

Anita Chudecka-Głaz, Izabella Rzepka-Górska

Received: 30.08.2004

Accepted: 11.05.2005

Published: 30.06.2005

The relationship between inhibin, activin and ovarian cancer

Związek inhibiny i aktywiny z rakiem jajnika

Связь между ингибином и активином и раком яичника

Correspondence to: Katedra i Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt PAM, al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, tel. (0*91) 466 13 32, 466 13 33, faks (0*91) 466 13 34.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Izabella Rzepka-Górska

Source of financing: Department own sources

Summary

Inhibin and activin represent TGF- β growth factors, a family of compounds of a similar chemical structure but significantly different function. Inhibin is produced in the granular cells of the ovarian follicles as well as in the luteal cells of the corpus luteum. The presence of activin was confirmed in the granular cells, hypophysis and hypothalamus. The basic physiological function of these glycoproteins is controlling the hypothalamus-hypophysis-ovaries feedback axis. Inhibin is a renowned neoplastic marker in assessing the efficacy of the surgical treatment, in monitoring and detection of early relapses in patients with granulosa cell tumours. Using RIA tests, elevated inhibin concentrations can be detected in about 80% of the patients with mucous epithelial neoplasms of the ovary. Activin is also likely to be a valuable marker, especially in diagnosing a recurrence of the disease. Both inhibin and activin are involved in the process of proliferation in ovarian cancers. In experimental mice deprived of inhibin, a rapid growth of the tumours occurs, which, in turn, implies that this compound is a negative regulator of proliferation. Simultaneously, high FSH concentrations prove that gonadotropins take an active part in the ovarian carcinogenesis. Unlike inhibin, which seems to protect from high gonadotropin concentrations and inhibit proliferation, activin is considered in numerous studies to be a factor that intensifies proliferation of the ovarian cancer cells, hence contributing to the disease progression.

Key words: ovarian cancer, inhibin, activin, gonadotropins

Streszczenie

Inhibina i aktywina są przedstawicielami rodziny czynników wzrostu TGF- β , które mają bardzo podobną budowę chemiczną, ale różnią się znacznie między sobą funkcją. Inhibina powstaje w komórkach ziarnistych pęcherzyków jajnikowych i lutealnych ciała żółtego, a obecność aktywiny potwierdzono w komórkach ziarnistych, przysadce mózgowej i podwzgórze. Podstawową fizjologiczną funkcją tych glikoprotein jest udział w kontrolowaniu układu podwzgórze-przysadka-jajnik. Inhibina jest uznanym markerem nowotworowym w kontrolowaniu skuteczności leczenia operacyjnego, monitorowaniu oraz we wczesnym rozpoznawaniu wznowy u pacjentek z ziarniszczakiem. Za pomocą testów RIA można wykryć podwyższone wartości inhibiny u około 80% pacjentek ze śluzowymi nowotworami nabłonkowymi jajnika. Prawdopodobnie również aktywina może pełnić funkcję markera nowotworowego, zwłaszcza w rozpoznaniu nawrotów choroby. Inhibina i aktywina są zaangażowane w procesy proliferacji raków jajnika. U eksperymentalnych myszy pozbawionych inhibiny dochodzi do szybkiego wzrostu guzów nowotworowych, co pozwala sądzić, że jest ona negatywnym regulatorem procesów proliferacyjnych. Jednocześnie stwierdzane u tych zwierząt wysokie wartości FSH pozwalają przypuszczać, że gonadotropiny biorą aktywny udział w procesie karcinogenezy jajnikowej. W przeciwieństwie do inhibiny, która wydaje się pełnić rolę ochronną w stosunku do wysokich wartości gonadotropin

i hamować procesy proliferacji, aktywina w wielu badaniach jest postrzegana jako czynnik nasilający procesy proliferacyjne komórek raka jajnika, odpowiadający za progresję procesu chorobowego.

Słowa kluczowe: rak jajnika, inhibina, aktywina, gonadotropiny

Содержание

Ингибин и активин являются представителями семьи факторов роста лимфоцитов Т – ТГФ-β, которые имеют очень сходную химическую структуру, но значительно отличаются выполняемыми функциями. Ингибин образуется в зернистых клетках везикулярных и лютеиновых фолликул желтого тела, а содержание активина подтверждено в зернистых клетках, нижнем мозговом придатке и подбугорной области. Основной физиологической функцией упомянутых гликопротеин является участие в контроле системы: подбугорная область-приставка-яичник. Ингибин является признанным маклером новообразований при контроле эффективности операционного лечения, мониторинге, а также при раннем распознавании рецидива у женщин страдающих гранулезоклеточной опухолью. При помощи радиоиммунологических исследований (сокращение английского названия РИА) можно обнаружить повышенную величину ингибина у около 80% пациентов страдающих слизистыми новообразованиями эпителия яичника. По всей вероятности также активин может выполнять функцию маклера новообразований, особенно при распознавании рецидивов заболевания. Ингибин и активин вовлекаются в процессы пролиферации раковых опухолей яичника. У экспериментальных мышей лишенных ингибина можно было наблюдать быстрое развитие опухолей новообразований. На этом основании можно сделать вывод, что он является отрицательным регулятором процессов пролиферации. Одновременно наблюдаемые у упомянутых животных высокие показатели фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) дают основание считать, что гонадотропные гормоны принимают активное участие в процессе канцерогенеза (онкогенеза) яичника. В отличие от ингибина, который как кажется исполняет предохранительную роль в отношении высоких показателей гонадотропина и торможении процессов пролиферации, активин во многих исследованиях рассматривается как фактор усиливающий процессы пролиферации клеток рака яичника, ответственный за развитие болезненного процесса.

Ключевые слова: рак яичника, ингибин, активин, гонадотропины

The existence of a non-steroid compound regulating the function of the anterior lobe of the hypophysis was first suggested in 1923 by Mottram and Cramer⁽¹⁾, who observed, on post mortem examinations, a hypertrophy of "castration cells" of the anterior lobe of the hypophysis, resulting from the irradiation of testicles in rats. The name inhibin was introduced by McCullagh in 1932, after a series of experiments⁽²⁾. For many years, inhibin was thought to be produced only by mammal testicles. It was not until 1976 that inhibin was isolated from the follicular fluid. Since the early 1980s, there has been a lot of research on the function of inhibin and its role in the regulation of the hypothalamus-hypophysis-ovary axis.

On extracting and isolating inhibin, it became clear that there must be another compound exhibiting a contrary function to inhibin, i.e. activating the secretion of some tropic pituitary hormones. To reflect its function, it was named activin. A group of compounds of a similar function but a different chemical structure was identified, e.g. follistatin, isolated from the ovarian and pituitary cells⁽³⁾. Inhibin and activin belong to the family of growth factors TGF-β, the compounds of a similar chemical structure but significantly different function. Inhibin, a glycoprotein of the molecular mass of 31 kD, is a heterodimer

Istnienie niesterydowego związku mogącego regulować funkcję przedniego płata przysadki mózgowej zostało po raz pierwszy zasugerowane w 1923 roku przez Mottrama i Cramera⁽¹⁾, którzy po napromieniowaniu jąder szczura zaobserwowali w badaniu autopsyjnym przerost nazywanych przez nich „komórek kastracyjnych” przedniego płata przysadki. Nazwę inhibina, po wykonaniu szeregu eksperymentów, wprowadził w 1932 roku McCullagh⁽²⁾. Przez wiele lat uważano, że inhibina jest związkiem produkowanym tylko przez jądro ssaków. Dopiero w 1976 roku została ona wyizolowana z płynu pęcherzykowego. Od wczesnych lat osiemdziesiątych do dnia dzisiejszego trwają liczne badania nad funkcją tego związku i jej udziałem w regulacji osi podwzgórze-przysadka-jajnik.

Podczas badań nad ekstrakcją i izolowaniem inhibiny okazało się oczywistym, że istnieje również inny związek wywierający przeciwne do inhibiny działanie aktywujące wydzielanie pewnych hormonów tropowych przysadki. Otrzymał on nazwę aktywina, od aktywującej roli tego związku. Do grupy czynników o podobnym działaniu, lecz różnej budowie, należy również follistatyna izolowana z komórek jajnika i przysadki mózgowej⁽³⁾.

Inhibina i aktywina są członkami rodziny czynników wzrostu TGF-β, które mają bardzo podobną budowę

composed of α and β subunits, hence existing in 2 forms: inhibin A (α , β A) and inhibin B (α , β B). Activin, also a glycoprotein, is a heterodimer of 24 kD, composed only of the β subunit. There are 3 different activin forms: activin A (β A, β A), activin B (β B, β B) and activin AB (β A, β B)⁽³⁾.

The basic role of inhibin and activin is the endocrine control of the hypothalamus-hypophysis-ovary axis⁽³⁾. Molecular mechanisms of activin's action have been precisely determined. Activin is known to act by means of 2 types and 4 subtypes of receptors (ActRIA, ActRIB, ActRIIA, ActRIIB) cooperating in the cell signals transduction⁽⁴⁾. Inhibin mechanisms have not been discovered so far. It is generally conceived that inhibin may act as activin receptors inhibitor but it has little affinity to these receptors. Undoubtedly, there must be other receptor sites for inhibin. Most probably, it is proteins of the molecular mass of 41 and 124 kD, high affinity to inhibin, their presence proved in ovaries, hypophysis, adrenal glands and bones⁽⁵⁾.

In the premenopausal period, a decrease in the concentration of first inhibin A and then inhibin B is observed. The assessment of these non-steroid compounds is a valuable marker of the ovarian ageing^(6,7).

Postmenopausally, inhibin B is absent whereas inhibin A can still be detected in lower concentrations. This fact proves indirectly that inhibin A is also produced outside the gonads, most probably in adrenal glands^(6,7). As far as various gynaecological pathologies are concerned, inhibin concentration proves a handy marker in endometriosis, polycystic ovaries syndrome and inflammations⁽⁸⁻¹⁰⁾. Activin has been proved to take part in the acute phase reaction, together with interleukin 1, interleukin 6 and follistatin⁽⁹⁾.

The most interesting but also controversial issue is the relationship between inhibin, activin and ovarian malignancies⁽¹¹⁻¹⁴⁾. It is agreed that an early diagnosis of an ovarian malignancy as well as its recurrence is crucial to the therapy being successful. This is why determining the concentration of inhibin and activin as potential neoplastic markers seems promising. Using radioimmunoassays, Lappohn et al.⁽¹⁵⁾ found that inhibin concentration in women with granuloma-cell tumours was significantly elevated. The inhibin level was much higher than in healthy women in the reproductive period⁽¹⁵⁾. Inhibin concentrations determined by RIA test or, presently, inhibin B determined by ELISA have become very handy in monitoring and an early diagnosis of a recurrence in patients with folliculoma⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Further research revealed that the radioimmunoassay allowed of diagnosing 80% of the cases of mucous ovarian carcinoma⁽²⁰⁾. However, this method was only capable of determining the α subunit, both free and bound in the heterodimers of inhibin A and B. Hence, it did not explain which of the two inhibin types contributed to its elevated concentration.

It was not until Groome's specific immunoenzymatic

chemiczną, ale różnią się znacznie między sobą funkcją. Inhibina jest glikoproteina o masie cząsteczkowej 31 kD, heterodimerem składającym się z podjednostek α i β , tworzącym tym samym dwie formy inhibiny: inhibinę A (α , β A) oraz inhibinę B (α , β B). Aktywina jest również glikoproteina, homodimerem, posiada masę cząsteczkową 24 kD i jest zbudowana tylko z podjednostki β . Istnieją 3 różne formy aktywiny: aktywina A (β A, β A), aktywina B (β B, β B) oraz aktywina AB (β A, β B)⁽³⁾.

Podstawową rolą inhibiny i aktywiny jest udział w endokrynnym kontrolowaniu funkcji układu podwzgórze-przysadka-jajnik⁽³⁾.

Molekularne mechanizmy działania aktywiny zostały dokładnie określone. Wiadomo, że aktywina działa za pośrednictwem 2 typów i 4 podtypów receptorów (ActRIA, ActRIB, ActRIIA, ActRIIB), które ściśle ze sobą współpracują w przekazywaniu informacji komórkowej⁽⁴⁾. Nie ma natomiast ustalonych mechanizmów działania inhibiny. Wiadomo, że może funkcjonować jako antagonist receptorów aktywiny, ale powinowactwo do nich jest bardzo niewielkie. Nie budzi więc wątpliwości fakt konieczności istnienia innych miejsc receptorowych inhibiny. Najprawdopodobniej są to białka o masie cząsteczkowej 41 i 124 kD, które mają duże powinowactwo do inhibiny i zostały opisane w tkance jajnikowej, przysadce, nadnerczach i w kościach⁽⁵⁾.

W okresie przedmenopauzalnym obserwuje się początkowo obniżenie stężenia inhibiny A, a następnie inhibiny B. Ocena tych niesterydowych związków jest bardzo dobrym markerem starzenia się jajników^(6,7).

W postmenopauzie nie stwierdza się obecności inhibiny B, natomiast w niższych stężeniach cały czas występuje inhibina A, co pośrednio świadczy o jej pozagonadalnej produkcji najprawdopodobniej przez nadnercza^(6,7). Spośród patologii ginekologicznych przydatność oznaczania inhibiny została zbadana między innymi w endometriozie, zespole policystycznych jajników oraz stanach zapalnych⁽⁸⁻¹⁰⁾. Wykazano, że aktywina może brać udział w reakcji ostrej fazy przy udziale interleukiny 1, interleukiny 6 oraz follistatyny⁽⁹⁾.

Najwięcej zainteresowania i jednocześnie kontrowersji budzi jednak związek inhibiny i aktywiny z nowotworami jajnika⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Wiadomo, że wczesne rozpoznanie złośliwych nowotworów jajnika, jak również wznowy procesu nowotworowego, to podstawa powodzenia terapii przeciwnowotworowej. Dlatego też pewne nadzieje wiązane są z oznaczaniem inhibiny i aktywiny jako potencjalnych markerów nowotworowych. Lappohn i wsp.⁽¹⁵⁾ za pomocą metody radioimmunologicznej stwierdzili znacznie podwyższone stężenia inhibiny u kobiet z ziarnistczakiem. Poziomy inhibiny u tych pacjentek znacznie przewyższały stężenie obserwowane u zdrowych kobiet w okresie reprodukcyjnym⁽¹⁵⁾. Inhibina oznaczana metodą RIA, a obecnie inhibina B oznaczana testami ELISA, stały się bardzo pomocne w kontrolowaniu skuteczności leczenia operacyjnego, monitorowaniu oraz we wcze-

assays were introduced that the two inhibin types could be determined separately^(21,22).

According to the research carried out over the last 2-3 years, the RIA method was more specific for epithelial malignancies, despite a complicated and long (5 days) analytical procedures^(23,24). But it was thanks to ELISA tests that it became clear that inhibin A could be a very important prognostic factor in epithelial malignancies⁽²⁵⁾. Interestingly enough, inhibin released by folliculoma tumours originated a negative feedback with FSH, which, in turn, confirmed its biologically active character⁽¹⁹⁾. Inhibin forms found in the serum of patients with epithelial malignancies, according to some authors, are biologically inactive and have no correlation with FSH levels^(23,24). Determining activin concentrations in patients with epithelial ovarian malignancies became feasible after specific immunoenzymatic assays had been introduced. Scanty as the published data are, activin A concentration proved elevated in patients with epithelial malignancies of the ovary⁽²⁶⁾, and, in addition, its level correlated with the persistent and recurrent disease⁽²⁷⁾.

Apart from the inhibin and activin being used as markers, the possibility of their contribution to the aetiopathogenesis of epithelial neoplasms of the ovary appears interesting⁽²⁸⁻³²⁾. Both activin and inhibin belong to a group of proteins regulating the cell growth and differentiation, except from their endocrine, paracrine and autocrine effect in the hypothalamus-hypophysis-ovary axis.

This assumption was based on the research of Matzuk et al.⁽³⁰⁾ in which 100% of transgenic mice deprived of inhibin developed ovarian and testicle malignancies within 4 weeks and died within 18 weeks. Female mice developed multiventricular, haemorrhagic ovarian tumours, histopathologically identified as mixed granulosa or Sertoli-cell tumours. They were accompanied by numerous clinical symptoms such as cachexia, vision disorders, hepatic necrosis and elevated levels of oestradiol, activin and follitropin. In view of all these, Matzuk et al.⁽²⁹⁾ counted inhibin among suppressive proteins.

Depriving mice of both inhibin and p27 protein results in malignancy development 2 weeks earlier as well as death after 8, not 18, weeks⁽¹³⁾. The ability of ovarian cancer cells to produce inhibin is considered by some authors as a local defensive mechanism protecting from the harmful effect of gonadotropins^(13,17,33). Patients with higher inhibin levels were proved to have a better survival rate⁽¹⁷⁾.

Many studies suggest the role of gonadotropins in aetiopathogenesis of ovarian cancer⁽³⁴⁻³⁹⁾ and assume many possible mechanisms⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. According to Schiffenbauer et al.⁽⁴¹⁾, gonadotropins are capable of activating the endothelial growth factor (VEGF), which, in turn, enhances angiogenesis in small cancer foci. Sun et al.⁽⁴⁴⁾ proved that women with ovarian cancer exhibited significantly higher VEGF levels correlating with the patients' general condition. On adding gonadotropins to ovarian cancer cell

snym rozpoznawaniu wznowy u pacjentek z ziarniszcakiem⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Dalsze badania udowodniły, że metoda radioimmunologiczna oznaczania inhibiny pozwala na wykrycie 80% przypadków guzów jajnika o śluzowym typie histopatologicznym⁽²⁰⁾. Jednak metoda ta wykrywała tylko podjednostkę α zarówno wolną, jak i tę wchodzącą w skład heterodimeru obu inhibin i nie pozwalała odpowiedzieć na pytanie, która z nich jest w rzeczywistości podwyższona – inhibina A czy inhibina B? Dopiero wprowadzenie specyficznych immunoenzymatycznych testów Groome'a pozwoliło na oznaczanie różnych typów inhibiny^(21,22).

Badania ostatnich 2-3 lat dowodzą, że metoda RIA, mimo bardzo skomplikowanego i długiego, bo trwającego aż 5 dni toku analitycznego, była bardziej swoista w odniesieniu do nowotworów nabłonkowych^(23,24). Jednak dzięki testom ELISA okazało się, że inhibina A może być bardzo ważnym czynnikiem prognostycznym w złośliwych nowotworach nabłonkowych⁽²⁵⁾. Ciekawy wydaje się fakt, że inhibina produkowana przez ziarniszcakę wywoływała ujemne sprzężenie zwrotne z FSH, co świadczy o jej biologicznie aktywnym charakterze⁽¹⁹⁾. Formy inhibiny stwierdzone w surowicy pacjentek z nowotworami nabłonkowymi są w badaniach niektórych autorów biologicznie nieaktywne i nie korelują z poziomami FSH^(23,24). Możliwość badania zachowania aktywiny u pacjentek z nabłonkowymi nowotworami jajnika powstała wraz z wprowadzeniem do użytku swoistych immunoenzymatycznych testów. W niewielu dotychczas opublikowanych pracach wykazano, że aktywina A jest podwyższona u pacjentek z nabłonkowymi nowotworami jajnika⁽²⁶⁾, a dodatkowo jej poziom koreluje z przetrwałą i nawrotową chorobą nowotworową⁽²⁷⁾.

Możliwość udziału inhibiny i aktywiny w etiopatogenezie nabłonkowych nowotworów jajnika wydaje się jeszcze bardziej ciekawa niż aspekt potencjalnej roli inhibiny jako markera nowotworowego⁽²⁸⁻³²⁾. Ponieważ aktywina i inhibina należą do grupy białek zaangażowanych w procesy wzrostu i różnicowania komórek, ich rola poza działaniem endokrynnym, parakrynnym i autokrynnym w regulowaniu osi podwzgórze-przysadka-jajnik najprawdopodobniej polega również na regulacji procesów proliferacji i różnicowania komórkowego.

Podstawą do takiego założenia były eksperymentalne badania Matzuka i wsp.⁽³⁰⁾, w których u pozbawionych inhibiny transgenicznych myszy w 100% w ciągu 4 tygodni rozwijały się nowotwory jajnika i jądra prowadzące do śmierci osobników w ciągu 18 tygodni. U osobników żeńskich dochodziło do rozwoju w jajnikach wielokomorowych, krwotocznych guzów o charakterze *mixed granulosa* i *Sertoli cell*. Towarzyszyły temu liczne inne objawy kliniczne, jak kacheksja, zaburzenia widzenia, martwica komórek wątrobowych oraz podwyższone poziomy estradiolu, aktywiny i follitropiny. Dlatego też Matzuk i wsp.⁽²⁹⁾ zaliczyli inhibinę do grupy białek supresorowych.

culture, often in doses similar to those in postmenopausal women, the proliferation of cancer cells is accelerated^(40,42,43). Additionally, the peritoneal dissemination, so typical of the ovarian cancer, may stem from gonadotropins enhancing the cell adhesion⁽⁴⁵⁾.

Contrarily to inhibin, considered as a protective factor (suppressor protein), activin, according to most studies, seems to be responsible for the cancer proliferation. Nevertheless, differences between these studies are sometimes substantial^(12,13,19,28,46). Activin increases the proliferation rate in OVCAR3 cell culture, hence it is likely to act as an autocrine regulator in cancer cells⁽¹²⁾. The same author obtained contrary results when researching immortalised cells of the ovarian surface epithelium. Apparently, activin, together with TGF- β , could cause apoptosis of the cancer cells in some cases⁽⁴⁶⁾. The proliferative effect of activin can yet be modulated by follistatin^(13,38). The expression of inhibin, activin and activin receptors was proved by many authors in granulosa cell tumours and epithelial malignancies of the ovary^(32,47-49). By using different methods, different result were obtained. According to most authors, folliculoma tumours are characterised by the expression of both α and β subunit, whereas only the β subunit is present in epithelial tumours^(19,48,50). However, elevated inhibin concentrations in patients with the ovarian cancer suggest that it must be produced by these tumours^(18,20). Mostly, it is the stroma of the tumour that is responsible for the synthesis of the α subunit and hence inhibin^(32,48).

Further research on inhibin and activin in epithelial malignancies of the ovary, our centre included, is likely to finally evaluate their usefulness as markers and their role in the ovarian carcinogenesis.

BIBLIOGRAPHY: PIŚMIENNICTWO:

1. Mottram J.C., Cramer W.: On the general effects of exposure to radium on metabolism and tumour growth in the rat and the special effects on testis and pituitary. *Q. J. Exp. Physiol. Cong. Med. Sci.* 1923; 13: 209-229.
2. McCullagh D.R.: Dual endocrine activity of the testes. *Science Wash DC* 1932; 76: 19-20.
3. Wallace E.M., Healy D.L.: Inhibins and activins: roles in clinical practice. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 103: 945-956.
4. Peng C., Mukai T.S.: Activins and their receptors in female reproduction. *Biochem. Cell. Biol.* 2000; 78: 261-279.
5. Farnworth P.G., Harrison C.A., Leembruggen P. i wsp.: Inhibin binding sites and proteins in pituitary, gonadal, adrenal and bone cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001; 180: 63-71.
6. Burger H.G., Cahir N., Robertson D.M. i wsp.: Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women. *Clin. Endocrinol.* 1998; 48: 809-813.
7. Danforth D.R., Arbogast L.K., Mroueh M.S. i wsp.: Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. *Fertil. Steril.* 1998; 70: 119-123.
8. Akande A.V., Assel S.D., Keasy S.D. i wsp.: Inhibin A, inhibin B and activin A in follicular fluid of infertile women

Pozbawienie myszy inhibiny i jednocześnie białka p27 powoduje rozwój nowotworu w jajniku o dwa tygodnie wcześniej i śmierć po 8, a nie po 18 tygodniach⁽¹³⁾. Możliwość produkcji inhibiny przez komórki raka jajnika u kobiet jest przez niektórych autorów interpretowana jako miejscowy mechanizm obronny przed niekorzystnym wpływem gonadotropin^(13,17,33). Wykazano dłuższe przeżycia pacjentek z wysokimi poziomami inhibiny⁽¹⁷⁾.

Istnieje wiele prac sugerujących udział gonadotropin w etiopatogenezie raka jajnika⁽³⁴⁻³⁹⁾, a mechanizm ich niekorzystnego działania jest tłumaczony na wiele sposobów⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. Schiffenbauer i wsp.⁽⁴¹⁾ uważają, że gonadotropiny mają zdolność aktywowania śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) pobudzającego angiogenezę w małych ogniskach nowotworowych. Sun i wsp.⁽⁴⁴⁾ wykazali, że u kobiet z rakiem jajnika występują statystycznie istotnie wyższe wartości VEGF, które korelują z aktualnym stanem klinicznym pacjentek. Dodanie gonadotropin do hodowli komórkowych raka jajnika, często w dawkach odpowiadających stężeniom FSH u kobiet w okresie postmenopauzalnym, nasila proliferację komórek nowotworowych^(40,42,43). Rozsiew komórek raka jajnika w otrzewnej tak charakterystyczny dla tej jednostki chorobowej może być wynikiem nasilania przez gonadotropiny adhezji komórek raka jajnika⁽⁴⁵⁾.

O ile inhibina uważana jest za czynnik ochronny (białko supresorowe), o tyle większość prac sugeruje, że aktywina jest odpowiedzialna za proliferację nowotworową. Różnice w wynikach badań są czasami dość znaczne^(12,13,19,28,46). Nasilanie proliferacji przez aktywinę w liniach komórkowych OVCAR3 sugeruje, że może ona działać jako autokryny regulator nasilający proliferację nowotworową⁽¹²⁾. Badania tego samego autora na podstawie uniesmiertelnionych komórek nabłonka powierzchniowego jajnika dały zupełnie przeciwstawne wyniki sugerujące, że aktywina razem z TGF- β może w niektórych sytuacjach powodować apoptozę komórek nowotworowych⁽⁴⁶⁾. Efekt proliferacyjny aktywiny może być jednak modulowany przez follistatinę^(13,28).

Ekspresję inhibiny i aktywiny oraz receptorów aktywinowych w ziarniszczykach i nabłonkowych nowotworach jajnika wykazało wielu autorów^(32,47-49). Posługując się zróżnicowanymi metodami badawczymi, osiągnięto wyniki różniące się między sobą. Większość autorów podaje, że w ziarniszczykach stwierdza się ekspresję zarówno podjednostki α , jak i β , natomiast guzy nabłonkowe wykazują tylko obecność podjednostki β ^(19,48,50). Jednak podwyższone poziomy inhibiny u pacjentek w okresie postmenopauzalnym z rakiem jajnika sugerują, że musi być ona jednak produkowana przez te nowotwory^(18,20). Okazało się, że to podścielisko guza w większości przypadków jest odpowiedzialne za produkcję podjednostki α i tym samym inhibiny^(32,48).

Wydaje się, że dalsze badania nad zachowaniem inhibiny i aktywiny w nabłonkowych nowotworach jajnika prowadzone przez wielu badaczy, również w naszym ośrod-

ku, pozwolą na ostateczne określenie przydatności tych czynników jako markerów nowotworowych i ich udziału w procesach nowotworzenia jajnikowego.

- with tubal damage, unexplained infertility and endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000; 43: 61-69.
9. de Kretser D.M., Hedger M.P., Philips D.J.: Activin A and follistatin: their role in the acute phase reaction and inflammation. *J. Endocrinol.* 1999; 161: 195-198.
 10. Magoffin D.A., Jakimiuk A.J.: Inhibin A, inhibin B and activin A concentrations in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 1998; 13: 2693-2698.
 11. Ala Fossi S.L., Maenpaa J., Blauer M. i wsp.: Inhibin A, B and pro- α C in serum and peritoneal fluid in postmenopausal patients with ovarian tumours. *Eur. J. Endocrinol.* 2000; 142: 334-339.
 12. Choi Y.L., Kim H.S., Ahn G.: Immunoexpression of inhibin α subunit, inhibin/activin β A subunit and CD99 in ovarian tumours. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2000; 124: 563-569.
 13. Cipriano S.C., Chen L., Burns H. i wsp.: Inhibin and p27 interact to regulate gonadal tumorigenesis. *Mol. Endocrinol.* 2001; 15: 985-996.
 14. Depasquale S., Lambert-Messerlian G., Quddus M.R. i wsp.: Molecular analysis of inhibin A and activin A subunit gene loci in epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2002; 12: 443-447.
 15. Lappohn R.E., Burger H.G., Bouma J. i wsp.: Inhibin as a marker for granulosa cell tumour. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 790-793.
 16. Blaakaer J., Hogdall C.K., Hording U. i wsp.: Hormonal factors and prognosis in epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1993; 51: 21-27.
 17. Blaakaer J., Micic S., Morris I.D. i wsp.: Immunoreactive inhibin-production in postmenopausal women with malignant epithelial ovarian tumours. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Rep. Biol.* 1993; 52: 105-110.
 18. Burger H.G., Robertson D.M., Cahir N. i wsp.: Characterization of inhibin immunoreactivity in postmenopausal women with ovarian tumours. *Clin. Endocrinol.* 1996; 44: 413-418.
 19. Cooke I., O'Brien F.M., Charnock F.M. i wsp.: Inhibin as a marker for ovarian cancer. *Br. J. Cancer* 1995; 71: 1046-1050.
 20. Healy D.L., Burger H.G., Marners P. i wsp.: Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumours. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1539-1542.
 21. Groome N.P., Illingworth P.J., O'Brien M. i wsp.: Detection dimeric inhibin throughout the human menstrual cycle by two-site enzyme immunoassay. *Clin. Endocrinol.* 1994; 40: 717-723.
 22. Groome N.P., Tsigou A., Cranfield M. i wsp.: Enzyme immunoassays for inhibins, activins and follistatins. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001; 180: 73-77.
 23. Robertson D.M., Burger H.G., Fuller P.J.: Inhibin/activin and ovarian cancer. *Endocr. Relat. Cancer* 2004; 11: 35-49.
 24. Robertson D.M., Stephenson T., Pruyssers E. i wsp.: Characterization of inhibin forms and their measurement by inhibin alpha-subunit ELISA in serum from postmenopausal women with ovarian cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 816-824.
 25. Frias A.E. Jr, Li H., Keeney G.L. i wsp.: Preoperative serum level of inhibin A is an independent prognostic factor for the survival of postmenopausal women with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 465-471.
 26. Menon U., Riley S.C., Thomas J. i wsp.: Serum inhibin, activin and follistatin in postmenopausal women with epithelial ovarian carcinoma. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 107: 1069-1074.
 27. Lambert-Messerlian G.M., DePasquale S.E., Maybruck W.M. i wsp.: Secretion of activin A in recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1999; 74: 93-97.
 28. Delbaere A., Sidis Y., Schneyer A.L.: Differential response to exogenous and endogenous activin in human ovarian teratocarcinoma-derived cell line (PA-1): Regulation by cell surface follistatin. *Endocrinology* 1999; 140: 2463-2470.
 29. Matzuk M.M., Finegold M.J., Su J. i wsp.: α inhibin is a tumour suppressor gene with gonadal specificity in mice. *Nature* 1992; 360: 313-319.
 30. Matzuk M.M., Finegold M.J., Mather J.P. i wsp.: Development of cancer cachexia-like syndrome and adrenal tumours in inhibin-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 8817-8821.
 31. Matzuk M.M.: In search of binding – identification of inhibin receptors. *Endocrinology* 2000; 141: 2281-2284.
 32. Zheng W., Luo M.P., Welt C. i wsp.: Imbalanced expression of inhibin and activin subunits in primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 1998; 69: 23-31.
 33. Chudecka-Głaz A., Rzepka-Górska I., Kosmowska B.: Inhibin A levels in cyst fluid from epithelial ovarian tumors. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2004; 83: 501-503.
 34. Ohtani K., Sakamoto H., Kikuchi A. i wsp.: Follicle-stimulating hormone promotes the growth of human epithelial ovarian cancer cells through the protein kinase C-mediated system. *Cancer Lett.* 2001; 166: 207-213.
 35. Wang J., Lin L., Parkash V. i wsp.: Quantitative analysis of follicle-stimulating hormone receptor in ovarian epithelial tumours: a novel approach to explain the field effect of ovarian cancer development in secondary müllerian systems. *Int. J. Cancer* 2003; 103: 328-334.
 36. Rzepka-Górska I., Chudecka-Głaz A., Kosmowska B.: FSH and LH serum/tumour fluid ratios and malignant tumours of the ovary. *Endocr. Relat. Cancer* 2004; 11: 315-321.
 37. Rzepka-Górska I., Chudecka-Głaz A., Kośmider M., Malecha J.: GnRH analogues as an adjuvant therapy for ovarian cancer patients. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2003; 81: 199-205.
 38. Chudecka-Głaz A., Rzepka-Górska I.: Gonadotropins and ovarian cancer at women after menopause. *Antyaging* 2003; 5: 80-83.
 39. Chudecka-Głaz A., Rzepka-Górska I., Kosmowska B.: Gonadotropin (LH, FSH) levels in serum and cyst fluid in epithelial tumours of the ovary. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2004; 270: 151-156.
 40. Kurbacher C.M., Jager W., Kurbacher J.A. i wsp.: Influence of human luteinizing hormone on cell growth and CA 125 secretion of primary epithelial ovarian carcinoma in vitro. *Tumour Biol.* 1995; 16: 374-384.
 41. Schiffenbauer Y.S., Abramovitch R., Meir G. i wsp.: Loss of ovarian function promotes angiogenesis in human ovarian carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 13203-13208.
 42. Syed V., Uliński G., Mok S.C., Ho S.M.: Reproductive hormone-induced, STAT3-mediated interleukin 6 action in normal and malignant human ovarian surface epithelial cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 617-629.
 43. Wimalasena J., Dostal R., Meehan D.: Gonadotropins, estradiol, and growth factors regulate epithelial ovarian cancer cell growth. *Gynecol. Oncol.* 1992; 46: 345-350.

44. Sun L.X., Wu Y., Han H.Q., Wang Q.H.: Serum level and expression of vascular epithelial growth factor in ovarian epithelial carcinoma. *Ai Zheng* 2003; 22: 58-61.
45. Schiffenbauer Y.S., Meir G., Maoz M. i wsp.: Gonadotropin stimulation of MLS human epithelial ovarian carcinoma cells augments cell adhesion mediated by CD44 and by alpha (v)-integrin. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84: 296-302.
46. Choi K.C., Kang S.K., Nathwani P.S. i wsp.: Differential expression of activin/inhibin subunit and activin receptor mRNAs in normal and neoplastic ovarian surface epithelium (OSE). *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001; 174: 99-110.
47. Minegishi T., Kameda T., Hirakawa T. i wsp.: Expression of gonadotropin and activin receptor messenger ribonucleic acid in human ovarian epithelial neoplasms. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 2764-2770.
48. Zheng W., Lu J.J., Luo F. i wsp.: Tumour stroma as the main source of inhibin production in ovarian epithelial tumours. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000; 44: 104-113.
49. Welt C.K., Lambert-Messerlian G., Zheng A. i wsp.: Presence of activin, inhibin and follistatin in epithelial ovarian carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3720-3727.
50. Flemming P., Grothe W., Maschek H. i wsp.: The site of inhibin production in ovarian neoplasms. *Histopathology* 1996; 29: 456-468.

XXIX Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego „Kobieta Współczesna”

Poznań, 28-30 września 2006 r., Międzynarodowe Targi Poznańskie

Szanowni Państwo, Koleżanki i Koledzy,

Z dużą satysfakcją mam zaszczyt poinformować Państwa, że w dniach 28-30 września 2006 roku odbędzie się XXIX Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego pod hasłem „Kobieta Współczesna”. Podczas trwania Kongresu dyskutować będziemy przede wszystkim o aktualnych, najważniejszych zagadnieniach dotyczących naszej specjalności, a także o kwestiach, które są obecnie szeroko komentowane zarówno w świecie współczesnej medycyny, jak i w środkach masowego przekazu.

Nawiązując do myśli przewodniej Kongresu, zastanowimy się nad rolą lekarza ginekologii w procesie edukacji współczesnych Polek, by pod względem dbałości o własne zdrowie, a także celowej profilaktyki prozdrowotnej, niezależnie od wieku, czuły się bezpiecznie i komfortowo. Postaramy się też sprecyzować i omówić propozycje współczesnej ginekologii dla świadomych, postępowych kobiet.

Z tych też względów zachęcamy Państwa do przedstawienia swoich osiągnięć naukowych i zawodowych. Prace, które zostaną zakwalifikowane przez Komitet Naukowy Kongresu PTG, będą przedstawione w formie prezentacji ustnych i w czasie sesji plakatowych. Streszczenia zostaną opublikowane w materiałach zjazdowych. Ponadto miło nam zawiadomić Państwa, że autorzy najciekawszych doniesień naukowych zostaną nagrodzeni, wyróżnieni i zaproszeni do publikacji w polskich czasopismach wydawanych i afiliowanych przez PTG. Nasze spotkanie we wrześniu 2006 roku zaplanowaliśmy w nowoczesnym, przestronnym i doskonale wyposażonym obiekcie, znajdującym się na terenie Międzynarodowych Targów Poznańskich, gdzie odbędą się obrady i wszystkie spotkania im towarzyszące.

Ze względów organizacyjnych będziemy zobowiązani za przesłanie wstępnego zgłoszenia udziału w XXIX Kongresie PTG na formularzu do 30 września 2005 roku.

Mam nadzieję, że atmosfera zawsze przyjaznego Poznania oraz naszego Kongresu pozwoli na owocną dyskusję i wypracowanie standardów lepszych form diagnostyki i terapii stosowanych w położnictwie i ginekologii.

Zapraszając Państwa do Poznania, pozostaję z szacunkiem
prof. dr hab. n. med. Marek Spaczyński

Tematyka XXIX Kongresu PTG:

profilaktyka w ginekologii, badania podstawowe w ginekologii, ginekologia zachowawcza i operacyjna, onkologia ginekologiczna, uroginekologia, endokrynopatia ginekologiczna, niepłodność i planowanie rodziny, okres pokwitania i senium, biologia molekularna w położnictwie i ginekologii, diagnostyka obrazowa, diagnostyka i terapia ciąży, poród przedwczesny i wcześniactwo, zakażenia w położnictwie, współczesne poglądy na sposoby zakończenia ciąży, szkolenia w położnictwie i ginekologii, aspekty etyczno-prawne w położnictwie i ginekologii, zasady organizacji i prowadzenia indywidualnych praktyk lekarskich, choroby zakrzepowo-zatorowe w ginekologii i położnictwie.

Formularz zgłoszeniowy znajdujący się na stronie http://www.gpsk.am.poznan.pl/ptg/kongres_formularz.html prosimy przesyłać na adres Sekretariatu Kongresu:

Sekretariat XXIX Kongresu Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego:

Małgorzata Skowrońska

Klinika Onkologii Ginekologicznej

ul. Polna 33, 60-535 Poznań

tel. (0*61) 841 92 65, 841 93 30, faks (0*61) 841 94 65, 841 96 90

e-mail: ptg zg@gpsk.am.poznan.pl, ptg zg@pop3.poczta.onet.pl, skom@gpsk.am.poznan.pl

www: www.kongresptg.prv.pl, www.gpsk.am.poznan.pl/ptg