

УДК 616-006

КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА КАК ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И МИШЕНИ МОЛЕКУЛЯРНО-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

© Е.С. Герштейн, Э.Р. Исаева, Н.А. Огнерубов

Ключевые слова: инсулиноподобные факторы роста (ИФР); ИФР-связывающие белки; рецепторы ИФР; рак яичников; прогноз; терапия.

Система инсулиноподобных факторов роста (ИФР) играет важную роль как в нормальном функционировании яичников, так и в возникновении и прогрессии злокачественных эпителиальных опухолей. Все компоненты этой системы экспрессируются в клетках рака яичников и являются значимыми факторами прогноза заболевания. В то же время роль циркулирующих в периферической крови ИФР и ИФР-связывающих белков в возникновении и прогрессии рака яичников неоднозначна. В последние годы экспериментальное изучение и клинические испытания при раке яичников проходят направленные ингибиторы ИФР и ИФР-рецепторов, использование которых рассматривается в качестве перспективного подхода к адъювантной терапии этого тяжелого заболевания.

Система инсулиноподобных факторов роста играет важнейшую роль в возникновении и прогрессии различных злокачественных опухолей [1, 2]. Она включает инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 типа (ИФР-1 и ИФР-2) – митогенные пептиды, высокоомологичные друг другу и инсулину, синтезирующиеся в печени и некоторых других тканях под влиянием соматотропного гормона гипофиза и воздействующие на периферические ткани, распространяясь по организму с кровью (центральный или эндокринный механизм действия), их трансмембранные клеточные рецепторы и ИФР-связывающие белки крови (ИФРСБ).

В норме ИФР-сигнальная система занимает одно из ключевых мест в регуляции эмбрионального роста и специфической дифференцировки большинства тканей взрослого организма. ИФР синтезируются также клетками различных опухолей и являются ауто/паракринными медиаторами, опосредующими рост, метастазирование и антиапоптотические ответы злокачественных клеток. ИФР, рецепторы ИФР и ИФРСБ образуют сложную сеть взаимодействий как между собой, так и с другими биологическими регуляторами роста и выживаемости клеток.

Клеточные эффекты ИФР опосредуются двумя типами трансмембранных рецепторов (ИФР-Р1 и ИФР-Р2), рецепторами инсулина и гибридным рецептором, связывающим инсулин и ИФР-1 [3]. ИФР-Р1 (рецептор ИФР 1 типа) является медиатором первичного сигнала всех ИФР, экспрессируется во всех типах клеток, кроме гепатоцитов и Т-лимфоцитов, и является важным элементом обеспечения нормального роста и развития организма. Эмбрионы мышей, лишённые ИФР-Р1, имеют дефекты развития легких, кожи, костей, неврологические нарушения. ИФР-Р1 также вовлечен и в злокачественный рост. Он представляет собой гликозилированный гетеротетрамер, состоящий из двух экстрацеллюлярных α -субъединиц и двух трансмембранных β -субъединиц, обладающих внутренней тирозин-

киназной активностью. Активация ИФР-Р1 лигандами приводит к его олигомеризации, аутофосфорилированию и активации внутренней тирозинкиназы. Далее тирозинкиназа ИФР-Р1 прямо фосфорилирует различные клеточные субстраты и сигнальные молекулы, участвующие в регуляции пролиферации, программируемой гибели клеток (апоптоза), построении цитоскелета и процессах клеточной адгезии, а также во множестве других физиологических процессов в клетках. ИФР-Р2 представляет собой катион-независимый манонозо-6-фосфатный рецептор, и его роль в реализации эффектов ИФР пока неясна.

Действие ИФР находится под контролем связывающих белков сыворотки крови, секретируемых различными тканями организма и связывающих ИФР с таким же или даже большим сродством, чем клеточные рецепторы. В настоящее время известно шесть ИФРСБ, а также семейство гомологичных связывающих белков, которые обладают значительно меньшим сродством к ИФР-лигандам. ИФРСБ модулируют биологическую доступность и активность ИФР несколькими способами: осуществляют перенос ИФР из периферической крови к тканям-мишеням, поддерживают резервный уровень ИФР в крови, усиливают или ингибируют эффекты ИФР, а также опосредуют некоторые ИФР-независимые биологические эффекты. Они также обеспечивают сохранение резервного уровня ИФР во внеклеточном матриксе некоторых тканей.

Несмотря на то, что все ИФРСБ принадлежат к одному генному семейству и имеют структурную гомологию, в особенности, в С- и N-концевых доменах, они имеют определенные различия по своим функциональным особенностям. Так, ИФРСБ-1, 2, 4 и 6 ингибируют эффекты ИФР, предотвращая их связывание с рецепторами клеточной поверхности. В то же время в циркуляторном русле ИФР-1 и 2 находятся в основном в комплексе с ИФРСБ-3, который присутствует в сыворотке крови в наибольшей из всех ИФРСБ концентрации и

обладает наибольшим сродством к ИФР-1 и ИФР-2. Более того, ИФРСБ-3 подавляет не только митогенное действие ИФР, но и их антиапоптотические эффекты. Он был обнаружен в ядрах некоторых клеток, что свидетельствует о его непосредственном участии в регуляции транскрипции, однако до сих пор неясно, каким образом внеклеточный ИФРСБ-3 попадает внутрь клетки. Внутриклеточная локализация продемонстрирована также и для ИФРСБ-5, причем этот белок обнаружен как в ядре, так и в цитоплазме клеток рака молочной железы [4]. Дальнейшие исследования показали, что биологическая активность ИФРСБ-5 зависит от его локализации: цитоплазматический белок активирует пролиферацию и подвижность клеток, а ядерный – нет [5]. Независимой от лигандов активностью обладает также ИФРСБ-2, но она опосредуется взаимодействием с интегринами клеточной поверхности [6]. Еще один механизм независимой активности в клетках обнаружен для ИФРСБ-4 – этот белок физически взаимодействует с рецептором Wnt, компонентом одного из важных сигнальных путей, и ингибирует его активацию [7]. Особое место занимает ИФРСБ-6, т. к. он взаимодействует преимущественно с ИФР-2 и регулирует его активность [8].

В различных физиологических условиях ИФРСБ могут как стимулировать, так и подавлять эффекты ИФР, либо продлевая время полужизни факторов роста, либо конкурируя с рецепторами за их связывание. Активность самих ИФРСБ и опосредованно клеточные эффекты ИФР регулируется специфическими протеазами, в частности, сериновыми протеазами и матричными металлопротеазами, которые увеличивают биодоступность ИФР, гидролизуют ИФРСБ до небольших фрагментов, обладающих меньшим сродством к ИФР.

Как уже отмечалось, все компоненты ИФР-сигнальной системы играют критическую роль в развитии и прогрессии различных злокачественных опухолей. В ряде исследований продемонстрировано, что высокие концентрации ИФР-1 и ИФРСБ-3 в плазме крови связаны с повышенным риском развития рака молочной железы, предстательной железы, легкого, поджелудочной железы [9–12]. Показано также, что уровни экспрессии ИФР-рецепторов в опухоли влияют на клиническое течение рака молочной железы, а ингибирование их активности подавляет образование метастазов опухолевыми клетками.

Экспрессия, механизмы передачи сигнала и роль различных компонентов ИФР/ИФРСБ/ИФР-рецепторной системы в функционировании овариальных фолликулов в норме достаточно хорошо изучены у людей и некоторых видов млекопитающих. Исследования *in vitro* и генетические подходы с использованием выключения генов, кодирующих определенные белки семейства ИФР, продемонстрировали, что эти факторы роста являются ключевыми интраовариальными регуляторами таких важнейших этапов развития фолликулов, как рост, селекция, атрезия, клеточная дифференцировка, стероидогенез, созревание ооцита и экспансию клеток его оболочки. Некоторые из этих эффектов осуществляются ИФР независимо или синергически с гонадотропинами, хотя для реализации большинства из них участие гонадотропинов необходимо. Фактически ИФР считаются партнерами гонадотропинов в реализации их эффектов. Более того, показано, что препараты и химические вещества, нарушающие эндокринную функцию яичников, оказывают негативное влияние на

активность и передачу сигнала ИФР в клетках фолликулов, влияя на их развитие, стероидогенез и качество ооцита. Циклическое формирование здоровых ооцитов и адекватный стероидогенез в гранулезных и тека-клетках яичников зависят от комплекса факторов, в т. ч. и от четкости функционирования интраовариальной ИФР-сигнальной системы. Разрушение хотя бы одного из компонентов этой системы может привести к неправильному развитию фолликула и нарушению его функции. Так, на органных культурах продемонстрировано, что ИФР-1 и инсулин, действуя через PI-3K/Akt сигнальную систему, способствуют гиперпластическим изменениям ткани яичников и снижают уровень анти-мюллеровского гормона, но эти изменения могут быть устранены с помощью ингибиторов PI-3K [13]. В то же время показано, что индуцированное тамоксифеном повышение внутритканевого уровня ИФР-1 происходит параллельно с повышением уровня анти-мюллеровского гормона и оказывает радиопротекторное действие, способствуя сохранению и восстановлению фертильности при облучении яичников [14].

Впервые экспрессия мРНК ИФР-1 в клетках рака яичников была описана D. Yee et al. в 1991 г. [15]. Они также обнаружили экспрессию в этих клетках нескольких ИФРСБ и ИФР-Р1. Таким образом, было продемонстрировано наличие в клетках рака яичников всех компонентов, необходимых для аутокринного функционирования ИФР-сигнальной системы. Две другие группы исследователей представили данные об экспрессии мРНК рецепторов ИФР и рецепторов инсулина в опухолях больных раком яичников [16, 17], а позднее эти данные были подтверждены иммуногистохимически [18]. Оказалось, однако, что ИФР-Р локализованы преимущественно не на эпителиальных клетках рака яичников, а на клетках опухолевой стромы, окружающей сосуды [17]. В связи с этим было высказано предположение, что именно стромальные клетки являются мишенью ИФР в ткани рака яичников. Тогда же впервые было показано, что содержание ИФР-1 в кистозной жидкости при злокачественных новообразованиях яичников выше, чем при доброкачественных [19–20]. Эти данные неоднократно подтверждались в более поздних исследованиях. Так, Y. An et al. опубликовали результаты количественного ПЦР исследования экспрессии ИФР-1 и ИФР-Р1 свежемороженых образцов опухолей больных раком и доброкачественными новообразованиями яичников, свидетельствующие о том, экспрессия мРНК обоих белков положительно взаимосвязана, повышена в злокачественных опухолях по сравнению с доброкачественными, а также увеличивается в опухолях с неблагоприятными прогностическими характеристиками [21].

Серьезное исследование роли ИФР-сигнальной системы при раке яичников провели J. Brokaw et al. [22]. Основываясь на том, что уровень ИФР-1 в ткани регулируется как эндокринным, так и ауто/паракринным способом, они одновременно исследовали содержание мРНК ИФР-1, отражающее преимущественно локальный тип регуляции, и содержание соответствующего белка, являющегося результирующей эндогенного синтеза и экзогенного поступления ИФР-1, синтезированного в других органах и тканях. Они также изучали полиморфизм гена ИФР-1 у 215 больных эпителиальным раком яичников. Использовали метод ПЦР в режиме реального времени для оценки экспрессии мРНК, иммуноферментный метод для определения

содержания свободного и связанного ИФР в цитозолях опухолей и анализ размера фрагментов ДНК для оценки полиморфизма по динуклеотидным СА повторам. Оказалось, что СА-полиморфизм гена ИФР-1 незначительно влияет на экспрессию ИФР-1, но не влияет на опухолевую прогрессию. Высокий уровень свободного ИФР-1 в ткани рака яичников был ассоциирован с повышенным риском прогрессирования заболевания (ОР = 2,06; 95 % ДИ: 1,22–3,50) независимо от его клинико-морфологических характеристик. Такая же, но менее выраженная взаимосвязь была продемонстрирована и для ИФР-1 мРНК. Наибольший риск прогрессирования наблюдался у женщин, в опухолях которых одновременно были повышены уровни мРНК и белка ИФР-1 (HR = 2,13; 95 % ДИ: 1,13–3,95). Авторы пришли к заключению о том, что ИФР-1 играет важную роль в клиническом течении рака яичников, причем в регуляции его активности участвуют как ауто/паракринные, так и эндокринные механизмы.

Аналогичные данные получили D. Spentzos et al. [23], исследовавшие экспрессию генов сигнального пути, регулируемого ИФР, в опухолях 64 больных распространенным раком яичников методом микроочипирования. Были выделены две подгруппы генов, находящихся в сигнальной цепочке, соответственно, выше («семейство ИФР» – сами факторы роста и связывающие белки 1–7 типа) и ниже (различные сигнальные молекулы) ИФР рецептора. Методом пошагового анализа показано, что экспрессия генов ИФР-2 и ИФРСБ-4 обратно связана с выживаемостью пациентов, т. е. чем выше экспрессия этих генов, тем лучше выживаемость. В то же время такие гены как ИФР-1, ИФР-Р и некоторые нижележащие эффекторы были, напротив, гиперэкспрессированы в опухолях больных с неблагоприятным прогнозом выживаемости. Более того, методом иерархического создания кластеров удалось выделить в обеих мультигенных подгруппах дискриминанты, позволяющие разделить пациентов на группы с относительно благоприятным (медиана выживаемости 63 месяца) и неблагоприятным (медиана выживаемости 33 месяца для генов «семейства ИФР») и 41 месяц для генов ИФР-сигнальной системы) прогнозами.

В ряде исследований показано, что экспрессия ИФР-2 также является значимым фактором прогноза рака яичников. Так, R.A. Sayer et al. [24], определявшие экспрессию мРНК этого фактора роста в опухолях 109 больных методом количественной ПЦР в режиме реального времени, показали, что в клетках рака яичников экспрессия гена ИФР-2 в 300 раз выше, чем в клетках нормального поверхностного эпителия яичников. Повышенная экспрессия ИФР-2 была ассоциирована с распространенным процессом, низкой дифференцировкой опухоли и суб-оптимальным циторедуктивным хирургическим вмешательством. Кроме того, при многофакторном анализе высокая экспрессия гена ИФР-2 оказалась независимым фактором неблагоприятного прогноза выживаемости больных раком яичников. В похожем исследовании [25], включавшем 215 больных, прослеженных в среднем в течение 31 месяца после операции, также продемонстрирована более высокая экспрессия ИФР-2 в опухолях с плохими прогностическими показателями (поздняя стадия, низкая дифференцировка, серьезный гистологический тип, большая остаточная опухоль). Риск прогрессирования для больных с высокой экспрессией был повышен, однако про-

гностическое значение этого показателя при многофакторном анализе снижалось.

В недавно опубликованной работе этой же исследовательской группы [26] было изучено влияние однонуклеотидного полиморфизма гена ИФР-2 rs4320932, ассоциированного с повышенным риском развития рака яичников, на экспрессию этого гена в опухоли и выживаемость 212 первичных больных раком яичников. Оказалось, что С-аллель rs4320932, ассоциированная со сниженным риском рака яичников, была связана с повышенным риском рецидивирования и смерти у уже заболевших пациентов: ОР 3,05 (1,47–6,37) для рецидива и 3,28 (1,64–6,57) для смерти. Обнаружена также взаимосвязь этого аллельного варианта с клинико-морфологическими характеристиками рака яичников и ответом на химиотерапию, но не с уровнем экспрессии ИФР-2 мРНК.

Установлено, что на выживаемость больных раком яичников влияет не только уровень экспрессии ИФР-2 и аллельный полиморфизм его гена, но и такие постгеномные изменения, как уровень промотор-специфичного метилирования гена ИФР-2, влияющего на транскрипцию и синтез соответствующего белка [27]. Используя комплекс молекулярно-биологических методов для оценки метилирования и уровня экспрессии генов, а также ELISA тест для оценки содержания белка ИФР-2 в опухолевой ткани 211 больных раком яичников, авторы данной работы показали, что характер и соотношение метилирования различных промоторов взаимосвязаны со степенью дифференцировки опухоли, размером остаточной опухоли и ответом на лечение.

В исследовании [25] была оценена также экспрессия гена ИФРСБ-3 и показано, что она повышена в менее агрессивных опухолях, но прогностического значения для ИФРСБ-3 не обнаружено. Снижение экспрессии ИФРСБ-3 в клетках рака яичников по сравнению с нормальным эпителием и неблагоприятное прогностическое значение низкой экспрессии этого белка в опухолях продемонстрировано также в работах [28, 29]. В то же время, M. Kobel et al. [30], обследовавшие иммуногистохимически 475 больных карциномами яичников различного гистологического строения, обнаружили, что экспрессия белка ИФРСБ-3 в опухоли является фактором неблагоприятного прогноза светлоклеточного (ОР 2,9, 95 % ДИ: 1,4–5,8), но не других гистологических типов рака яичников.

J.M. Lancaster et al. [31, 32] исследовали роль ИФРСБ-2 при раке яичников. Сначала они продемонстрировали методом микроочипового анализа, что экспрессия мРНК этого белка повышена в клетках рака по сравнению с нормальным эпителием [31], а затем более детально изучили его роль в патогенезе заболевания, сопоставив экспрессию мРНК в ткани с уровнем ИФРСБ-2 в сыворотке крови 42 больных эпителиальным раком яичников, 26 больных доброкачественными опухолями и 10 здоровых женщин [32]. В этом исследовании было подтверждено 38-кратное увеличение экспрессии мРНК ИФРСБ-2 в ткани рака по сравнению с нормальным эпителием яичников и продемонстрировано достоверное увеличение уровня ИФРСБ-2 в сыворотке крови больных ранним и распространенным раком яичников по сравнению с контролем и с большими доброкачественными гинекологическими заболеваниями.

Обнаружено, что уровень экспрессии ИФР и ИФРСБ в клетках рака яичников влияет на его чувствительность к противоопухолевой терапии. Так, в работе [33] на клеточных культурах показано, что клетки с повышенной экспрессией ИФР-2 резистентны к таксолу, но чувствительность может быть восстановлена с помощью ингибиторов активности ИФР-сигнального пути. При иммуногистохимическом обследовании 115 больных эпителиальным раком яичников было обнаружено, что повышенная экспрессия ИФР-2 в опухолях ассоциирована с распространенным процессом, низкой дифференцировкой опухоли и меньшей безрецидивной выживаемостью пациентов, получавших химиотерапию, включавшую таксол.

В другом экспериментальном и клинико-лабораторном исследовании продемонстрировано [34], что уровень экспрессии некоторых ИФРСБ в ткани рака яичников влияет на его чувствительность к эстрогенам. Так, оказалось, что опухоли с высокой экспрессией ИФРСБ-3 и ИФРСБ-5 и низкой экспрессией ИФРСБ-4 лучше реагируют на лечение летрозолом, чем опухоли с низкой экспрессией ИФРСБ-3 и 5 и повышенной экспрессией ИФРСБ-4. Мониторинг эффекта проводился по уровню СА-125 в сыворотке крови. В то же время, уровень экспрессии ИФРСБ-1, 2 и 6 не влиял на гормональную чувствительность рака яичников.

Большое внимание уделено также исследованию роли ИФР и ИФРСБ, циркулирующих в периферической крови. Так, продемонстрировано увеличение уровня ИФРСБ-2 в сыворотке крови больных раком яичников, коррелирующее с уровнем СА-125 [35, 36]. В то же время в большинстве ретроспективных исследований показано, что уровень ИФР-1 в сыворотке крови больных раком яичников снижен [2, 37]. Вопрос о связи сывороточных концентраций компонентов системы ИФР с риском развития рака яичников, несмотря на большое количество когортных исследований остается спорным [11, 38, 39].

Одной из важнейших причин для исследования роли ИФР-сигнальной системы при раке яичников является возможность использования специфических («таргетных») ингибиторов для подавления ее активности [40–42]. Существует несколько подходов к решению этого вопроса: снижение уровня и/или биологической активности циркулирующих факторов роста, блокирование функции рецепторов и активация АМР-киназы, блокирующей нижележащие эффекты рецепторов ИФР. В экспериментальных исследованиях уже продемонстрирована возможность торможения роста рака яичников с помощью моноклональных антител к ИФР-рецепторам [43, 44] и низкомолекулярных ингибиторов их активности [45, 46], а также активатора АМР-киназы метформина [40, 47]. Проводятся также первые клинические испытания подобных препаратов при раке яичников [48, 49].

Таким образом, система инсулиноподобных факторов роста, их клеточных рецепторов и связывающих белков сыворотки крови, регулирующих их биодоступность и внутриклеточную активность, играет важную роль в биологии рака яичников, а некоторые ее компоненты являются значимыми факторами прогноза заболевания, а также потенциальными мишенями молекулярно-направленной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pollak M. Insulin-like growth factor-related signaling and cancer development // *Recent Results Cancer Res.* 2007. V. 174. P. 49-53.
2. Weroha S.J., Haluska P. The insulin-like growth factor system in cancer // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2012. V. 41 (2). P. 335-350, vi.
3. Frasca F., Pandini G., Sciacca L. et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases // *Arch. Physiol. Biochem.* 2008. V. 114 (1). P. 23-37.
4. Mita K., Zhang Z., Ando Y. et al. Prognostic significance of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 and IGFBP-5 expression in breast cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2007. V. 37 (8). P. 575-582.
5. Akkiprik M., Hu L., Sahin A. et al. The subcellular localization of IGFBP5 affects its cell growth and migration functions in breast cancer // *BMC Cancer.* 2009. V. 9. P. 103.
6. Wang G.K., Hu L., Fuller G.N., Zhang W. An interaction between insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP2) and integrin alpha5 is essential for IGFBP2-induced cell mobility // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281 (20). P. 14085-14091.
7. Zhu W., Shiojima I., Ito Y. et al. IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis // *Nature.* 2008. V. 454 (7202). P. 345-349.
8. Bach L.A., Fu P., Yang Z. Insulin-like growth factor-binding protein-6 and cancer // *Clin. Sci. (Lond.)* 2012. V. 124 (4). P. 215-229.
9. Douglas J.B., Silverman D.T., Pollak M.N. et al. Serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, and IGF-1/IGFBP-3 molar ratio and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010. V. 19 (9). P. 2298-2306.
10. Gao Y., Karki H., Graubard B. et al. Serum IGF1, IGF2 and IGFBP3 and risk of advanced colorectal adenoma // *Int. J. Cancer.* 2011. V. 131 (2). P. E105-113.
11. Peeters P.H., Lukanova A., Allen N. et al. Serum IGF-I, its major binding protein (IGFBP-3) and epithelial ovarian cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // *Endocr. Relat. Cancer.* 2007. V. 14 (1). P. 81-90.
12. Schairer C., McCarty C.A., Isaacs C. et al. Circulating insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein (IGFBP)-3 levels and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial (PLCO) cohort // *Horm. Cancer.* 2010. V. 1 (2). P. 100-111.
13. King S.M., Modi D.A., Eddie S.L., Burdette J.E. Insulin and insulin-like growth factor signaling increases proliferation and hyperplasia of the ovarian surface epithelium and decreases follicular integrity through upregulation of the PI3-kinase pathway // *J. Ovarian Res.* 2013. V. 6 (1). P. 12.
14. Mahran Y.F., El-Demerdash E., Nada A.S. et al. Insights into the protective mechanisms of tamoxifen in radiotherapy-induced ovarian follicular loss: impact on insulin-like growth factor 1 // *Endocrinology.* 2013. V. 154 (10). P. 3888-3899.
15. Yee D., Morales F.R., Hamilton T.C., Von Hoff D.D. Expression of insulin-like growth factor I, its binding proteins, and its receptor in ovarian cancer // *Cancer Res.* 1991. V. 51 (19). P. 5107-5112.
16. Beck E.P., Russo P., Gliozzo B. et al. Identification of insulin and insulin-like growth factor I (IGF I) receptors in ovarian cancer tissue // *Gynecol. Oncol.* 1994. V. 53 (2). P. 196-201.
17. Weigang B., Nap M., Bittl A., Jaeger W. Immunohistochemical localization of insulin-like growth factor I receptors in benign and malignant tissues of the female genital tract // *Tumour Biol.* 1994. V. 15 (4). P. 236-246.
18. Ouban A., Muraca P., Yeatman T., Coppola D. Expression and distribution of insulin-like growth factor-1 receptor in human carcinomas // *Hum. Pathol.* 2003. V. 34 (8). P. 803-808.
19. Kanety H., Kattan M., Goldberg I. et al. Increased insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) gene expression and protein production lead to high IGFBP-2 content in malignant ovarian cyst fluid // *Br. J. Cancer.* 1996. V. 73 (9). P. 1069-1073.
20. Karasik A., Menczer J., Pariente C., Kanety H. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-2 are increased in cyst fluids of epithelial ovarian cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. V. 78 (2). P. 271-276.
21. An Y., Cai L., Wang Y. et al. Local expression of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I receptor, and estrogen receptor alpha in ovarian cancer // *Onkologie.* 2009. V. 32 (11). P. 638-644.
22. Brokaw J., Katsaros D., Wiley A. et al. IGF-I in epithelial ovarian cancer and its role in disease progression // *Growth Factors.* 2007. V. 25 (5). P. 346-354.
23. Spentzos D., Cannistra S.A., Grall F. et al. IGF axis gene expression patterns are prognostic of survival in epithelial ovarian cancer // *Endocr. Relat. Cancer.* 2007. V. 14 (3). P. 781-790.

24. Sayer R.A., Lancaster J.M., Pittman J. et al. High insulin-like growth factor-2 (IGF-2) gene expression is an independent predictor of poor survival for patients with advanced stage serous epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2005. V. 96 (2). P. 355-361.
25. Lu L., Katsaros D., Wiley A. et al. The relationship of insulin-like growth factor-II, insulin-like growth factor binding protein-3, and estrogen receptor-alpha expression to disease progression in epithelial ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 2006. V. 12 (4). P. 1208-1214.
26. Lu L., Risch E., Deng Q. et al. An insulin-like growth factor-II intronic variant affects local DNA conformation and ovarian cancer survival // *Carcinogenesis*. 2013. V. 34 (9). P. 2024-2030.
27. Qian B., Katsaros D., Lu L. et al. IGF-II promoter specific methylation and expression in epithelial ovarian cancer and their associations with disease characteristics // *Oncol. Rep.* 2010. V. 25 (1). P. 203-213.
28. Katsaros D., Yu H., Levesque M.A. et al. IGFBP-3 in epithelial ovarian carcinoma and its association with clinico-pathological features and patient survival // *Eur. J. Cancer.* 2001. V. 37 (4). P. 478-485.
29. Torng P.L., Lee Y.C., Huang C.Y. et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) acts as an invasion-metastasis suppressor in ovarian endometrioid carcinoma // *Oncogene*. 2008. V. 27 (15). P. 2137-2147.
30. Kobel M., Xu H., Bourne P.A. et al. IGF2BP3 (IMP3) expression is a marker of unfavorable prognosis in ovarian carcinoma of clear cell subtype // *Mod. Pathol.* 2009. V. 22 (3). P. 469-475.
31. Lancaster J.M., Dressman H.K., Clarke J.P. et al. Identification of genes associated with ovarian cancer metastasis using microarray expression analysis // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006. V. 16 (5). P. 1733-1745.
32. Lancaster J.M., Sayer R.A., Blanchette C. et al. High expression of insulin-like growth factor binding protein-2 messenger RNA in epithelial ovarian cancers produces elevated preoperative serum levels // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006. V. 16 (4). P. 1529-1535.
33. Huang G.S., Brouwer-Visser J., Ramirez M.J. et al. Insulin-like growth factor 2 expression modulates Taxol resistance and is a candidate biomarker for reduced disease-free survival in ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 2010. V. 16 (11). P. 2999-3010.
34. Walker G., MacLeod K., Williams A.R. et al. Insulin-like growth factor binding proteins IGFBP3, IGFBP4, and IGFBP5 predict endocrine responsiveness in patients with ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 2007. V. 13 (5). P. 1438-1444.
35. Flyvbjerg A., Mogensen O., Mogensen B., Nielsen O.S. Elevated serum insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP-2) and decreased IGFBP-3 in epithelial ovarian cancer: correlation with cancer antigen 125 and tumor-associated trypsin inhibitor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. V. 82 (7). P. 2308-2313.
36. Yan X.J., Tian Y., Wang C. et al. The expressions and clinical significance of IGFBP-2, -3 in both serum and tumor tissues in patients with epithelial ovarian cancer // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2009. V. 40 (4). P. 639-643.
37. Druckmann R., Rohr U.D. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002 // *Maturitas*. 2002. V. 41. Suppl. 1. P. 65-83.
38. Eliassen A.H., Hankinson S.E. Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: prospective studies // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008. V. 630. P. 148-165.
39. Tworoger S.S., Lee I.M., Buring J.E. et al. Insulin-like growth factors and ovarian cancer risk: a nested case-control study in three cohorts // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007. V. 16 (8). P. 1691-1695.
40. Beauchamp M.C., Yasmeen A., Knafo A., Gottlieb W.H. Targeting insulin and insulin-like growth factor pathways in epithelial ovarian cancer // *J. Oncol.* 2010. V. 2010. P. 257058.
41. Bruchim I., Werner H. Targeting IGF-1 signaling pathways in gynecologic malignancies // *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2013. V. 17 (3). P. 307-320.
42. Westin S.N., Herzog T.J., Coleman R.L. Investigational agents in development for the treatment of ovarian cancer // *Invest. New Drugs.* 2012. V. 31 (1). P. 213-229.
43. Maloney E.K., McLaughlin J.L., Dagdigian N.E. et al. An anti-insulin-like growth factor I receptor antibody that is a potent inhibitor of cancer cell proliferation // *Cancer Res.* 2003. V. 63 (16). P. 5073-5083.
44. Shao M., Hollar S., Chambliss D. et al. Targeting the insulin growth factor and the vascular endothelial growth factor pathways in ovarian cancer // *Mol. Cancer Ther.* 2012. V. 11 (7). P. 1576-1586.
45. Ji Q.S., Muvihill M.J., Rosenfeld-Franklin M. et al. A novel, potent, and selective insulin-like growth factor-I receptor kinase inhibitor blocks insulin-like growth factor-I receptor signaling in vitro and inhibits insulin-like growth factor-I receptor dependent tumor growth in vivo // *Mol. Cancer Ther.* 2007. V. 6 (8). P. 2158-2167.
46. Karp D.D., Pollak M.N., Cohen R.B. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the insulin-like growth factor type 1 receptor inhibitor figitumumab (CP-751,871) in combination with paclitaxel and carboplatin // *J. Thorac. Oncol.* 2009. V. 4 (11). P. 1397-1403.
47. Beauchamp M.C., Knafo A., Yasmeen A. et al. BMS-536924 sensitizes human epithelial ovarian cancer cells to the PARP inhibitor, 3-aminobenzamide // *Gynecol. Oncol.* 2009. V. 115 (2). P. 193-198.
48. Banerjee S., Kaye S.B. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential // *Clin. Cancer Res.* 2013. V. 19 (5). P. 961-968.
49. Tolcher A.W., Mita M., Meropol N.J. et al. Phase I pharmacokinetic and biologic correlative study of mapatumumab, a fully human monoclonal antibody with agonist activity to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor-1 // *J. Clin. Oncol.* 2007. V. 25 (11). P. 1390-1395.

Поступила в редакцию 13 ноября 2013 г.

Gershtein E.S., Isayeva E.R., Ognerubov N.A. INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR SYSTEM COMPONENTS AS PROGNOSTIC FACTORS AND TARGETS FOR MOLECULAR SPECIFIC THERAPY IN OVARIAN CANCER

Insulin-like growth factor (IGF) system plays an important role both in normal ovary functioning, and in malignant epithelial tumors development and progression. All components of this system are expressed in ovarian cancer cells and significant factors of disease prognosis. Meanwhile, association of circulating IGFs and IGF binding proteins with ovarian cancer risk or disease progression is still doubtful. In the past years various targeted IGF and IGF receptor inhibitors are studied in experiments and undergo clinical trials in ovarian cancer, and are regarded as promising approach to adjuvant therapy of this severe disease.

Key words: insulin-like growth factors (IGF); IGF-binding proteins; IGF receptors; ovarian cancer; prognosis; therapy.

Герштейн Елена Сергеевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии, e-mail: esgershtein@gmail.com

Gerstein Elena Sergeevna, N.N. Blokhin Russian Oncologic Scientific Center RAMS, Moscow, Russian Federation, Doctor of Biology, Professor, Leading Research Worker of Clinical Bio-chemistry of SRI of Clinical Oncology Laboratory, e-mail: esgershtein@gmail.com

Исаева Эмилия Рахимовна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, аспирант отделения опухолей женской репродуктивной системы, e-mail: kne3108@gmail.com

Isayeva Emiliya Rakhimovna, Blokhin Russian Oncologic Scientific Center RAMS, Moscow, Russian Federation, Post-graduate Student of Tumors of Female Reproductive System Department, e-mail: kne3108@gmail.com

Огнерубов Николай Алексеевич, Тамбовский государственный университет им. Г.П. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой онкологии, оперативной хирургии и топографической анатомии, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Ognerubov Nikolay Alekseyevich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of Oncology, Operative Surgery and Topographical Anatomy Department, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru