

The role of insulin-like growth factor-1 in the pathogenesis of cancer and inflammatory skin diseases

Rola insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 w patogenezie nowotworów i chorób zapalnych skóry

Magda Marek-Safiejko¹, Hanna Myśliwiec¹, Justyna Bączyk², Iwona Flisiak¹

¹Department of Dermatology and Venereology, Medical University in Białystok, Poland

²Medical Biochemistry Department, Medical University in Białystok, Poland

¹Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

²Zakład Biochemii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2020, 107, 349–360

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.99879>

ABSTRACT

Insulin-like growth factor 1 belongs to the group of polypeptide growth factors. It plays a special role in the regulation of pre- and postnatal growth of the organism, and also has a hypoglycaemic, neuro-, and osteo- and chondroprotective effect. Numerous reports emphasize the role of insulin-like growth factor 1 in the pathogenesis of many cancers, such as breast cancer, prostate cancer, colorectal cancer and lung cancer. Its significant effect in the pathogenesis of some inflammatory skin diseases and in the development of skin cancers, e.g. basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma or melanoma has been demonstrated. The article reviews the literature on insulin-like growth factor 1, its receptors and binding proteins, and the role in the pathogenesis of selected skin diseases.

STRESZCZENIE

Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 należy do grupy polipeptydowych czynników wzrostu. Odgrywa szczególną rolę w regulacji pre- i postnatalnego wzrostu organizmu, a także ma działanie hipoglikemizujące, neuro- oraz osteo- i chondroprotektoryjne. Liczne doniesienia zwracają uwagę na rolę insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 w patogenezie wielu nowotworów, takich jak rak piersi, rak prostaty, rak jelita grubego oraz rak płuca. Stwierdzono jego istotny wpływ na występowanie niektórych chorób zapalnych skóry oraz rozwój nowotworów skóry, takich jak rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy czy czerniak. W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat insulinopodobnego czynnika wzrostu 1, jego receptorów i białek wiążących oraz roli w patogenezie wybranych chorób skóry.

Key words: insulin-like growth factor, IGF-binding protein, IGF receptor.

Słowa kluczowe: insulinopodobny czynnik wzrostu, białko wiążące IGF, receptor IGF.

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
Magda Marek-Safiejko
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku
tel.: +48 604 911 814
e-mail: magdamarek83@gmail.com

INTRODUCTION

First reports of growth factors date back to the 1950s. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor-2 (IGF-2) were first described in 1978, when Rinderknecht and Humbel isolated two active molecules from human plasma. They were also called somatomedins [1]. IGF-1 and IGF-2 belong to the group of peptide growth factors, such as epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF), platelet-derived growth factor (PDGF) or vascular endothelial growth factor (VEGF). Due to their structural similarity to proinsulin and their affinity to the insulin receptor, both somatomedins were called insulin-like growth factors. Due to its metabolic and mitogenic effects IGF-1 plays an important role in maintaining homeostasis of the body, including the skin.

INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR

IGF-1 and IGF-2 are small molecules structure of which is similar to proinsulin. They consist of A and B chains, linked together by disulphide bonds. Due to this similarity, they have the ability to bind to insulin receptors and in appropriate concentrations they are able to demonstrate an insulin-like activity [2]. The *IGF-1* encoding gene is located on the 12th chromosome and the process of its transcription takes place at two promoter sites. In turn, the *IGF-2* coding gene is located on the 11th chromosome, and its transcription takes place at 4 different promoter sites. Due to different transcription initiation sites, different forms of transcripts of both *IGF-1* and *IGF-2* genes are created [2-4].

IGF-BINDING PROTEINS

Contrary to insulin, only 5% of IGF is in active (free) form. The rest of the IGF circulates in plasma in the form of inactive complexes, which are formed by binding to specific binding proteins (insulin-like growth factor binding protein - IGFBP). The main role of IGFBP is to regulate the bioavailability of IGF [5]. So far, 10 binding proteins (from IGFBP-1 to IGFBP-6) have been identified, which are characterized by a different degree of affinity for IGF and a different concentration depending on the biological fluid [2, 3]. Over 90% of circulating IGF-1 is bound to the IGFBP-3 binding protein with the participation of the acid labile subunit (ALS), stabilizing the IGF-1-IGFBP3 complex [2, 3, 6]. The ALS subunit is present only in the intravascular space, and prevents the release of IGF-1 from the IGF-1-IGFBP3 complex, increasing its half-life from several minutes to 15 h [3, 4]. All three components of the complex are produced

WPROWADZENIE

Pierwsze doniesienia dotyczące czynników wzrostu pochodzą z lat 50. XX wieku. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-like growth factor-1* - IGF-1) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu 2 (*insulin-like growth factor-2* - IGF-2) po raz pierwszy zostały opisane w 1978 r., kiedy Rinderknecht i Humbel wyizolowali z ludzkiego osocza dwie aktywne cząsteczki, zwane również somatomedynami [1]. IGF-1 i IGF-2 należą do grupy peptydowych czynników wzrostu, podobnie jak naskórkowy czynnik wzrostu (*epidermal growth factor* - EGF), transformujący czynnik wzrostu (*transforming growth factor* - TGF), płytkopochodny czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor* - PDGF) lub czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* - VEGF). Ze względu na podobieństwo strukturalne do proinsuliny oraz powinowactwo do receptora insulinowego obie somatomedyny nazwano insulinopodobnymi czynnikami wzrostu. IGF-1 poprzez swoje działanie metaboliczne i mitogenne odgrywa istotną rolę w zachowaniu prawidłowej homeostazy organizmu, w tym skóry.

INSULINOPODOBNY CZYNNIK WZROSTU

IGF-1 i IGF-2 to niewielkie molekuly, które wykazują podobieństwo w budowie do proinsuliny. Składają się z łańcuchów A i B połączonych ze sobą mostkami dwusiarczkowymi. Dzięki temu podobieństwu mają zdolność wiązania się z receptorami insulinowymi i w odpowiednich stężeniach wykazują działanie podobne do insuliny [2]. Gen kodujący *IGF-1* znajduje się na 12. chromosomie, a proces jego transkrypcji odbywa się w dwóch miejscach promotorowych. Gen kodujący *IGF-2* umiejscowiony jest na 11. chromosomie, a transkrypcja odbywa się w czterech różnych miejscach promotorowych. Dzięki różnym miejscom inicjacji transkrypcji powstają zróżnicowane formy transkryptów obu genów - *IGF-1* i *IGF-2* [2-4].

BIĄŁKA WIĄŻĄCE IGF

W przeciwieństwie do insuliny tylko 5% IGF występuje w formie aktywnej, czyli wolnej. Reszta IGF krąży w osoczu w postaci nieaktywnych kompleksów, które tworzą, łącząc się ze specyficznymi białkami wiążącymi (*insulin-like growth factor binding protein* - IGFBP). Główną rolą IGFBP jest regulowanie biodostępności IGF [5]. Dotychczas zidentyfikowano 10 białek wiążących (od IGFBP-1 do IGFBP-6), które charakteryzują się różnym stopniem powinowactwa do IGF oraz odmiennym stężeniem w zależności od płynu biologicznego [2, 3]. Ponad 90% krążących IGF-1 związana jest z białkiem wiążącym IGFBP-3 przy udziale kwasolabilnej podjednostki (*acide labile subunit* - ALS) stabi-

in hepatocytes, the synthesis of which is stimulated by growth hormone (GH). In turn, the complex without the ALS subunit dominates in tissues, and the release of IGF-1 is mediated by proteases.

IGFBP expression may additionally be regulated by hormones such as oestrogens, glucocorticosteroids, follicle stimulating hormone, insulin, thyroid and parathyroid hormones, vitamin D, and cortisol. Its secretion is also influenced by other peptide growth factors, such as FGF, EGF, TGF- α and TGF- β and PDGF, as well as retinoic acid and interleukin 1 (IL-1) [3, 7].

IGF- I RECEPTOR

IGF works by binding to a specific receptor located in the cell membrane. IGF-1R belongs to the class of tyrosine receptors. It is a tetramer composed of two extracellular α subunits and two intracellular β subunits linked together by disulphide bonds. α subunits are the binding site for IGF-1. In turn, β subunits consist of three domains: short – extracellular, transmembrane and long – intracellular, responsible for signal transduction inside the cell [2–4, 8, 9].

Only the free form of IGF-1 can bind to IGF-1R. The binding site is a region rich in cysteine residues of the α -subunit. Combining IGF-1 with IGF-1R leads to phosphorylation of tyrosine residues and activation of tyrosine kinase located in the β subunit. The next step is the phosphorylation of the IRS-1 protein – insulin receptor 1 substrate, which triggers a series of kinase reaction cascades, including two main ones: Ras/Raf/MAP and P13K/Akt/p70s6. Through them, signal is transmitted to the nucleus, stimulating the transcription of specific genes and, consequently, leading to stimulation of cell division or production of proteins responsible for the metabolism of components of the extracellular matrix [3, 8, 9].

IGF- I SECRETION REGULATING FACTORS

IGF-1 is synthesized mainly in hepatocytes in response to the action of the GH [10]. To a lesser extent it is also synthesized in mesenchymal cells of other organs. Due to the action of GH, the production of IGF-1 is largely age dependent. Plasma concentration of IGF-1 increases sevenfold from very low values immediately after birth to the peak values during the pubertal period [11]. The level drops sharply in the second decade of life, going down to 50% of the maximum value, and then continues to gradually decrease. The level stabilises around the age of 60 [12]. IGF-1 synthesis and secretion are also mediated by prolactin, placental lactogen, gonadotropins, oestradiol, thyrotropin hormone, insulin, as well as tumour

zującej kompleks IGF-1-IGFBP3 [2, 3, 6]. Podjednostka ALS występuje jedynie w przestrzeni wewnątrzcząsteczkowej, a swoim działaniem uniemożliwia uwolnienie IGF-1 z kompleksu IGF-1-IGFBP3, co wpływa na wydłużenie jego okresu półtrwania z kilku minut do 15 godzin [3, 4]. Wszystkie trzy składniki kompleksu wytwarzane są w komórkach wątroby, których synteza stymulowana jest przez hormon wzrostu (*growth hormone* – GH). W tkankach przeważa kompleks niezawierający podjednostki ALS, a uwolnienie IGF-1 odbywa się przy udziale proteaz.

Ekspresja IGFBP dodatkowo może być regulowana przez hormony, takie jak estrogeny, glikokortykosteroidy, hormon folikulotropowy, insulina, hormony tarczycy i przytarczyc, witamina D i kortyzol. Wpływ na wydzielanie mają również inne peptydowe czynniki wzrostu, takie jak FGF, EGF, TGF- α i TGF- β oraz PDGF, a także kwas retinowy i interleukina 1 (IL-1) [3, 7].

RECEPTOR IGF- I

Działanie IGF jest możliwe poprzez wiązanie się ze swoistym receptorem zlokalizowanym w błonie komórkowej. IGF-1R należy do klasy receptorów tyrozynowych. Jest tetramerem zbudowanym z dwóch zewnątrzkomórkowych podjednostek α i dwóch wewnątrzkomórkowych podjednostek β zespolonych ze sobą wiązaniami dwusiarczkowymi. Podjednostki α są miejscem wiązania IGF-1. Podjednostki β składają się z trzech domen: krótkiej – pozakomórkowej, transbłonowej oraz długiej – wewnątrzkomórkowej. Odpowiadają za transdukcję sygnału do wnętrza komórki [2–4, 8, 9].

Tylko wolna postać IGF-1 może wiązać się z IGF-1R. Miejscem wiązania jest rejon bogaty w reszty cysteiny podjednostki α . Połączenie IGF-1 z IGF-1R prowadzi do fosforylacji reszt tyrozyny i aktywacji kinazy tyrozynowej zlokalizowanej w podjednostce β . Kolejnym etapem jest fosforylacja białka IRS-1 – substratu receptora insuliny 1, co uruchamia szereg kaskad reakcji kinaz, w tym dwie główne: Ras/Raf/MAP oraz P13K/Akt/p70s6. Za ich pośrednictwem sygnał przekazywany jest do jądra komórkowego, co pobudza transkrypcję określonych genów i stymulację podziału komórki oraz produkcji białek odpowiedzialnych za metabolizm składników macierzy pozakomórkowej [3, 8, 9].

CZYNNIKI REGULUJĄCE WYDZIELANIE IGF- I

IGF-1 syntezowany jest głównie w hepatocytach w odpowiedzi na działanie GH [10], mniejszym stopniu również w komórkach mezenchymalnych innych narządów. W związku z działaniem GH produkcja IGF-1 jest znacznie uzależniona od wieku. Stężenie IGF-1 w osoczu wzrasta siedmiokrotnie od bardzo niskich wartości zaraz po urodzeniu do wartości szczytowych w okresie pokwi-

necrosis factor α (TNF- α) and interferon- γ [13, 14]. Therefore, the concentration of IGF-1 also depends on sex, diet, circadian rhythm and chronic diseases [2, 4, 15].

Reduced IGF-1 concentration is found in the course of chronic liver diseases and thyroid failure. In chronic renal failure, the availability of IGF-1 is reduced despite its normal blood concentration [4]. The decrease in IGF-1 concentration is also influenced by insulin deficiency, which can be observed in improperly controlled type 1 and 2 diabetes, insufficiently treated with insulin [11].

High concentration of IGF-1 is characteristic of acromegaly, where its concentration serves as a parameter of disease severity and also an indicator of treatment efficacy. IGF-1 level is also influenced by the quantity and quality of food. The level increases with the use of high-protein and high-fat diet, and decreases with high-carbohydrate diet. Malnutrition and cachexia of the organism reduces the concentration of IGF-1 [2, 3].

ACTION OF IGF-I

IGF-1 is characterized by endocrine, but also para- and autocrine effects [2, 3]. The presence of IGF-1 is observed already in early stages of the prenatal period. Its main activity consists in regulation of pre- and postnatal growth of the organism by stimulating protein synthesis and inhibiting proteolysis, contributing to the differentiation and maturation of tissues [2, 3]. In addition, it has an anabolic effect on bones and cartilage by affecting chondrocytes and osteoblasts, thereby increasing bone mass. In addition, IGF-1 has a positive effect on the central nervous system due to its neurotrophic and neuroprotective action. In addition, at appropriate concentrations, it has a hypoglycaemic effect by stimulating glucose uptake by adipocytes and muscle cells.

THE ROLE OF IGF-I IN NEOGENESIS AND SKIN CANCERS

In vitro and *in vivo* studies conducted so far confirm the role of the IGF1BP/IGF-1/IGF-1R pathway in the development of the neoplastic process. Tumour growth is conditioned by three main factors: increased proliferation, increased neoangiogenesis and inhibition of apoptosis. IGF-1, IGF1BP and IGF-1R have been shown to influence each of these aspects.

For the first time, the presence of an increased concentration of IGF-1R in human cancer cells was discovered and described over 30 years ago [16]. First reports already showed the dependence of tumour cell proliferation on the increased IGF-1 concentration

[11]. Stężenia gwałtownie zmniejszają się w drugiej dekadzie życia, osiągając 50% maksymalnej wartości, po czym nadal, ale już stopniowo, zmniejszają się, a następnie stabilizują ok. 60. roku życia [12]. Synteza i sekrecja IGF-1 odbywa się również pod wpływem prolaktyny, laktogenu łożyskowego, gonadotropin, estradiolu, hormonu tyreotropowego, insuliny, a także czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) oraz interferonu γ [13, 14]. Dlatego stężenie IGF-1 zależy również od płci, sposobu odżywiania, rytmu dobowego i chorób przewlekłych [2, 4, 15].

Zmniejszone stężenie IGF-1 stwierdza się w przebiegu przewlekłych chorób wątroby oraz niewydolności tarczycy. W przewlekłej niewydolności nerek obserwuje się zmniejszenie dostępności IGF-1 pomimo jego prawidłowego stężenia we krwi [4]. Na redukcję stężenia IGF-1 ma także wpływ niedobór insuliny, który może występować w nieprawidłowo kontrolowanej cukrzycy typu 1 lub 2, niedostatecznie leczonej insuliną [11].

Wysokie stężenie IGF-1 jest charakterystyczne dla akromegalii. Stężenie IGF-1 wykorzystuje się jako wskaźnik oceny zaawansowania tej choroby, a także skuteczności leczenia. Na stężenie IGF-1 wpływa również ilość i jakość pożywienia – wzrasta ono przy diecie bogatobiałkowej i bogatotłuszczowej, a zmniejsza się przy bogatowęglowodanowej. Niedożywienie i wyniszczenie organizmu powoduje zmniejszenie stężenia IGF-1 [2, 3].

DZIAŁANIE IGF-I

IGF-1 charakteryzuje się działaniem endokrynnym, a także para- i autokrynnym [2, 3]. Obecność IGF-1 obserwuje się już we wczesnych stadiach okresu prenatalnego. Jego główną funkcją jest regulacja pre- i postnatalnego wzrostu organizmu poprzez stymulację syntezy białek oraz hamowanie proteolizy, co przyczynia się do różnicowania i dojrzewania tkanek [2, 3]. Dodatkowo ma anaboliczny wpływ na kości i chrząstki poprzez oddziaływanie na chondrocyty i osteoblasty, co zwiększa masę kostną. Ponadto IGF-1 pozytywnie wpływa na ośrodkowy układ nerwowy, oddziałując neurotroficznie i neuroprotekcijnie. Przy odpowiednich stężeniach działa hipoglikemizująco poprzez stymulowanie wychwytu glukozy przez adipocyty i komórki mięśniowe.

ROLA IGF-I W PROCESIE NEOGENEZY I NOWOTWORACH SKÓRY

Dotychczasowe badania *in vitro* i *in vivo* potwierdzają rolę szlaku IGF1BP/IGF-1/IGF-1R w rozwoju procesu nowotworowego. Rozrost guza nowotworowego warunkowany jest przez trzy główne czynniki: zwiększoną proliferację, nasiloną neoangiogenezę oraz zahamowanie procesu apoptozy. Udowodniono, że IGF-1, IGF1BP oraz IGF-1R oddziałują na każdy z nich.

with simultaneously decreased IGFBP level [17]. This is because an increase in IGF-1 concentration increases IGF-1R expression in tissues, leading to an increase in the frequency of signal transduction to the nucleus, stimulating proliferation of cancer cells [18]. In addition, IGF-1 stimulates proliferation of cancer cells by other mechanisms, i.e. stimulates DNA synthesis and induces expression of cyclin D1, accelerating the transition of the cell cycle from G1 phase to S phase, and induces the expression of VEGF – a factor responsible for neoangiogenesis [19]. In turn, the process of apoptosis is inhibited by increased expression of Bcl-2 proteins – inhibitors of apoptosis, and by reduced expression of Bax proteins – physiological stimulants of apoptosis [20].

Previous reports have confirmed the correlation between an increase in IGF-1 concentration or a decrease in IGFBP concentration and the development of various types of cancer, such as breast cancer, prostate cancer, colorectal cancer, or lung cancer, while increased IGFBP expression in the serum was associated with reduced risk of cancer [21–25]. This is undoubtedly related to the influence of IGFBP on the reduction of IGF-1 bioavailability and, consequently, inhibition of carcinogenesis [21]. Moreover, numerous clinical studies have shown that overexpression of IGF-1R in cancer is associated with poor prognosis and shorter survival [26, 27].

In addition to the well-documented importance of the IGF/IGFBP/IGF-R pathway in neogenesis, an IGF-independent, pro-apoptotic effect of IGFBP-3 and IGFBP-5 binding proteins on cancer cells, including in prostate cancer, squamous cell cancer of the head and neck and ovarian cancer was demonstrated. It has been proved that ectopic expression of these proteins by influencing the Akt/ERK-NF- κ B pathway inhibits VEGF, thus blocking the process of neoangiogenesis in tumour cells [28–30].

Melanoma

Melanoma is the most dangerous skin cancer. It is derived from melanocytes that migrate during foetal life to the skin, mucous membranes and meninges of the brain and spinal cord. A significant increase in the incidence of this cancer has been observed in last three decades [31]. Despite the progress in the treatment of melanoma, its high resistance to chemotherapy, aggressive course and rapid tendency to metastasis are still observed, and the 5-year survival of patients with disseminated disease not exceeding 15%.

As in other cancers, the influence of the IGF-1/IGF-R/IGFBP pathway on melanoma progression has also been proven [32, 33]. A characteristic feature of melanoma is the lack of increased IGF-1 expression in melanocytes with simultaneous increased IGF-1R expression. This situation most likely indicates par-

Po raz pierwszy obecność podwyższonego stężenia IGF-1R w ludzkich komórkach nowotworowych odkryto i opisano ponad 30 lat temu [16]. Już pierwsze doniesienia przedstawiały zależność proliferacji komórek nowotworowych od podwyższenia stężenia IGF-1 przy jednoczesnym zmniejszeniu stężenia IGFBP [17]. Dzieje się tak, gdyż wzrost stężenia IGF-1 zwiększa ekspresję IGF-1R w tkankach, co powoduje zwiększenie częstości transdukcji sygnału do jądra komórkowego, pobudzając proliferację nowotworowo zmienionej komórki [18]. Poza tym IGF-1 pobudza proliferację komórki nowotworowej na drodze innych mechanizmów, tj. stymuluje syntezę DNA i indukuje ekspresję cykliny D1, przyspieszając przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do S, oraz indukuje ekspresję VEGF – czynnika odpowiedzialnego za neoangiogenezę [19]. Proces apoptozy hamowany jest przez zwiększenie ekspresji białek Bcl-2 będących inhibitorami apoptozy oraz zmniejszenie ekspresji białek Bax – fizjologicznie pobudzających apoptozę [20].

Dotychczasowe doniesienia potwierdziły korelację pomiędzy wzrostem stężenia IGF-1 lub zmniejszeniem stężenia IGFBP a rozwojem różnych typów nowotworów, takich jak rak piersi, rak prostaty, rak jelita grubego czy rak płuca, podczas gdy zwiększona ekspresja IGFBP w surowicy wiązała się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju nowotworu [21–25]. Ma to niewątpliwie związek z wpływem IGFBP na zmniejszenie biodostępności IGF-1 i hamowanie procesu kancerogenezy [21]. Ponadto liczne badania kliniczne wykazały, że nadekspresja IGF-1R w raku wiąże się ze złym rokowaniem i krótszym czasem przeżycia [26, 27].

Poza dobrze udokumentowanym znaczeniem szlaku IGF/IGFBP/IGF-R w procesie neogenezy stwierdzono również niezależny od IGF, proapoptotyczny wpływ białek wiążących IGFBP-3 i IGFBP-5 na komórki nowotworowe, m.in. w raku prostaty, kolczystokomórkowym raku głowy i szyi oraz raku jajnika. Udowodniono, że ektopowa ekspresja tych białek poprzez oddziaływanie na szlak Akt/ERK-NF- κ B hamuje VEGF, blokując proces neoangiogenezy w komórkach nowotworu [28–30].

Czerniak

Czerniak jest najgroźniejszym nowotworem skóry. Wywodzi się z melanocytów, które podczas życia płodowego migrują do skóry, błon śluzowych oraz opon miękkich mózgu i rdzenia kręgowego. W ostatnich 30 latach obserwuje się znaczny wzrost zapadalności na ten nowotwór [31]. Pomimo postępu w leczeniu czerniaka nadal obserwuje się jego dużą oporność na chemioterapię, agresywny przebieg i szybką tendencję do przerzutów, a odsetek 5-letniego przeżycia wśród osób z rozсіяną postacią choroby nie przekracza 15%.

Podobnie jak w innych nowotworach, w przypadku czerniaka również udowodniono wpływ szlaku IGF-1/IGF-R/IGFBP na jego progresję [32, 33]. Charakterystyczny dla czerniaka jest brak wzmożonej ekspresji IGF-1 na

acrine IGF-1R stimulation by IGF-1 during tumour progression [33]. The proliferative effect of IGF-1 involves, among others, stimulation of melanocyte migration with IL-8, the action of which is supported by FGF and TGF- β 1 [21, 34]. Additionally, growth and development of melanocytes, especially in the early stage of melanoma, is stimulated by fibroblasts directly stimulated by IGF-1 [34, 35]. Moreover, this peptide enhances the action of anti-apoptotic proteins: Bcl-2, Bcl-XL and survivin, inhibiting TNF-dependent apoptosis, thus maintaining continuous proliferation of melanoma cells [36].

In melanoma, as in other malignant cancers, an increase in IGFBP-3 expression is observed with tumour progression [37]. It was proved that in the case of melanoma, this increase has no prognostic significance, unlike, for example, breast cancer [38]. It was also observed that the IGFBP-3 promoter region of melanoma cells is highly methylated compared to normal melanocytic nevus cells, which suppresses the pro-apoptotic effect of IGFBP-3 and stimulates growth of neoplastic cells [39]. *In vitro* studies on IGFBP-5 showed that overexpression of this protein significantly reduced proliferation of melanoma cells [40]. In a study carried out in mice, it was proved that inhibition of IGF-1 prevented proliferation of melanoma cells and formation of metastases in the lung tissue [41].

Basal cell carcinoma

Basal cell carcinoma (BCC) originates from cells of the basal layer of the epidermis and is a locally malignant, slowly growing tumour that can lead to destruction and deformation of surrounding tissues. Currently, it is the most common malignant cancer in Caucasians. The main cause of BCC formation is exposure to ultraviolet radiation. Despite the fact that BCC very rarely leads to metastases, it is a significant clinical and aesthetic problem. Surgical excision with the margin of healthy tissue remains the gold standard in the treatment of BCC. Recent advances in the treatment of patients with locally advanced BCC, patients with disseminated BCC and patients with genetic syndromes were associated with the use of drugs that inhibit the *sonic hedgehog* signalling pathway – vismodegib and sonidegib. Disorders of the pathway play an important role in the pathogenesis of BCC.

The major component of the *sonic hedgehog* signalling pathway is the Shh protein, that acts on target cells through membrane receptors. These receptors consist of two subunits, Ptch and Smo, forming the Ptch-Smo complex in which the Ptch subunit keeps the *sonic hedgehog* signalling pathway inactive. The loss of Ptch, resulting from binding of Smo to another ligand, breaks down the Ptch-Smo complex. The Smo

melanocytach przy jednoczesnej zwiększonej ekspresji IGF-1R. Taka sytuacja najprawdopodobniej świadczy o parakrynnym pobudzeniu IGF-1R przez IGF-1 podczas progresji nowotworu [33]. Proliferacyjne działanie IGF-1 polega m.in. na stymulacji migracji melanocytów za pomocą IL-8, której działanie jest wspomagane przez FGF i TGF- β 1 [21, 34]. Dodatkowo wzrost i rozwój melanocytów, szczególnie we wczesnym stadium czerniaka, pobudzają fibroblasty bezpośrednio stymulowane przez IGF-1 [34, 35]. Peptyd ten nasila działanie białek antyapoptotycznych: Bcl-2, Bcl-XL i surwiwiny, hamując proces apoptozy zależny od TNF i utrzymując ciągłą proliferację komórek czerniaka [36].

W czerniaku, podobnie jak w innych nowotworach złośliwych, obserwuje się wzrost ekspresji IGFBP-3 wraz z progresją nowotworu [37]. Potwierdzono, że w przypadku czerniaka wzrost ten nie ma znaczenia prognostycznego w odróżnieniu np. od raka piersi [38]. Zaobserwowano również, że region promotorowy białka IGFBP-3 komórek czerniaka jest silnie metylowany w porównaniu z komórkami prawidłowych znamion melanocytowych, co prowadzi do wyciszenia proapoptotycznego działania IGFBP-3 i stymulacji wzrostu komórek nowotworowych [39]. W badaniach *in vitro* dotyczących IGFBP-5 stwierdzono, że nadekspresja tego białka znacząco obniża proliferację komórek czerniaka [40]. W badaniu wykonanym na myszach udowodniono, że hamowanie IGF-1 zapobiega proliferacji komórek czerniaka oraz tworzeniu się przerzutów w tkance płuc [41].

Rak podstawnokomórkowy

Rak podstawnokomórkowy (*basal cell carcinoma* – BCC) wywodzi się z komórek warstwy podstawnej naskórki i jest miejscowo złośliwym, wolno rosnącym nowotworem, który może prowadzić do destrukcji i deformacji okolicznych tkanek. Obecnie jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u przedstawicieli rasy kaukaskiej. Główną przyczyną powstawania BCC jest ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe. Pomimo że BCC bardzo rzadko powoduje przerzuty, stanowi znaczący problem zarówno kliniczny, jak i estetyczny. W leczeniu BCC nadal złotym standardem jest wycięcie chirurgiczne z marginesem zdrowej tkanki. Ostatni postęp w terapii chorych z miejscowo zaawansowanym BCC, z BCC w fazie rozsiewu oraz z zespołami genetycznymi wynikał z zastosowania leków będących inhibitorami szlaku sygnałowego *sonic hedgehog* – wismodegibu i sonidegibu. Zaburzenia tego szlaku odgrywają istotną rolę w patogenezie BCC.

Główną składową szlaku sygnałowego *sonic hedgehog* jest białko Shh, które oddziałuje na komórki docelowe poprzez receptory błonowe. Receptory te składają się z dwóch podjednostek – Ptch i Smo – tworzących kompleks Ptch-Smo, w którym podjednostka Ptch utrzymuje szlak sygnałowy *sonic hedgehog* w stanie nieaktywnym. Utrata Ptch spowodowała

unit transmits a signal to the nucleus via the Gli transcription factor. This factor starts the transcription process by binding to a DNA fragment. Abnormal regulation of the cell cycle causes uncontrolled proliferation of basal epidermal cells, ultimately leading to the development of BCC.

The interaction of *sonic hedgehog* signalling pathway and growth factors such as: EGF, FGF, VEGF and IGF was noted. On one hand, activation of this pathway regulates these factors, and on the other hand, their paracrine or endocrine action is required for it to be activated [42–45]. This fact proves the influence of the IGF/IGF-1R/IGFBP pathway on the *sonic hedgehog* signalling pathway and vice versa. Thus, it probably influences the development of BCC. In a study by Villani *et al.* conducted in mice, it was observed that the loss of the Ptch subunit at the epidermal level was associated with development of BCC and growth disturbance in mice (3–4 weeks after deletion). These phenomena were accompanied by decreased expression of circulating IGF-1 in the serum, which was considered to be the direct cause of growth inhibition [46]. Additionally, it was hypothesized that recruitment of free IGF-1 to the skin was increased, which stimulated development of BCC and explained the decrease in the free serum IGF-1 level. This hypothesis seems to be confirmed by the fact that decreased IGF-1 concentration was not associated with increase in serum IGFBP level [46]. In contrast, deletion of the Ptch subunit led to increased concentration of IGFBP-2, IGFBP-4 and IGFBP-5 binding proteins in epidermal cells. Researchers indicate a relationship between the increase in the tissue expression of this protein with development and progression of BCC. In another study by the same author it was proved that blocking IGFBP-2 activity reduced proliferation of epidermal cells mediated by *sonic hedgehog* signalling pathway [46, 47]. A similar correlation was observed in cancers of other organs induced by the *sonic hedgehog* signalling pathway, such as medulloblastoma, glioma, pancreatic, breast, prostate, ovarian, lung and colon cancer [48]. On the other hand, contrary to the studies conducted so far, the IGFBP-3 binding protein is less expressed in tumour tissue compared to normal tissue [49].

Squamous cell carcinoma

Squamous cell carcinoma (SCC) is the second most common skin cancer after BCC. Similarly to BCC, it is characterized by local growth that can lead to destruction of surrounding tissues. SCC most often develops in skin damaged by UV radiation, in places of actinic keratosis (AK) lesions, Bowen's disease or in places chronically inflamed. SCC may metastasize to local lymph nodes more often than BCC. Surgical excision with a margin of healthy tissue remains the

wana związaniem się Smo z innym ligandem powoduje rozpad kompleksu Ptch-Smo i przekazanie przez Smo sygnału do jądra komórkowego za pomocą czynnika transkrypcyjnego Gli. Czynniki ten poprzez połączenie się z fragmentem DNA rozpoczyna proces transkrypcji. Nieprawidłowa regulacja cyklu komórkowego powoduje niekontrolowaną proliferację komórek warstwy podstawnej naskórka, co prowadzi do rozwoju BCC.

Stwierdzono wzajemne oddziaływanie szlaku sygnałowego *sonic hedgehog* oraz czynników wzrostu, takich jak EGF, FGF, VEGF i IGF. Aktywacja tego szlaku wpływa regulująco na te czynniki, jednocześnie do jego aktywacji konieczne jest ich parakryne lub endokryne działanie [42–45]. Fakt ten świadczy o oddziaływaniu szlaku IGF/IGF-1R/IGFBP na szlak sygnałowy *sonic hedgehog* i odwrotnie, a tym samym prawdopodobnie na rozwój BCC. W badaniu Villani i wsp. przeprowadzonym na myszach zaobserwowano, że utrata podjednostki Ptch na poziomie naskórka wiązała się z rozwojem BCC i zaburzeniem wzrostu badanych myszy (po 3–4 tygodniach po delecji). Zjawiskom tym towarzyszył spadek ekspresji krążącego IGF-1 w surowicy, co uznano za bezpośrednią przyczynę zahamowania wzrostu [46]. Dodatkowo wysnuto hipotezę wzmożonej rekrutacji wolnego IGF-1 do skóry, co pobudzało rozwój BCC i tłumaczyło zmniejszenie stężenia wolnego IGF-1 w surowicy. Hipotezę tę wydaje się potwierdzać fakt, że zmniejszone stężenie IGF-1 nie wiązało się ze zwiększeniem stężenia IGFBP w surowicy [46]. Delecja podjednostki Ptch prowadziła do zwiększonego stężenia białek wiążących IGFBP-2, IGFBP-4 i IGFBP-5 w komórkach naskórka. Badacze wskazują na związek wzrostu ekspresji tego białka w tkance z rozwojem i progresją BCC. W innym badaniu tego samego autora wykazano, że blokowanie aktywności IGFBP-2 zmniejsza mediowaną szlakiem sygnałowym *sonic hedgehog* proliferację komórek naskórka [46, 47]. Podobną korelację obserwowano w nowotworach innych narządów indukowanych przez szlak sygnałowy *sonic hedgehog*, takich jak rdzeniak, glejak, rak trzustki, piersi, prostaty, jajnika, płuc i okrężnicy [48]. Odwrotnie niż w dotychczasowych badaniach białko wiążące IGFBP-3 wykazuje mniejszą ekspresję w tkance guza w porównaniu z tkanką zdrową [49].

Rak kolczystokomórkowy

Rak kolczystokomórkowy (*squamous cell carcinoma* – SCC) jest drugim po BCC najczęściej występującym rakiem skóry. Podobnie jak BCC charakteryzuje się miejscowym wzrostem, który może prowadzić do destrukcji okolicznych tkanek. SCC najczęściej rozwija się w skórze uszkodzonej przez promieniowanie UV, w miejscach zmian w postaci rogowacenia słonecznego (*actinic keratosis* – AK), choroby Bowena lub z przewlekłym stanem zapalnym. SCC częściej niż BCC może dawać przerzuty do okolicznych węzłów

"gold standard" in the treatment of SSC, just as it is in case of BCC.

As in the case of other cancers, increased expression of IGFBP-3 was demonstrated in SCC tissues, compared to non-cancerous tissues. It turns out that IGFBP-3, by stimulating the anti-apoptotic effect of the Bcl-2 protein and inhibiting the pro-apoptotic activity of Bax, contributes to inhibition of apoptosis and stimulation of SCC tumour cell proliferation [50]. Increased expression of IGF-1R in AK and SCC tissue has also been demonstrated. Moreover, a difference in IGF-1R level depending on the stage of the tumour was described, with a particularly high expression of the protein observed in poorly differentiated SCC [51].

THE ROLE OF IGF-1 IN SKIN AND MUCOSA DISEASES

Psoriasis

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, at the root of which is, inter alia, an abnormal interaction between antigen presenting dendritic cells, T cells and keratinocytes. This interaction leads to formation of characteristic, erythematous-papular plaque, well demarcated from the healthy skin, and covered with scales. The key role in the pathogenesis of psoriasis is played by activation of immune cells and by cytokines, chemokines and growth factors secreted by these cells, leading to keratinocyte hyperproliferation, epidermal thickening and angiogenesis. Growth factors involved in the pathogenesis of psoriasis are: transforming growth factor (TGF), keratinocyte growth factor (KGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), nerve growth factor (NGF) and insulin-like growth factor (IGF).

IGF-1 is the key factor stimulating the processes of differentiation and proliferation of epidermal cells – keratinocytes. It is synthesized in fibroblasts and affects mainly the keratinocytes of the basal layer, and – to a lesser extent – keratinocytes in the granular layer, via the IGF-1 receptor, where its highest expression is observed [52, 53].

In the skin affected by psoriasis a much higher IGF-1 production by fibroblasts and IGF-1R overexpression is observed, compared to unaffected skin [54]. Therapies with anti-psoriatic drugs such as methotrexate (MTX) or PUVA, which reduce severity of the disease, lead to a decrease in IGF-1 expression, although these levels are still higher compared to those in healthy subjects [55].

Limited scleroderma

Limited scleroderma is a chronic inflammatory disease characterized by irregular, plaque or linear fibrosis, involving the skin and subcutaneous tissue

chłonnych. Złotym standardem w leczeniu SSC, podobnie jak w BCC, jest wycięcie chirurgiczne z marginesem zdrowej tkanki.

W tkankach SCC, tak jak w przypadku innych nowotworów, wykazano podwyższoną ekspresję IGFBP-3 w porównaniu z tkankami niezmiennymi nowotworowo. Okazuje się, że IGFBP-3 poprzez pobudzanie antyapoptotycznego działania białka Bcl-2 oraz hamowanie proapoptotycznego działania białka Bax przyczynia się do hamowania procesu apoptozy i pobudzania proliferacji komórek nowotworowych SCC [50]. Wykazano zwiększoną ekspresję IGF-1R w tkance AK oraz SCC. Opisano ponadto różnice w stężeniu IGF-1R w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu – szczególnie wysoką ekspresję tego białka obserwowano w niskozróżnicowanym SCC [51].

ROLA IGF-1 W CHOROBYCH SKÓRY I BŁON ŚLUZOWYCH

Łuszczyca

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, u której podstaw leży m.in. nieprawidłowe oddziaływanie pomiędzy komórkami dendrytycznymi prezentującymi antygen, limfocytami T oraz keratynocytami. Konsekwencją jest powstawanie charakterystycznych grudek i blaszek rumieniowych, dobrze odgraniczonych od skóry zdrowej, pokrytych łuską. Kluczową rolę w patogenezie łuszczycy odgrywiają aktywacja komórek immunologicznych oraz wydzielane przez nie cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostu, co prowadzi do hiperproliferaacji keratynocytów, pogrubienia naskórka i angiogenezy. Czynnikiem wzrostu zaangażowanymi w patogenezę łuszczycy są: transformujący czynnik wzrostu (*transforming growth factor* – TGF), czynnik wzrostu keratynocytów (*keratinocyte growth factor* – KGF), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), czynnik wzrostu nerwów (*nerve growth factor* – NGF) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor* – IGF).

IGF-1 jest kluczowym czynnikiem pobudzającym procesy różnicowania i proliferacji komórek naskórka – keratynocytów. Jest on syntezowany w fibroblastach i oddziałuje przez receptor IGF-1 głównie na keratynocyty warstwy podstawnej, a w mniejszym stopniu na keratynocyty warstwy ziarnistej, gdzie obserwuje się jego największą ekspresję [52, 53].

W skórze zmienionej łuszcycowo obserwuje się znacznie większą produkcję IGF-1 przez fibroblasty oraz nadekspresję IGF-1R w porównaniu ze skórą niezmienną [54]. Terapie z zastosowaniem leków przeciwłuszcycowych, takich jak metotreksat (MTX) lub PUVA, prowadzą do zmniejszenia ekspresji IGF-1, mimo że stężenia te nadal są wyższe niż u osób zdrowych [55].

and, in some cases, also deeper structures, such as fasciae, muscles and bones. Vascular damage and infiltration of T lymphocytes play the main role in its pathogenesis. T cells release cytokines and growth factors, which in turn stimulate fibroblasts to produce collagen. IGF-1 plays an important role in the process of stimulating fibroblasts to produce collagen. In the skin affected by limited scleroderma, clearly increased IGF-1 expression is observed compared to unaffected skin and the skin of healthy people. Moreover, there is a clear correlation between the intensity of the fibrosis process and the increased expression of IGF-1 [56].

The influence of IGF-1 on the process of fibrosis in limited scleroderma is confirmed by experimental therapies with the use of octreotide, which is an inhibitor of this protein. In these studies, decreased IGFBP-3 and IGFBP-5 expression was observed, and clinically reduced inflammatory infiltration and skin sclerosis [57].

Oral lichen planus

Oral lichen planus is one of the forms of lichen planus characterized by streaky whitening of the inner surface of cheeks, the palate, gums and the tongue, less often by erosions and blisters. The pathogenesis of lichen planus is closely related to the inflammatory infiltration of T-cells. IGF-1 expression is clearly higher in the affected mucosa than in healthy one. This increased expression of IGF-1 correlates with increased concentration of T cells in the tissue, which may indicate that IGF-1 stimulates proliferation of T cells [58].

Acne vulgaris

Common acne (acne vulgaris) is a multifactorial disorder of the hair-sebaceous unit. Its clinical presentation may vary considerably, from mild blackhead acne to fulminant acne being a systemic disease. The processes observed in the course of formation of acne lesions involve hyperkeratinization of orifices of hair-sebaceous units, a hormonal influence on overproduction and composition of sebum, inflammation and colonization by *Cutibacterium acnes*. In acne lesions, an increase in concentration of pro-inflammatory cytokines, such as IL- α , IL-6 or IL-8, is observed. Their production is induced by activation of NF- κ B with the participation of TLR-2 and TLR-4 receptors (Toll-like receptors – TLR). The role of diet in the development of acne vulgaris is constantly under discussion. A relationship between a diet with a high glycaemic load and the risk of development and exacerbation of acne vulgaris has been documented [59].

Products with a high glycaemic load trigger hyperinsulinemia and are associated with increased

Twardzina ograniczona

Twardzina ograniczona jest przewlekłą chorobą zapalną charakteryzującą się nieregularnymi, plackowatymi lub linijnymi ogniskami zwłóknienia obejmującymi skórę i tkankę podskórną, a w niektórych przypadkach również głębsze struktury, takie jak powięzi, mięśnie i kości. W patogenezie główną funkcję odgrywa uszkodzenie naczyń oraz naciek limfocytów T, które uwalniają cytokiny i czynniki wzrostu, a te z kolei pobudzają fibroblasty do produkcji kolagenu. W procesie pobudzania fibroblastów do wytwarzania kolagenu istotną rolę odgrywa IGF-1. W skórze zajętej przez twardzinę ograniczoną obserwuje się wyraźnie zwiększoną ekspresję IGF-1 w porównaniu ze skórą niezmienną oraz skórą osób zdrowych. Ponadto widać wyraźną korelację nasilenia procesu włóknienia ze zwiększoną ekspresją IGF-1 [56].

Wpływ IGF-1 na proces włóknienia w twardzinie ograniczonej potwierdzają eksperymentalne terapie z zastosowaniem oktreotydu, który jest inhibitorem tego białka. W badaniach tych obserwowano obniżoną ekspresję IGFBP-3 i IGFBP-5, a klinicznie zmniejszenie nacieku zapalnego i stwardnienia skóry [57].

Liszaj płaski błony śluzowej jamy ustnej

Liszaj płaski błony śluzowej jamy ustnej jest jedną z postaci liszaja płaskiego, charakteryzuje się występowaniem smugowatych zbieleń błony śluzowej policzków, podniebienia, dziąseł i języka lub rzadziej nadżerek i pęcherzy. Patogeneza liszaja płaskiego jest ściśle związana z naciekiem zapalnym limfocytów T. Ekspresja IGF-1 jest wyraźnie większa w błonie śluzowej zmienionej chorobowo w porównaniu z niezmienną. Ta zwiększona ekspresja IGF-1 koreluje ze zwiększonym stężeniem limfocytów T w tkance, co może świadczyć o pobudzeniu przez IGF-1 limfocytów T do proliferacji [58].

Trądzik pospolity

Trądzik pospolity jest wieloczynnikowym zaburzeniem jednostki włosowo-łojowej. Obraz kliniczny może być bardzo zróżnicowany – od łagodnego trądziku zaskórnikowego po trądzik piorunujący będący schorzeniem ogólnoustrojowym. W przebiegu tworzenia się zmian trądzikowych obserwuje się hiperkeratyzację ujść jednostek włosowo-łojowych, hormonalny wpływ na nadprodukcję i skład łoju, stan zapalny oraz kolonizację *Cutibacterium acnes*. W zmianach trądzikowych stwierdza się wzrost stężenia cytokin prozapalnych, takich jak IL- α , IL-6 i IL-8. Ich produkcja jest indukowana przez aktywację NF- κ B przy udziale receptorów TLR-2 i TLR-4 (*Toll-like receptors* – TLR). Rola diety w rozwoju trądziku pospolitego stale poddawana jest dyskusji. Udokumentowano związek między dietą o wysokim ładun-

IGF-1 levels. It was proved that acne lesions intensified with the increase in IGF-1 level [60]. It is known that IGF-1 influences lipogenesis and the metabolism of androgen hormones, which may explain intensification of acne. Moreover, the influence of IGF-1 on increased levels of inflammatory cytokines in various types of cells, including sebocytes, was shown [61]. Along with the increase of IGF-1 concentration, the concentration of IL- β , IL-6, IL-8 and TNF- α increased [62]. Similar observations were made for NF- κ B, the concentration of which also increased with increasing IGF-1 level [62]. It turns out that a diet with a low glycaemic index may significantly reduce the size of the sebaceous glands and reduce the number of inflammatory lesions [59]. Moreover, a significant decrease in IGF-1 concentration was demonstrated in patients treated for 3 months with isotretinoin [63]. On the other hand, in another study, it was not confirmed that anti-acne treatment, both general and local, significantly decreased IGF-1 levels [64].

CONCLUSIONS

Based on the research conducted so far, it can be seen how important is the role played by IGF-1 in the pathogenesis of both cancers and inflammatory skin diseases. Despite effectiveness of many therapies in treatment of cancer and skin diseases, there are still many refractory cases. Therefore, from the clinical point of view, further research on IGF-1 is necessary, that would allow the development of targeted therapies and greater treatment effectiveness.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ku glikemicznym a ryzykiem rozwoju i zaostrzenia trądziku zwykłego [59].

Produkty o wysokim ładunku glikemicznym wywołują hiperinsulinemię oraz wiążą się ze wzrostem stężenia IGF-1. Potwierdzono, że wraz ze wzrostem stężenia IGF-1 dochodzi do nasilenia zmian trądzikowych [60]. Wiadomo, że IGF-1 wpływa na lipogenezę oraz na metabolizm hormonów androgenowych, czym można tłumaczyć nasilenie się trądziku. Ponadto wykazano oddziaływanie IGF-1 na wzrost stężenia cytokin zapalnych w różnego rodzaju komórkach, w tym sebocytach [61]. Wraz ze wzrostem stężenia IGF-1 wzrastało stężenie IL- β , IL-6, IL-8 oraz TNF- α [62]. Podobne obserwacje dotyczyły NF- κ B, którego stężenie także wzrastało wraz ze wzrostem stężenia IGF-1 [62]. Okazuje się, że dieta o niskim indeksie glikemicznym może istotnie zmniejszyć wielkość gruczołów łojowych, a także zredukować liczbę zmian zapalnych [59]. Ponadto wykazano znaczne zmniejszenie stężenia IGF-1 u pacjentów leczonych przez 3 miesiące izotretynoiną [63]. W innym badaniu nie stwierdzono, aby leczenie przeciwtrądzikowe, zarówno ogólne, jak i miejscowe, istotnie zmniejszało stężenie IGF-1 [64].

PODSUMOWANIE

Dotychczasowe wyniki badań wskazują, jak dużą rolę odgrywa IGF-1 w patogenezie nowotworów chorób zapalnych skóry. Pomimo skuteczności wielu terapii w leczeniu nowotworów i chorób skóry nadal obserwuje się liczne przypadki odporne na leczenie. Dlatego z punktu widzenia klinicznego ważne jest prowadzenie dalszych badań nad IGF-1, co pozwoliłoby na zastosowanie terapii celowanych i uzyskanie większej skuteczności leczenia.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Rinderknecht E., Humbel R.E.: The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978, 253, 2769-2777.
2. Niedźwiedzka A.: Insulinopodobny czynnik wzrostowy 1 (somatomedyna C) i jego białka wiążące 1 i 3 u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2000, 6, 51-58.
3. Józefiak A., Pacholska J., Kędzia W.: Rola IGF-1 i IGFBP w procesie neogenezy. *Perinatol Neonatol Ginekol* 2008, 1, 175-183.
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. Firth S.M., Baxter R.C.: Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev* 2002, 23, 824-854.
6. Forbes B.E., McCarthy P., Norton R.S.: Insulin-like growth factor binding proteins: a structural perspective. *Front Endocrinol* 2012, 3, 38.
7. Collet-Solberg P.F., Cohen P.: Genetics, chemistry and functions of the IGF/IGFBP system. *Endocrine* 2000, 12, 121-136.

8. **Obrepalska-Stepłowska A., Durzyński Ł., Goździcka-Józefiak A.:** Insulinopodobny czynnik wzrostu i białka z nim współdziałające. *Post Biochem* 2005, 51, 59-79.
9. **King E.R., Wong K.K.:** Insulin-like growth factor: current concepts and new developments in cancer therapy. *Recent Pat Drug Discov* 2012, 7, 14-30.
10. **Yakar S., Liu J.L., Stannard B., Butler A., Accili D., Sauer B., et al.:** Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96, 7324-7329.
11. **Clemmons D.R.:** Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012, 41, 425-443.
12. **Vestergaard P.F., Hansen M., Frystyk J., Orskov H., Flyvbjerg A.:** Serum levels of bioactive IGF1 and physiological markers of ageing in healthy adults. *Eur J Endocrinol* 2014, 170, 229-236.
13. **Noble P.W., Lake F.R., Henson P.M., Riches D.W.:** Hyaluronate activation of CD44 induces insulin-like growth factor-I expression by a tumour necrosis factor-alpha dependent mechanism in murine macrophages. *J Clin Invest* 1993, 91, 2368-2377.
14. **Arkins S., Rebeiz N., Brunke-Reese D.L., Biragyn A., Kelley K.W.:** Interferon-gamma inhibits macrophage insulin-like growth factor I synthesis at the transcriptional level. *Mol Endocrinol* 1995, 9, 350-360.
15. **Rosen C.J.:** Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins: clinical implications. *Clin Chem* 1999, 45, 1384-1390.
16. **Pollak M., Perdue J.F., Margolese R.G., Baer K., Richard M.:** Presence of somatomedin receptors on primary human breast and colon carcinomas. *Cancer Lett* 1987, 38, 223-230.
17. **Myal Y., Shiu R.P., Bhaumick B., Bala M.:** Receptor binding and growth-promoting activity of insulin-like growth factors in human breast cancer cells (T-47D) in culture. *Cancer Res* 1984, 44, 5486-5490.
18. **Monzavi R., Cohen P.:** IGFs and IGF-BPs: role in health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002, 16, 433-447.
19. **Delafontaine P., Song Y.H., Li Y.:** Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24, 435-444.
20. **Cory S., Huang A.C.S., Adams J.M.:** The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene* 2003, 22, 8590-8607.
21. **Pollak M.:** Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nature Rev Cancer* 2008, 8, 915-928.
22. **Chen B., Liu S., Xu W., Wang X., Zhao W., Wu J.:** IGF-1 and IGF-BP-3 and the risk of lung cancer: a meta-analysis based on nested case-control studies. *J Exp Clin Cancer Res* 2009, 28, 89.
23. **Cao Y., Lindstrom S., Schumacher F., Stevens V.L., Albanes D., Berdt S.I., et al.:** Insulin-like growth factor pathway genetic polymorphisms, circulating IGF1 and IGF-BP3, and prostate cancer survival. *J Natl Cancer Inst* 2014, 106, dju085.
24. **Georges R.B., Adwan H., Hamdi H., Hielscher T., Linnemann U., Berger M.R.:** The insulin-like growth factor binding proteins 3 and 7 are associated with colorectal cancer and liver metastasis. *Cancer Biol Ther* 2011, 12, 69-79.
25. **Yerushalmi R., Gelmon K.A., Leung S., Gao D., Cheang M., Pollak M., et al.:** Insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) in breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2012, 132, 131-142.
26. **Vilmar A., Santoni-Rugiu E., Garcia-Foncillas J., Huarraz M., Sorensen J.B.:** Insulin-like growth factor receptor 1 mRNA expression as a prognostic marker in advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2014, 34, 2991-2996.
27. **Thariat J., Bensadoun R.J., Etienne-Grimaldi M.C., Grall D., Penault-Llorca F., Dassonville O., et al.:** Contrasted outcomes to gefitinib on tumoral IGF1R expression in head and neck cancer patients receiving postoperative chemoradiation (GORTEC trial 2004-02). *Clin Cancer Res* 2012, 18, 5123-5133.
28. **Kim J.H., Choi D.S., Lee O.H., Oh S.H., Lippman S.M., Lee H.Y.:** Antiangiogenic antitumor activities of IGF-BP-3 are mediated by IGF-independent suppression of Erk1/2 activation and Egr-1-mediated transcriptional events. *Blood* 2011, 118, 2622-2631.
29. **Oh S.H., Kim W.Y., Lee O.H., Kang J.H., Woo J.K., Kim J.H.:** Insulin-like growth factor binding protein-3 suppresses vascular endothelial growth factor expression and tumor angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 2012, 103, 1259-1266.
30. **Hwang J.R., Cho Y.J., Lee Y., Park Y., Han H.D., Ahn H.J., et al.:** The C-terminus of IGF-BP-5 suppresses tumor growth by inhibiting angiogenesis. *Sci Rep* 2016, 23, 39334.
31. **Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A.:** Cancer statistics 2014. *CA Cancer J Clin* 2014, 64, 9-29.
32. **Xi Y., Nakajima G., Hamil T., Fodstad O., Riker A., Ju J.:** Association of insulin-like growth factor binding protein-3 expression with melanoma progression. *Mol Cancer Ther* 2006, 5, 3078-3084.
33. **Kanter-Lewensohn L., Dricu A., Girmila L., Wejde J., Larsson O.:** Expression of insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) and p27Kip1 in melanocytic tumors: a potential regulatory role of IGF-1 pathway in distribution of p27Kip1 between different cyclins. *Growth Factors* 2000, 17, 193-202.
34. **Satyamoorthy K., Li G., Vaidya B., Kalabis J., Herlyn M.:** Insulin-like growth factor-I-induced migration of melanoma cells is mediated by interleukin-8 induction. *Cell Growth Differ* 2002, 13, 87-93.
35. **Capolungo E.:** Insulin-like growth factors system and sporadic malignant melanoma. *Am J Pathol* 2011, 178, 26-31.
36. **Hilmi C., Larriere L., Giuliano S., Bille K., Ortonne J.P., Ballotti R.:** IGF-1 promotes resistance to apoptosis in melanoma cells through an increased expression of BCL2, BCL-X(L), and survivin. *J Invest Dermatol* 2008, 128, 1499-1505.
37. **Murekatete B., Shokohmand A., McGovern J., Mohanty L., Meinert C., Hollier B.G., et al.:** Targeting insulin-like growth factor-i and extracellular matrix interactions in melanoma progression. *Sci Rep* 2018, 8, 583.
38. **Oy G.F., Slipicevic A., Davidson B., Solberg Faye R., Maelandsmo G.M., Florenes V.A.:** Biological effects induced by insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in malignant melanoma. *Int J Cancer* 2010, 126, 350-361.
39. **Dar A.A., Majid S., Nosrati M., de Semir D., Federman S., Kashani-Sabet M.:** Functional modulation of IGF-binding protein-3 expression in melanoma. *J Invest Dermatol* 2010, 130, 2071-2079.
40. **Wang J., Ding N., Li Y., Cheng H., Wang D., Yang Q., et al.:** Insulin-like growth factor binding protein 5 (IGFBP5) functions as a tumor suppressor in human melanoma cells. *Oncotarget* 2015, 21, 20636-20649.
41. **Le Coz V., Zhu C., Devocelle A., Vazquez A., Boucheix C., Azzi S., et al.:** IGF-1 contributes to the expansion of melanoma-initiating cells through an epithelial-mesenchymal transition process. *Oncotarget* 2016, 7, 82511-82527.

42. Palma V., Altaba A.: Hedgehog-Gli signaling regulates the behaviour of cells with stem cell properties in the developing neocortex. *Development* 2004, 131, 337-345.
43. Fogarty M.P., Emmenegger B.A., Grasset L.L., Oliver T.G., Wechsler-Reya R.J.: Fibroblast growth factor blocks Sonic hedgehog signaling in precursors and tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104, 2973-2978.
44. Chen W., Tang T., Eastham-Anderson J., Dunlap D., Alicke B., Nannini M., et al.: Canonical hedgehog signaling augments tumor angiogenesis by induction of VEGF-A in stromal perivascular cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 108, 9589-9594.
45. Rao G., Pedone C.A., Del Valle L., Reiss K., Holland E.C., Fuhs D.W.: Sonic hedgehog and insulin-like growth factor signaling synergize to induce medulloblastoma formation from nestin-expressing neural progenitors in mice. *Oncogene* 2004, 23, 6156-6162.
46. Villani R.M., Waters M.J., Wainwright B.J.: Murine basal cell carcinoma leads to tumor-mediated alterations in endocrine IGF-1 signaling. *Endocr Relat Cancer* 2013, 20, 273-281.
47. Villani R.M., Adolphe C., Palmer J., Waters M.J., Wainwright B.J.: Patched 1 inhibits epidermal progenitor cell expansion and basal cell carcinoma formation by limiting IGFBP 2 activity. *Cancer Prev Res* 2010, 3, 1222-1234.
48. Hoeflich A., Reisinger R., Lahm H., Kiess W., Blum W.F., Kolb H.J., et al.: Insulin-like growth factor-binding protein 2 in tumorigenesis: protector or promoter? *Cancer Res* 2001, 61, 8601-8610.
49. Gündüz O., Gököz O., Erkin G., Akan T.: Comparison of growth hormone receptor, IGF-1R and IGFBP-3 between tumoral and non-tumoral areas in non-melanoma skin cancers. *Turk Patoloji Derg* 2013, 29, 185-192.
50. Jinli L., Yuanyuan G., Yuanyuna H., Haowei X., Suwen B., Jinhang Z., et al.: Effects of insulin-like growth factor binding protein 3 on apoptosis of cutaneous squamous cell carcinoma cells. *Onco Targets Ther* 2018, 11, 6569-6577.
51. Oh S.T., Eun Y.S., Yoo D.S., Park H.J., Kim T.Y., Cho B.K., et al.: Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in conventional cutaneous squamous cell carcinoma with different histological grades of differentiation. *Am J Dermatopathol* 2014, 36, 807-811.
52. Barreca A., Luca D.M., Del Monte P., Bondanza S., Damonte G., Cariola G., et al.: In vitro paracrine regulation of human keratinocyte growth by fibroblast-derived insulin-like growth factors. *J Cell Physiol* 1992, 15, 262-268.
53. Wraight C.J., White P.J., McKean S.C., Fogarty R.D., Venables D.J., Liepe I.J., et al.: Reversal of epidermal hyperproliferation in psoriasis by insulin like growth factor I receptor antisense oligonucleotides. *Nat Biotechnol* 2000, 18, 521-526.
54. Ristow H.: Increased synergistic effect of EGF and IGF-1 on DNA synthesis of cultured psoriatic keratinocytes. *Dermatology* 1997, 195, 213-219.
55. El-Komy M., Amin I., Zidan A., Kadry D., Zeid O.A., Shaker O.: Insulin-like growth factor-1 in psoriatic plaques treated with PUVA and methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011, 25, 1288-1294.
56. Fawzi M.M., Tawfik S.O., Eissa A.M., El-Komy M.H., Abdel-Halim M.R., Shaker O.G.: Expression of insulin-like growth factor-I in lesional and non-lesional skin of patients with morphea. *Br J Dermatol* 2008, 159, 86-90.
57. Oyuncu Orhan S., Tektemur A., Gözel N., Özeran İ.H., Yolbaş S., Yıldırım A., et al.: Octreotide ameliorates dermal fibrosis in bleomycin-induced scleroderma. *Turk J Med Sci* 2018, 48, 886-891.
58. Tan Y.Q., Zhang J., Du G.F., Lu R., Chen G.Y., Zhou G.: Altered autophagy-associated genes expression in T cells of oral lichen planus correlated with clinical features. *Mediators Inflamm* 2016, 2016, 4867368.
59. Kwon H.H., Yoon J.Y., Hong J.S., Jung J.Y., Park M.S., Suh D.H.: Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2012, 92, 241-246.
60. Cappel M., Mauger D., Thiboutot D.: Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol* 2005, 141, 333-338.
61. Im M., Kim S.Y., Sohn K.C., Choi D.K., Lee Y., Seo Y.J., et al.: Epigallocatechin-3-gallate suppresses IGF-I-induced lipogenesis and cytokine expression in SZ95 sebocytes. *J Invest Dermatol* 2012, 132, 2700-2708.
62. Kim H., Moon S.Y., Sohn M.Y., Lee W.J.: Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. *Ann Dermatol* 2017, 29, 20-25.
63. Karadag A.S., Ertugrul D.T., Tatal E., Akin K.O.: Short-term isotretinoin treatment decreases insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 levels: does isotretinoin affect growth hormone physiology? *Br J Dermatol* 2010, 162, 798-802.
64. Rodighiero E., Bertolani M., Saleri R., Pedrazzi G., Lotti T., Feliciani C., et al.: Do acne treatments affect insulin-like growth factor-1 serum levels? A clinical and laboratory study on patients with acne vulgaris. *Dermatol Ther* 2020, doi: 10.1111/dth.13439.

Received: 26.11.2019

Accepted: 9.06.2020

Otrzymano: 26.11.2019 r.

Zaakceptowano: 9.06.2020 r.

How to cite this article

Marek-Safiejko M., Myśliwiec H., Bączczyk J., Flisiak I.: The role of insulin-like growth factor-1 in the pathogenesis of cancer and inflammatory skin diseases. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2020, 107, 349-360. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.99879>.