działania wciąż trwają. Być może będą one miały ogromne znaczenie dla poznania etiologii różnych chorób, w tym nowotworowych, i wdrożenia nowatorskich strategii terapeutycznych.

## Piśmiennictwo

1. Salmon WD, Daughaday WH et al. *A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro*. J Lab Clin Med. 1957; 49:825-836.
2. Rinderknecht E, Humbel RE. *The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin*. J Biol Chem. 1978; 253: 2769-2777.
3. Niedźwiedzka A. *Insulinopodobny czynnik wzrostowy 1 (somatomedyna C) i jego białka wiążące 1 i 3 u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy*. Endokrynologia Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego. 2000; 6: 51-58.

4. Suwała A, Ziara K, Landowska D. *Budowa i funkcja insulinopodobnych czynników wzrostowych oraz objawy kliniczne niedoboru IGF-1*. Endokrynol Ped. 2010; 3: 47-62.
5. Józefiak A, Pacholska J, Kędzia W. *Rola IGF-1 i IGFBP w procesie neogenezy*. Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia. 2008; 1: 175-183.
6. Rosenfeld RG, Pham H, Conover CA et al. *Structural and immunological comparison of insulin-like growth factor (IGF) binding proteins of cerebrospinal and amniotic fluids*. J Clin Endocrinol Metab. 1989; 68: 638-646.
7. Rosenfeld RG, Pham H, Oh Y. et al. *Identification of insulin-like growth factor binding protein-2 (IGF-BP-2) and a low molecular weight IGF-BP in human seminal plasma*. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 70: 551-553.
8. Werner H, Roberts CTJr, Le Roith D. *The regulation of IGF-1 receptor gene expression by positive and negative zinc-finger transcription factors*. Adv Exp Med Biol. 1993; 343: 91.
9. Ebong S, Chepelinsky AB, Robinson M et al. *Characterization of the roles STAT1 and STAT3 signal transduction pathways in mammalian lens development*. Molecular Vision. 2004; 10: 122-131.
10. Kwan AYM, Hartman ML. *IGF-1 measurements in the diagnosis of adult growth hormone deficiency*. Pituitary. 2007; 10: 151-157.
11. Bolanowski M, Ruchala M, Zgliczyński W et al. *Acromegaly-a novel view of the patient*. Polish proposals for diagnostic and therapeutic procedures in the light of recent reports. 2014; 4: 326-331.
12. Kratzsch J, Blum WF, Schenker E et al. *Regulation of growth hormone (GH), insulin-like growth factor IGF-1, IGF binding proteins -1, -2, -3 and GH binding protein during progression of liver cirrhosis*. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1995; 103: 285-291.
13. Iglesias P, Diez JJ., Fernandez-Reyes MJ et al. *Growth hormone, IGF-1 and its binding proteins (IGFBP-1, and-3) in adult uraemic patients undergoing peritoneal dialysis and haemodialysis*. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 60: 741-749.
14. Juul A. *Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease*. Growth. Horm. IGF Res. 2003; 13:113-170.
15. Papastathi C, Mavrommatis A, Mentzelopoulos S et al. *Insulin-like Growth Factor I and its binding proteins 3 in sepsis*. Growth Horm IGF Res. 2013; 23: 98-104.
16. Mesotten D., Van den Berghe G. *Changes within the growth hormone/insulin-like growth factor I/IGF-binding protein axis during critical illness*. Endocrinol Metab Clin North A. 2006; 35: 793-805.
17. Isley WL, Underwood LE. *Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans*. J Clin Invest. 1983; 71: 175-182.
18. Kreitschmann-Andermahr I, Suarez P, Jennings R et al. *GH/IGF-1 regulation in obesity-mechanisms and practical consequences in children and adults*. Horm Res Paediatr. 2010; 73: 153-160.
19. Milewicz T, Krzysiek J, Rogatko I et al. *Wpływ drogi podania 17beta-estradiolu na stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (IGF-I) i jego białek wiążących 1 i 3 w surowicy krwi u kobiet po menopauzie stosujących octan norethisteronu*. Ginekol Pol. 2011; 82: 200-204.
20. Józków P, Mędraś M. *Hormon wzrostu i IGF-1 jako substancje dopingujące w sporcie wyczynowym*. Endokrynol Pol. 2009; 5: 389-394.
21. Miell JP, Taylor AM, Jones et al. *The effects of dexamethasone treatment on immunoreactive and bioactive insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in normal male volunteers*. J Endocrinol. 1993; 136: 525-533.
22. Green, Morikawa M, Nixon T. *A dual effector theory of growth hormone action*. Differentiation. 1985; 29:195-198.
23. Di Biase N, Napoli A, Caiola S et al. *IGF-levels in pregnant women and their infants*. Ann Ist Super Sanit. 1997; 33: 379.
24. Kozakowski J. *Funkcje poznawcze w zależności od wieku. Wpływ hormonu wzrostu oraz insulinopodobnego czynnika wzrostowego*. Geriatria. 2007; 1: 37-44
25. El-Roeiy A, Chen X, Roberts VJ et al. *Expression of insulin-like growth factor – I (IGF-1) and IGF-2 and the IGF-1, IGF-II and insulin receptors genes and localisation of the gene products in the human ovary*. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 77: 1411.
26. Romer ET. *Zaburzenia wzrastania i dojrzewania płciowego*. 2011, Warszawa Medical Tribune Polska, Warszawa 26-28.
27. Petriczko E, Wikiera B, Horodnicka-Józwa A et al. *A two year observation of the process of applying recombinant IGF-1 to treat short stature in children with primary IGF-1 deficiency-case reports of 3 patients*. Pediatr Endocrinol Diabetes and Metab. 2011; 17: 233-238.
28. Rosenthal S, Cohen P, Clayton Pat al. *Treatment perspectives in idiopathic short stature with a focus on IGF-I deficiency*. Ped Endocrinol Rev. 2007; 4(Suppl 2): 252-256.
29. Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S. *Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone-a new inborn terror of metabolism*. Isr J Med Sci. 1966; 2: 152-155.
30. Rosenbloom AL. *Mecasermin (recombinant human insulin-like growth factor I)*. Adv Ther. 2009; 26: 40-54.
31. Trojan J, Kopiński P, Drewa T et al. *Immunogenoterapia raka gruczołu krokowego*. Urol Pol. 2003; 56: 2.
32. Pollak M. *Insulin-like growth factor physiology and cancer risk*. Eur J Cancer. 2000; 36: 1224-1228.
33. Grimberg A, Cohen P. *Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis*. J Cell Physiol. 2000; 183: 1-9.
34. Dmitrenko VV, Kavsan VM, Boyko OI. *Expression of genes belonging to the IGF-system in glial tumors*. Tsitol Genet. 2011; 45: 41-57.
35. Druckmann R, Rohr UD. *IGF-1 in gynaecology and obstetrics*. Maturitas. 2002; 41: S65-S83.
36. Barnes BB, Chang-Claude J, Flesch-Janys D et al. *Cancer risk factor associated with insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF-binding protein-3 levels in healthy women: effect modification by menopausal status*. Cancer Causes Control. 2009; 20: 1985-1996.
37. Renehan AG, 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 2004; 24: 1346-1353.
38. Vlachostergios PJ, Gioulbasanis I, Kamposioras K. *Baseline insulin-like growth factor-I plasma levels, systematic inflammation, weight loss and clinical outcome in metastatic non-small cell lung cancer patients*. Oncology. 2011; 81: 113-118.
39. Schmidt JA, Allen NE, Almquist M. *Insulin-like Growth Factor-I and Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23: 976-985.



40. Brzozowska M, Kinalska I, Krętowski A. Steżenie IGF-1 i TGFb-1 w surowcy krwi a wielkość tarczycy u dzieci z prawidłowym wydalaniem jodu w moczu. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2005; 11: 215-220.
41. Yamada H, Iijima K, Tomita O. *Effects of insulin-like growth factor-1 on B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.* 2013; 97:73-82.
42. Philippou A, Armakolas A, Panteleakou Z et al. *IGF1Ec expression in MG-63 human osteoblast-like osteosarcoma cells.* 2011;31: 4259-4265.
43. Dmoszyńska A. *Szpiczak mnogi – nowe cele leczenia.* *Onkol Prak Klin.* 2008; 5: 172-176.
44. Kasprzak A, Adamek A. *The insulin-like growth factor (IGF) signaling axis and hepatitis C virus associated carcinogenesis (review).* *Int J Oncol.* 2012; 41: 1919-1931.
45. Longato L, de la Monte S, Kuzushita N. *Overexpression of insulin receptor substrate-1 and hepatitis Bx genes causes premalignant alterations in the liver.* *Hepatology.* 2009; 49: 1935-1943.
46. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. *Update in adrenocortical carcinoma.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 4551-4564.
47. Trojan LA, Kopiński P, Wei MX. *IGF-1: from diagnostic to triple-helix gene therapy of solid tumors.* *Acta Biochim Pol.* 2002; 49: 979-990.
48. Ly A, Duc HT, Kalamarides M. *Human glioma cells transformed by IGF-1 triple helix technology show immune and apoptotic characteristics determining cell selection for gene therapy of glioblastoma.* *Mol Pathol.* 2001; 54: 230-239.
49. Upegui-Gonzales LC, Ly A, Sierzega M. *IGF-1 triple helix strategy in hepatoma treatment.* *Hepatogastroenterology.* 2001; 48: 660-666.
50. Skuse D, Lawrence K, Tang J. *Measuring social-cognitive functions in children with somatotrophic axis dysfunction.* *Horm Res.* 2005; 64 Suppl. 3:73-82.
51. Yan H, Mitschelen M, Bixler GV et al. *Circulating IGF1 regulates hippocampal IGF1 levels and brain gene expression during adolescence.* *J Endocrinol.* 2011; 211: 27-37.
52. Tutaj M, Szczepanik M. *Mechanizmy regulacji odpowiedzi immunologicznej w modelu stwardnienia rozsianego u myszy.* *Post Hig Med Dosw.* 2006; 60: 571-583.
53. Duron E, Funalot B, Brunel N et al. *Insulin-like factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in Alzheimer's disease.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 4673-4681.
54. Skowrońska-Jóźwiak E, Lewiński A. *Wpływ IGF-1 oraz IGFBP-3 na gęstość mineralną kości u kobiet w wieku pomenopauzalnym.* *Prz Menopauzalny.* 2006; 3:175-177.
55. Ohlsson C, Mellstrom D, Carlzon D et al. *Older men with low serum IGF-1 have an increased risk of incident fractures: the MrOS Sweden study.* *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 865-872.
56. Burchardt P, Żurawski J, Nowak W. et al. *Istotnie wyższe poziomy insulino podobnego czynnika wzrostu 1 u pacjentów z zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych.* *Nowiny Lekarskie.* 2010;79:273-278.
57. Palmiro CR, Anand R, Dardi IK. *Growth hormone and the cardiovascular system.* *Cardiol Rev.* 2012; 20: 197-207.
58. Juul A, Scheike T, Davidsen M et al. *Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population based case-control study.* *Circulation.* 2002; 20: 939-944.
59. Wang J, Razuvaev A, Folkersen L. *The expression of IGFs and IGF binding proteins in human carotid atherosclerosis, and the possible role of IGF binding protein-1 in the regulation of smooth muscle cell proliferation.* *Atherosclerosis.* 2012; 220:109.
60. Kamenicky P, Mazziotti G, Lombes M. *Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications.* *Endocr Rev.* 2014;35: 234-281.
61. Triebel J. *Role of IGF-1 and glycaemic control in diabetic retinopathy.* *Eur J Clin Invest.* 2012; 42, 804.
62. Zhou P, Baumgartem SC, Wu Y. *IGF-1 signaling is essential for FSH stimulation of AKT and steroidogenic genes in granulosa cells.* *Mol Endocrinol.* 2013; 27: 511-523.
63. Bartke A, Westbrook R, Sun L et al. *Links between growth hormone and aging.* *Endokrynol Pol.* 2013;1: 46-52.