NESFATYNA-1 JAKO POTENCJALNY MARKER W RAKU ENDOMETRIUM I RAKU JAJNIKA

NESFATIN-1 AS A POTENTIAL MARKER IN ENDOMETRIAL AND OVARIAN CARCINOMAS

Anna MARKOWSKA[1], Andrzej MARSZAŁEK[2], Monika SZARSZEWSKA[3], Janina MARKOWSKA[3]

[1]Klinika Perinatologii i Chorób Kobiecych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
[2]Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów, Wojewódzkie Centrum Onkologii w Poznaniu
[3]Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie: Nesfatyna-1 jest 82 aminokwasowym peptydem, adipokiną, pochodną NUCB2 (nucleobindin 2). Ze względu na identyczną lokalizację w tkankach organizmu obu peptydów oceniane są często wspólnie jako kompleks NUCB2/Nesfatyna-1.
Nesfatyna-1 związana jest z regulacją mechanizmów biorących udział w rozrodzie i otyłości. Wykazano związek między stężeniem nesfatyny-1 i cukrzycą typu II. Udowodniono związek między otyłością a rozwojem nowotworów złośliwych w różnych lokalizacjach. Ponadto u osób otyłych z cukrzycą na skutek oporności na insulinę istnieje wtórna hiperinsulinemia i wzrost wydzielania IGF. Zarówno insulina, jak i IGF aktywują szereg szlaków sygnałowania, które zwiększają proliferację komórek i hamują apoptozę promując rozwój nowotworów – w tym raka endometrium.
W badaniach nad rakiem endometrium (tkanki raka uzyskane po operacji kobiet oraz ustalone linie komórkowe tego raka) wykazano, że immunoreaktywność NUCB2 ma związek z indeksem proliferacyjnym Ki67, ale również z przebiegiem klinicznym. Immunoreaktywność NUCB2 korelowała ze zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby i gorszym przebiegiem klinicznym (czas wolny od progresji i całkowite przeżycie).Wykazano promujący wpływ nesfatyny na proliferację i migrację komórek ustalonych linii komórkowych raka endometrium (Ishikawa i Savano). Natomiast przeciwny wpływ nesfatyny-1 opisano w badaniach *in vitro* na liniach komórkowych raka jajnika (HO-8910).Wykazano hamujący wpływ nesfatyny-1 na proliferację tych komórek poprzez indukcję apoptozy.
Badania kompleksu NUCB2/Nesfatyna-1 wydają się obiecujące w obu tych rakach – raku endometrium i raka jajnika, zwłaszcza, że w literaturze spostrzegane są jako biomarkery przebiegu klinicznego oraz tarcze terapeutyczne.

Słowa kluczowe: Nesfatyna, NUCB2, rak endometrium, rak jajnika

Summary: Nesfatin-1 is a peptide of 82 amino acids, an adipokine, it is a derivative of NUCB2 (nucleobindin 2). Due to the identical localization of the two peptides in the tissues of the host, they were often evaluated together, as the NUCB2/Nesfatin-1 complex.
Nesfatin-1 is associated with the control of mechanisms linked to generative functions and obesity. A relationship has been demonstrated between concentrations of nesfatin-1 and type II obesity. The relationship between obesity and the development of malignant tumours in various locations has been confirmed. Moreover, in obese patients, due to insulin resistance, secondary hyperinsulinaemia exists as well as an increased secretion of IGF. Both insulin and IGF activate a number of signalling pathways which stimulate cell proliferation and inhibit apoptosis, in this way promoting the development of tumours, including endometrial cancer.
In studies on endometrial cancer (on cancer tissues obtained in surgery and cell lines of the cancer) the immunoreactivity of NUCB2 was demonstrated to be linked to the Ki-67 proliferative index and the clinical course of the disease. The immunoreactivity of NUCB2 manifested a correlation with an increased risk of relapse and a less advantageous clinical course PFS (progression-free survival) and total survival. Nesfatin-1 was found to promote proliferation and migration of the established endometrial cancer cell lines, Ishikawa and Savano. On the other hand, an inverse effect of nesfatin-1 was documented in vitro tests on cell lines of ovarian cancer, HO-8910. An inhibitory effect of nesfatin-1 was documented on the proliferation of the cells due to induction of apoptosis.
Studies into the NUCB2/Nesfatin-1 complex seem promising in both types of cancer, endometrial and ovarian, particularly since in literature on the subject the biomarkers are considered to reflect clinical course and to represent respective therapeutic targets.

Key words: nesfatin-1, NUCB2, endometrial cancer, ovarian cancer

Nesfatyna-1 jest 82 aminokwasowym neuropeptydem, adipokiną, którego prekursorem jest NUCB2 (ang. *Nucleobindin 2*), 396 aminokwasowe białko kodowane przez gen na chromosomie 11. Ekspresja NUCB2 i nesfatyna-1 wykazuje identyczną lokalizację, stad też w większości badań ocenia się te peptydy jako kompleks NUCB2/Nesfatyna-1 [7].

Nesfatyna-1 wydzielana jest w jądrach podwzgórza, ale także w śródmózgowiu i tyłomózgowiu oraz licznych tkankach obwodowych – komórki wydzielnicze żołądka i trzustki, jądra i tkanka tłuszczowa [9, 14, 16].

Fizjologiczna aktywność nesfatyny-1, podobnie jak innego hormonu anoreksygenicznego – leptyny, związana jest z protekcyjnym wpływem na błonę śluzową żołądka, bierze udział w regulacji metabolizmu związanego z rozrodem i otyłością [7, 12].

Udowodniono związek otyłości z rozwojem nowotworów w wielu lokalizacjach [4]. W przeglądzie Anderson i wsp. [3] opisano trzy hipotezy związane z rozwojem raka, w tym adipokinową i insulinową.

Teoria adipokinowa związana jest z aktywnością metaboliczną tkanki tłuszczowej, będącej źródłem cytokin takich jak leptyna, adiponektyna, cytokiny prozapalne (TNF i IL-6) oraz czynnik stymulujący angiogenezę – HIF-1α (czynnik hipoksyjny). Niektóre z wymienionych cytokin promują progresję komórek raka poprzez wpływ na proliferację komórek, migrację, procesy zapalne związane

z karcynogenezą oraz aktywność antyapoptotyczną [6, 8, 9]. U osób otyłych, zwłaszcza tych z zespołem metabolicznym (otyłość, cukrzyca, nadciśnienie, hiperlipidemia) często występuje oporność tkanek na wydzielaną insulinę, wtórna hiperinsulinemia, wzrost wydzielania IGF (insulinopodobnego czynnika wzrostu) i podwyższenie poziomów glukozy we krwi. Insulina i IGF aktywują szereg szlaków sygnałowania w tym PI3K/AKT i mTOR, które wpływają na zwiększenie proliferacji komórek, hamują apoptozę, wzmagają angiogenezę i na tej drodze promują rozwój raka [5, 8].

W badaniach Zhang i wsp. [20] badano osoczowe stężenie nesfatyny-1 u kobiet z cukrzycą typu 2, normalną tolerancją glukozy i upośledzoną tolerancją glukozy. Stwierdzono znamiennie statystycznie podwyższenie nesfatyny-1 u kobiet z cukrzycą typu II, oraz u kobiet z upośledzoną tolerancją na glukozę, co świadczy o związku tego peptydu z metabolizmem glukozy. Ramesh i wsp. [13] wykazali, że nesfatyna-1 stymuluje wydzielanie insuliny. Nakata i wsp. [9] stwierdzili podobnie, że nesfatyna-1 poza stymulacją wydzielania insuliny z komórek β w trzustce wpływa na metabolizm glukozy w wątrobie, reguluje różnicowanie się adipocytów, a polimorfizm *NUCB2* koreluje z otyłością. Autorzy uważają, że kompleks NUCB2/Nesfatyna-1 może być nową tarczą terapeutyczną u ludzi z zespołem metabolicznym.

Według dwóch opracowań [1, 6] nysfatyna-1 ma związek z zespołem policystycznych jajników (PCO). Zespół PCO charakteryzuje występująca otyłość, oporność na insulinę, hiperandrogenizm i hirsutyzm; częściej u kobiet tych występują cykle bezowulacyjne. Oceniono, że ryzyko raka endometrium w tych przypadkach jest trzykrotnie wyższe niż w normalnej populacji [2]. Rozbieżne dane dotyczą osoczowych stężeń nesfatyny-1: według Deniz i wsp. [6] niskie stężenia związane są z rozwojem PCO, natomiast Ademoglu i wsp. [1] wykazali podwyższone osoczowe stężenia nesfatyny u kobiet z PCO.

W 2016 roku ukazała się pierwsza praca oceniająca wpływ NUCB2 na komórki raka endometrium [17]. W badaniach immunohistochemicznych wykazano immunoreaktywność NUCB2 w 22% wśród 87 przypadków tkanek ludzkiego raka endometrioidalnego endometrium. Wykazano pozytywną korelację z indeksem Ki67, ale nie ze stopniem zaawansowania klinicznego, dojrzałością histologiczną lub stanem receptorów dla progesteronu. Analizy statystyczne dowiodły, że NUCB2 ma prognostyczne znaczenie zarówno dla PFS (czas wolny od progresji), jak i całkowitego przeżycia. Immunoreaktywność korelowała istotnie ze zwiększonym ryzykiem nawrotu raka i gorszym przebiegiem klinicznym niezależnie od stopnia zaawansowania klinicznego i dojrzałości histologicznej. Doświadczenia *in vitro* na ustalonych liniach komórkowych raka endometrium wykazały, że nesfatyna-1 promuje proliferację i migrację komórek linii Ishikawa i Sawano.

Istnieje związek raka endometrium (zwłaszcza typu II – raka endometrioidalnego) z otyłością i cukrzycą; w chorobach tych kompleks NUCB2/nesfatyna-1

odgrywa także istotną rolę. Stwierdzono również, że NUCB2 powoduje wzrost prozapalnych cytokin – TNFα i IL-6 [12], których wzrost także obserwuje się w raku endometrium [10, 12, 15, 18]. Pozwala to na wniosek, że dalsze badania w tym kierunku są obiecujące. Mogą one doprowadzić do wykrycia nowej tarczy profilaktycznej lub terapeutycznej w tym raku.

Badania na ludzkich liniach raka jajnika HO-890 wykazały natomiast, że nesfatyna-1 hamuje wzrost i proliferację komórek raka, zatrzymując cykl komórkowy w fazie G1. Jeśli dodano przeciwciała przeciwko nesfatynie, to hamowanie to zostało zniesione. Działanie nesfatyny odbywało się szlakiem mTOR i ścieżką RhoA/ROCK, które wpływają na indukcję apoptozy. Autorzy uważają, że nesfatyna może przyczynić się do zapobiegania rozwojowi raka jajnika i może być nawet użyteczna w leczeniu kobiet otyłych z tą chorobą [19].

Badania nad NUCB2/Nesfatyną1 wydają się być obiecujące. Niektóre wyniki badań przedstawione wyżej są kontrowersyjne (np. dotyczące PCO, zróżnicowane działanie tych peptydów w raku endometrium i raku jajnika), ale zaliczanie tych niedawno odkrytych peptydów do biomarkerów lub tarcz terapeutycznych jest dostatecznym powodem do dalszych badań.

LITERATURA

[1] Ademoglu EN, Gorar S, Carlioglu A, et al. Plasma nesfatin-1 levels are increased in patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2014; **37**: 715-719.

[2] Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; **24**: 384-393.

[3] Anderson AS, Key TJ, Norat T, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015; doi: 10.1016/j.canep.2015.01.017.

[4] Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015; **21**: 57-74.

[5] Cohen DH, Leroith D. Obesity, type 2 diabetes and cancer: the insulin and insulin-like growth factor connection. *Endocr Relat Cancer* 2012: **19**: F27-45.

[6] Deniz R, Gurates B, Aydin S, et al. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2012; **42**: 694-699.

[7] García-Galiano D, Tena-Sempere M. Emerging roles of NUCB2/Nesfatin-1 in the metabolic control of reproduction. *Curr Pharm Des* 2013; **19**: 6966-6972.

[8] Maki RG. Small is beautiful: insulin-like growth factors and their role in growth, development, and cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 4985-4995.

[9] Nakata M, Yada T. Role of NUCB2/nesfatin-1 in glucose control: diverse functions in islets, adipocytes and brain. *Curr Pharm Des* 2013; **19**: 6960-6965.

[10] Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochem Biophys Acta* 2013; **1831**: 1533-1541.

[11] Ramanjaneya M, Addison M, Randeva HS. Possible role of NUCB2/nesfatin-1 in adipogenesis. *Curr Pharm Des* 2013; **19**: 6976-6980.

[12] Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology* 2010; **151**: 3169-3180.

[13] Ramesh N, Mohan H, Unniappan S. Nucleobindin-1 encodes a nesfatin-1-like peptide that stimulates insulin secretion. *Gen Comp Endocrinol* 2015; **216**: 182-189.
[14] Ramesh N, Mortazavi S, Unniappan S. Nesfatin-1 stimulates glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion from STC-1 cells in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; **462:** 124-130.
[15] Smith HO, Stephens ND, Qualls CR, et al. The clinical significance of inflammatory cytokines in primary cell culture in endometrial carcinoma. *Mol Oncol* 2013; **7**: 41-54.
[16] Szlachcic A, Surmiak M, Majka J, Brzozowski T. Nesfat yna 1 – nowy hor mon uczest niczący w kontroli przyjmowania pokarmu oraz w mechanizmach uszkodzenia i ochrony błony śluzowej żołądka. *Prz Gastroenterol* 2012; **7**: 339-350.
[17] Takagi K, Miki Y, Tanaka S, Hashimoto C, et al. Nucleobindin 2 (NUCB2) in human endometrial carcinoma: a potent prognostic factor associated with cell proliferation and migration. *Endocrine Journal* 2016; **63**: 287-299.
[18] Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin Immunol* 2014; **26**: 54-74.
[19] Xu Y, Pang X, Dong M, et al. Nesfatin-1 inhibits ovarian epithelial carcinoma cell proliferation in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; **440**: 467-472.
[20] Zhang Z, Li L, Yang M, et al. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; **120**: 91-95.

Redaktor prowadzący – Michał Nowicki

Otrzymano: 10.06.2016
Przyjęto: 11.07.2016
Monika Szarszewska
Oddział Ginekologii Onkologicznej
Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 82/84
Poznań
tel.: 606118057
e-mail: monika.szarszewska @skpp.edu.pl