

Ризик неоплазії в педіатричних хворих, які отримують лікування гормоном росту, — доповідь Комітету з лікарських препаратів і терапії Товариства педіатрів-ендокринологів (Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee)

Sripriya Raman, Adda Grimberg, Steven G. Waguespack, Bradley S. Miller, Charles A. Sklar, Lillian R. Meacham, Briana C. Patterson // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2015. — Jun; 100 (6). — P. 2192–2203.

Показано, що гормон росту (ГР) та інсуліно-подібний фактор росту впливають на ріст пухлини *in vitro* і в деяких тваринних моделях. У цьому звіті узагальнені наявні фактичні дані про те, що терапія ГР в дитячому віці пов'язана з підвищеним ризиком розвитку неоплазії під час або після завершення курсу лікування.

Літературний пошук здійснювали через PubMed, починаючи з лютого 2014 р. Вивчали написані англійською мовою оригінальні статті, присвячені терапії ГР і ризику неоплазій. Наступні пошуки були здійснені з метою залучення додаткових відповідних публікацій.

Сукупність доказів. Немає клінічних доказів, що підтверджують зв'язок між терапією ГР в дитинстві та розвитком неоплазій у дітей, які не хворіли на рак раніше або не мають відомих чинників ризику розвитку раку. Також не повідомляється, що терапія ГР збільшує ризик розвитку неоплазії в указаній групі населення, хоча більшість цих даних отримані в результаті постмаркетингових моніторингових досліджень, які не мали

відповідного контролю. Стосовно пацієнтів, які входять у групу вищого ризику розвитку раку, у наш час також недостатньо даних, що лікування ГР ще більше підвищує ризик розвитку в них раку. У дітей, які вже пережили рак, лікування ГР, найімовірніше, не збільшує ризик рецидиву, але може збільшити ризик виникнення первинних новоутворень у майбутньому.

Висновки. У дітей, які не мають відомих чинників ризику розвитку злоякісних новоутворень, лікування ГР можна проводити безпечно та без страху за підвищення ризику розвитку неоплазії. У дітей з відповідними медичними діагнозами, що вказують на схильність до розвитку злоякісних пухлин, використання ГР слід дуже серйозно проаналізувати на індивідуальній основі і у разі вибору забезпечити відповідний нагляд за розвитком злоякісних пухлин. Також ГР може бути використаний для лікування ГР-дефіцитних станів у дітей, які вже пережили рак і перебувають у стадії ремісії, але з розумінням того, що терапія ГР може підвищити ризик розвитку інших новоутворень.

Генетична та епігенетична модуляція чутливості до гормону росту визначається за дослідженням утворення ІФР-1

Meriem Ouni, Anne-Laure Castell, Agnès Linglart, and Pierre Bougnères // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2015. — Jun; 100 (6). — P. E919–25.

Як і всі гормони, гормон росту (ГР) має різноманітний фізіологічний вплив на людей. Багато з ефектів, які ініціюються зв'язуванням ГР з його рецептором (GHR) у тканинах-мішенях, опосередковані експресією гена інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1). Генетичні, а також епігенетичні варіації, як відомо, сприяють індивідуальній різноманітності ГР-залежних фенотипів за допомогою двох механізмів. Перший з них — це генетичний поліморфізм гена рецептора до ГР (GHR) внаслідок основної

делеції екзона 3. Другий, про який було повідомлено нещодавно, — епігенетична відмінність у метилуванні кластера CG (особливо CG-137), розташованого в проксимальній частині P2 промотора гена ІФР-1.

Метою дослідження було оцінити відносний вплив цих двох факторів, які контролюють індивідуальну чутливість до ГР, шляхом вимірювання рівня ІФР-1 у сироватці крові у відповідь на ін'єкції ГР (тест на утворення ІФР-1) у вибірці із 72 дітей з ідіопатичною низькорослістю.

Висновки. У той час як від d3 поліморфізму GHR залежить 19 % варіативності відповіді ІФР-1, метилування CG-137 у промютері ІФР-1 відповідає за 30 %. Сумарний внесок цих двох чинників загалом

становить 43 %. Наше спостереження засвідчує, що генетичні та епігенетичні варіації в локусах GHR і ІФР-1 відіграють важливу роль як незалежні модулятори індивідуальної чутливості до ГР.

Незалежний від інсуліноподібного фактора росту вплив гормона росту на утворення хряща ростових пластин і зростання кісток у довжину

Shufang Wu, Wei Yang, and Francesco De Luca // Endocrinology. – 2015. – Jul; 156 (7). – P. 2541–2551.

Гормон росту (ГР) стимулює утворення хряща ростових пластин і зростання кісток у довжину, впливаючи безпосередньо на ростову пластину. Проте поки що не відомо, чи ці ефекти повністю опосередковані місцевою експресією та дією інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) та інсуліноподібного фактора росту 2 (ІФР-2).

Щоб визначити, чи має ГР які-небудь ІФР-незалежні ефекти, які стимулюють зростання, ми вивели мишей $TamCart1^{Igf1^{rflox/flox}}$. Системне введення цим мишам тамоксифену постнатально призвело до видалення гена рецептора ІФР-1 (IGF1R) винятково в пластині росту. Мишам $TamCart1^{Igf1^{flox/flox}}$, яким вводили тамоксифен (КО-миші), а також їх одноплетникам $Igf1^{rflox/flox}$, що входили до групи контролю (С-миші), протягом чотирьох тижнів вводили ГР. Наприкінці чотиритижневого періоду зростання великогомілкової кістки й висота пластинки

росту в КО-мишей, які отримували ГР, були більшими, ніж у групі контролю або в КО-мишей, які не отримували ГР. Системне введення ГР збільшувало фосфорилування JAK2 і STAT5B у пластинах росту великогомілкової кістки КО- і С-мишей. Крім того, ГР підсилював експресію мРНК морфогенетичного білка кістки 2 (BMP-2) та експресію мРНК і фосфорилування білка ядерного фактора NF-kB p65 у КО- і С-мишей.

Висновки. Отже, ГР може активізувати хрящову пластину росту і зростання кістки в довжину, впливаючи безпосередньо на пластину росту навіть тоді, коли є перешкоди для локальної дії ІФР-1 та ІФР-2. Необхідні подальші дослідження для з'ясування внутрішньоклітинних молекулярних механізмів, що опосередковують ІФР-незалежні ефекти ГР, які стимулюють зростання.

Підготувала В.Б. Малашюк