

Лептин и злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта

Leptin and gastro-intestinal malignancies J.M. Howard, G.P. Pidgeon, J.V. Reynolds Obes Rev 2010; 11(12): 863–74

Ожирение — установленный фактор риска развития и смертности от ряда злокачественных новообразований, в том числе аденокарциномы пищевода, кардиального сфинктера и толстой кишки. Несмотря на большое количество эпидемиологических данных, механизмы данной взаимосвязи еще только изучаются. Предполагается, что ключевую роль в ассоциированном с ожирением карциногенезе играет нарушенная секреция метаболически активных провоспалительных адипокинов, в том числе — лептина. Настоящий обзор посвящен изучению взаимосвязи лептина с онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Рак пищевода. В исследованиях in vitro показано, что экспрессия лептина и его рецептора присутствует в культурах клеток некоторых видов рака пищевода, а добавление рекомбинантного лептина к данным клеточным линиям приводит к значимому дозозависимому повышению пролиферации клеток и подавлению апоптоза. В ряде исследований типа случай-контроль показано 0,5-3-кратное повышение риска развития пищевода Барретта у людей с высокими концентрациями лептина в плазме крови. В исследовании Francois F. и соавт. продемонстрировано значимое повышение уровня лептина в дне желудка у людей с пищеводом Барретта, сохраняющееся после поправок на индекс массы тела, возраст, желудочный уровень рН и применение блокаторов протонной помпы. Эти предварительные данные указывают на патофизиологическую роль лептина в развитии пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода.

Рак желудка. В исследованиях на культурах клеток показано повышение пролиферации различных клеточных линий рака желудка при добавлении лептина. В то же время, данных о наличии взаимосвязи концентрации лептина в плазме крови с риском развития рака желудка в настоящее время недостаточно. В ряде исследований продемонстрирована экспрессия лептина и его рецептора в злокачественных опухолях желудка (преимущественно - проксимальной локализации), а также показана положительная ассоциация уровня этой экспрессии с агрессивностью опухоли (ее глубиной, инвазией, вовлечением лимфатических узлов и сосудов) и смертностью. Некоторые авторы также указывают на повышение экспрессии лептина и его рецептора в высокодифференцированных раковых опухолях желудка, по сравнению с низкодифференцированными. В целом, научные данные свидетельствуют о роли лептина как фактора роста для карцином желудка и позволяют предположить, что подавление системы лептина может способствовать снижению роста и метастазирования данного вида рака.

Колоректальный рак. Значение лептина как важного онкогенного фактора в развитии рака толстой кишки подтверждено в ряде экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*.

Несмотря на то, что взаимосвязь концентрации лептина в плазме крови с развитием колоректального рака изучается довольно активно, результаты работ, посвященных этой ассоциации, зачастую противоречивы. Тем не менее, данные наиболее крупных и хорошо спланированных исследований типа случай-контроль указывают на повышение риска развития рака толстой кишки до 2,7 раз у лиц с высокой предсуществующей концентрацией лептина в крови, а после статистических поправок на индекс массы тела и другие потенциальные конфаундеры этот риск повышается до 4,8 раз (Татакоshi К. и соавт.).

В четырех недавних крупных иммуногистохимических исследованиях, включающих 1200 пациентов, продемонстрировано прогрессивное повышение экспрессии лептина и его рецептора по мере последовательного изменения: нормальная слизистая оболочка толстой кишки — аденома — аденокарцинома. В то же время, в тех же работах указывается, что высокая экспрессия лептина и его рецептора ассоциирована с более высокой дифференцировкой колоректального рака, более ранними стадиями заболевания и лучшим прогнозом.

Повышение экспрессии лептина по мере онкогенной трансформации колоректального эпителия предполагает важную роль этого адипокина в данном патофизиологическом процессе. Возможным молекулярным механизмом этой гиперэкспрессии может быть локальная гипоксия опухоли, поскольку важным регулятором промоутера гена лептина является индуцируемый гипоксией фактор- 1α (HIF- 1α); кроме того, экспрессия лептина и его рецептора в клетках рака толстой кишки и эндометрия тесно ассоциирована с экспрессией HIF- 1α .

Уменьшение экспрессии лептина и его рецептора по мере снижения дифференцировки опухоли и ухудшения прогноза показано для рака колоректальной локализации, а также желудка, молочной железы и гепатоцеллюлярной карциномы. Одним из возможных объяснений данного факта может служить сохраненный физиологический контроль роста опухоли, предотвращающий ее инвазию в результате снижения экспрессии лептина, обладающего свойствами ростового фактора. Другое объяснение было предложено

Aloulou N. и соавт., которые предположили, что лептин запускает воспалительную реакцию в опухолевой ткани путем прямой стимуляции колоноцитов, экспрессирующих провоспалительные цитокины и хемокины, которые, в свою очередь, стимулируют иммунный цитотоксический ответ и привлекают к опухоли лимфоцитов, что в совокупности определяет лучший прогноз для пациента.

Таким образом, данные, представленные в настоящем обзоре, указывают на важную роль лептина в патогенезе и прогрессировании некоторых видов рака желудочно-кишечного тракта. Уровень лептина возрастает при ожирении, что может приводить к активации роста и прогрес-

сии опухоли. Кроме того, тесная ассоциация экспрессии лептина и его рецептора с такими клинико-патологическими характеристиками, как стадия и прогноз злокачественного заболевания, позволяет сделать предположение о роли лептина как нового фактора роста, оказывающего влияние на развитие и прогрессирование отдельных видов рака. Для уточнения механизмов этого воздействия требуются дальнейшие исследования. Разработка терапевтических стратегий, направленных на снижение уровня лептина в крови или блокаду его рецепторов, может предоставить новые возможности для лечения определенных ассоциированных с ожирением типов злокачественных новообразований.

Ожирение, провоспалительные маркеры и риск рака эндометрия: проспективное исследование случай-контроль

Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study L. Dossus, S. Rinaldi, S. Becker, A. Lukanova, et al. Endocr Relat Cancer 2010; 17(4): 1007-19

Ожирение служит одним из наиболее важных факторов риска развития рака эндометрия: на его долю приходится около 50% случаев заболевания в Европе и США. Женщины с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥30) имеют в 3 раза больший риск развития рака эндометрия, по сравнению с женщинами с нормальной массой тела.

Во взаимосвязи ожирения и рака эндометрия могут принимать участие ряд биологических механизмов. У женщин постменопаузального периода избыточное накопление жировой ткани ведет к повышению уровня эстрогенов, которые, в свою очередь, в отсутствие уравновешивающего действия прогестерона, способствуют повышению митотической активности клеток эндометрия. Кроме того, важную патогенетическую роль в канцерогенной трансформации эндометрия может играть ассоциированная с ожирением гиперинсулинемия, оказывающая как прямое, так и опосредованное инсулиноподобным фактором роста-1 митогенное действие. В последние годы большое значение в развитии злокачественных новообразований придается подострому системному воспалению, характерному для ожирения. Хроническое воспалительное состояние стимулирует ангиогенез, поддерживает клеточную пролиферацию и повышает продукцию свободных радикалов, повреждающих ДНК, что в совокупности ведет к возникновению и росту опухоли.

С-реактивный белок (СРБ) является острофазным белком, синтезируемым печенью в ответ на повреждение тканей или воспаление. Главным стимулятором синтеза СРБ является интерлейкин-6 (ИЛ-6). Антагонист рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1Ра) секретируется различными

клетками и является естественным ингибитором провоспалительных эффектов интерлейкина-1β. Тем не менее, стимуляция продукции ИЛ-1Ра другими цитокинами и острофазными белками предполагает его возможную роль в развитии хронического воспаления. Кроме того, в недавних исследованиях указывается на патогенетическое значение ИЛ-1Ра в развитии сахарного диабета 2 типа — другого важного фактора риска рака эндометрия.

Целью настоящего исследования послужило изучение ассоциации СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-1Ра с раком эндометрия, а также определение роли данных провоспалительных маркеров во взаимосвязи ожирения и рака эндометрия. Было проведено проспективное исследование типа случай-контроль, являющееся частью крупного многоцентрового проспективного исследования the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Исследование включало 305 случаев рака эндометрия (80 среди женщин пременопаузального периода и 225 среди женщин в постменопаузе) и 574 контроля, которые были подобраны к случаям (по 2 на каждый) в соответствии с менопаузальным статусом, фазой менструального цикла (для женщин до наступления менопаузы), возрастом, датой и временем забора

В целом, женщины с диагностированным раком эндометрия имели больший ИМТ, по сравнению с контролями (27,5 vs 26,0, p<0,0001), чаще были нерожавшими (16,9 vs 7%, p=0,002), реже принимали оральные контрацептивы в прошлом (32,8 vs 42,0%, p=0,002) и чаще получали заместительную гормональную терапию в прошлом